

ESTUDOS CLÍNICOS

Comparação entre duas doses de ácido tranexâmico intra-articular no sangramento pós-operatório de artroplastia total do joelho: estudo clínico randomizado



Edmundo Pereira de Souza Neto ^{a,*} e Gorka Usandizaga ^b

^a Centre Hospitalier de Montauban, Département d'Anesthésie, Montauban, France

^b Centre Hospitalier de Montauban, Département de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie, Montauban, France

Recebido em 24 de setembro de 2019; aceito em 27 de março de 2020

Disponível na Internet em 8 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Hemorragia;
Hemostasia;
Intra-articular;
Intravenosa;
Tópico;
Artroplastia total do joelho;
Ácido tranexâmico

Resumo

Introdução: O Ácido Tranexâmico (TXA), agente antifibrinolítico que inibe a atividade fibrinolítica da plasmina, é usado para reduzir a perda sanguínea perioperatória e a necessidade de transfusão em cirurgia ortopédica. O objetivo do estudo foi comparar o efeito de duas doses intra-articulares (1 g e 2 g) de ácido tranexâmico no sangramento pós-operatório de pacientes adultos submetidos a prótese total unilateral de joelho.

Método: Realizamos estudo com operador único, randomizado, controlado e duplo-cego em dois grupos. O grupo G1 recebeu 1 g de TXA intra-articular e o grupo G2, 2 g de TXA intra-articular. Os dois grupos receberam 15 mg.kg⁻¹ IV antes da incisão cirúrgica (dose de indução de TXA) e 10 mg.kg⁻¹ por via oral, 6 e 12 horas após a dose de indução de TXA. O desfecho primário foi o sangramento medido pela perda sanguínea na drenagem pós-operatória. Os desfechos secundários foram alteração nos níveis de hemoglobina e hematócrito no primeiro e terceiro dias de pós-operatório e necessidade de transfusão durante a hospitalização.

Resultados: Cem pacientes foram randomizados e 100 foram incluídos na análise. A perda sanguínea pela drenagem pós-operatória foi semelhante nos dois grupos (200 ± 50 mL vs. 250 ± 50 mL, grupos G1 e G2, respectivamente). A variação nos valores de hematócrito e hemoglobina (% de variação) entre o pré-operatório e o dia 3 não foi estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G2 (18 ± 5 vs. 21 ± 4; 21 ± 7 vs. 22 ± 5, respectivamente). Nenhum paciente recebeu transfusão de sangue.

Conclusões: O estudo não mostrou superioridade na dose de 2 g de ácido tranexâmico intra-articular em comparação à dose de 1 g. ClinicalTrials.gov Identifier NCT04085575.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: edmundo.pereira-de-souza@hotmail.fr (E.P. Souza Neto).

KEYWORDS

Hemorrhage;
Hemostasis;
Intra-articular;
Intravenous;
Topical;
Total knee
arthroplasty;
Tranexamic acid

Comparison of two doses of intra-articular tranexamic acid on postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a randomized clinical trial**Abstract**

Introduction: Tranexamic Acid (TXA), an antifibrinolytic that inhibits the fibrinolytic activity of plasmin is used to decrease perioperative blood loss and transfusion requirements in orthopedic surgery. The aim of our study was to compare postoperative bleeding in two intra-articular doses (1 g and 2 g) of tranexamic acid in adult patients undergoing unilateral total knee replacement.

Method: We conducted a single-operator, randomized, and controlled, double-blind study in two groups. The G1 group received 1 g of intra-articular TXA and the G2 group 2 g of intra-articular TXA. Both groups received 15 mg.kg⁻¹ IV before the surgical incision (TXA induction dose) and then 10 mg.kg⁻¹, orally, 6 and 12 hours after the induction dose of TXA. The primary endpoint was bleeding measured by blood loss in postoperative drainage. Secondary outcomes were change in hemoglobin and hematocrit levels on the first and third postoperative days, and the need for transfusion during hospitalization.

Results: In total, 100 patients were randomized, and 100 were included in the analysis. Blood loss in postoperative drainage was similar in both groups (200 ± 50 vs. 250 ± 50 mL, G1 and G2 groups respectively). Change in hematocrit and hemoglobin values (% of change) between preoperative and day 3 were not statically significant between groups G1 and G2 (18 ± 5 vs. 21 ± 4; 21 ± 7 vs. 22 ± 5 respectively). No patients received blood transfusion.

Conclusions: Our study did not show superiority of 2 g of intra-articular tranexamic acid compared to 1 g.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT04085575

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Desde 1860, quando Verneuil realizou uma artroplastia interposicional, o número de pacientes que necessitam de artroplastia de joelho aumentou consideravelmente devido ao envelhecimento da população.¹ A Artroplastia Total de Joelho (ATJ) é largamente utilizada como tratamento efetivo no estágio terminal da osteoartrite e em outras doenças das articulações do joelho. Progressos nos componentes e nas técnicas cirúrgicas melhoraram consideravelmente os resultados da ATJ. Não obstante, a ATJ é um procedimento cirúrgico acompanhado de importante perda sanguínea perioperatória.²

Os métodos tradicionais para reduzir a perda sanguínea e as taxas de transfusão incluem o uso de torniquete pneumático, recuperação intraoperatória de células, anestesia com hipotensão controlada, eritropoetina, transfusão de sangue autóloga, *plug* intramedular do canal femoral, uso de cimento, pinçamento de drenos, navegação e cirurgia minimamente invasiva.^{1,2}

O Ácido Tranexâmico (TXA), um antifibrinolítico que apresenta ação anti-hemorrágica por inibir a atividade fibrinolítica da plasmina, tem sido utilizado como droga adjuvante com essa finalidade, e diversos estudos confirmaram a eficácia do TXA na diminuição da perda sanguínea.^{3,4}

A fibrinólise é estimulada pela perda sanguínea que segue o trauma cirúrgico e a ATJ pode estar associada ao aumento da atividade fibrinolítica.⁴⁻⁶ O TXA inibe a fibrinólise, bloqueando a ligação da fibrina aos sítios de ligação da lisina do plasminogênio.⁴⁻⁷ Isso inibe a formação de plasmina e desloca o plasminogênio da superfície da fibrina.⁵⁻⁸ Dados de

vários estudos mostram que, *in vivo*, altas doses de ácido tranexâmico parecem retardar a ativação do sistema complemento. Assim, o TXA reduz o sangramento na ATJ. Além disso, o impacto funcional do TXA foi confirmado em estudos que avaliaram diferentes doses e vias de administração.⁴⁻⁹

Na literatura, a eficácia do TXA intra-articular também foi confirmada, embora a dose adequada permaneça incerta.^{4,6-9}

Objetivo

O objetivo do estudo foi medir o sangramento pós-operatório com duas dosagens de ácido tranexâmico intra-articular (1 g vs. 2 g) associadas à administração intravenosa e oral de ácido tranexâmico (Sanofi-Aventis® Gentilly, França).

Método

Após aprovação do comitê de ética do hospital e o consentimento informado, realizamos um estudo, randomizado, controlado e duplo-cego, com operador único em adultos submetidos à Artroplastia Total do Joelho (ATJ) unilateral de Janeiro a Julho de 2019.

Os critérios de exclusão foram ausência de consentimento, alergia ao ácido tranexâmico, comorbidade importante (cardiopatia isquêmica grave, doença pulmonar grave, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática), coagulopatia (contagem plaquetária pré-operatória < 150.000 mm³, Razão Normalizada Internacional-INR > 1,4 ou tempo parcial prolongado de tromboplastina > 1,4 vezes o normal),

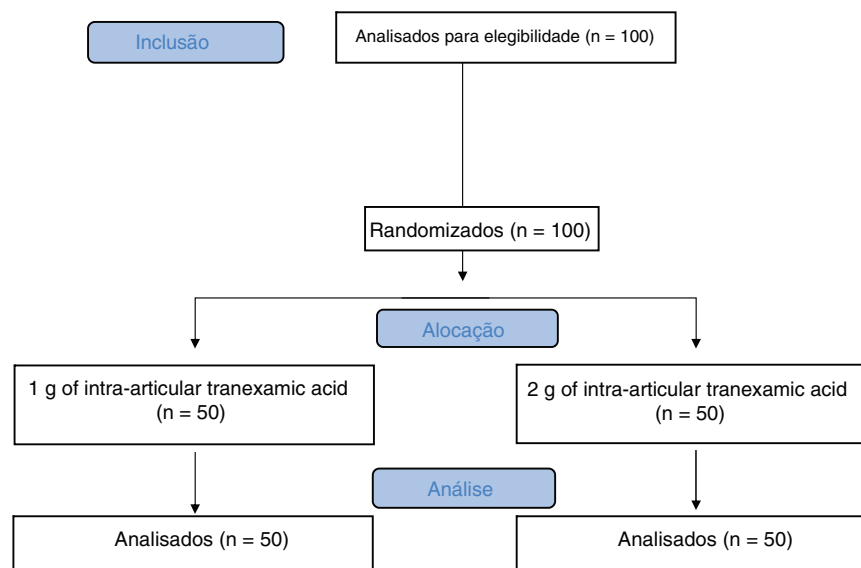


Figura 1 Fluxograma CONSORT.

história de doença tromboembólica arterial ou venosa (acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar), doença hematológica (doença hematopoiética, hemorrágica ou trombogênica), retinopatia (limitação grave do campo de visão e/ou distorção da cor), recusa em receber produtos sanguíneos, gravidez, histórico de convulsões e participação em outro estudo clínico.

Pacientes com anemia pré-operatória (hemoglobina $< 13 \text{ g.dL}^{-1}$) não foram excluídos; ao contrário, foram submetidos ao protocolo atual pré-operatório padrão em nossa instituição (administração intravenosa de ferro e/ou eritropoetina 40.000 UI subcutânea) e a cirurgia era adiada até que o nível de hemoglobina alcançasse o valor de 13 g.dL^{-1} .

Todos os pacientes foram orientados a suspender anticoagulantes e antiagregantes plaquetários (exceto aspirina), de acordo com as recomendações da Sociedade Francesa de Anestesia e Reanimação-SFAR (*Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (<https://sfar.org/welcome-the-sfar-website/>)).

Os pacientes recrutados foram randomizados antes da operação (fig. 1), empregando-se números aleatórios gerados pelo programa Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, Washington, EUA).

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo G1 recebeu 1 g de ácido tranexâmico (TXA) intra-articular e o grupo G2 recebeu 2 g de ácido tranexâmico intra-articular. Ambos os grupos receberam dose de indução de TXA de 15 mg.kg^{-1} IV antes da incisão na pele e a seguir, dose de 10 mg.kg^{-1} de TXA via oral, administrada 6 e 12 horas após a dose de indução IV de TXA.

Os envolvidos no estudo (paciente, anestesista e cirurgião) eram cegos quanto à alocação do tratamento. O caráter duplo-cego foi mantido durante o estudo, a menos que o anesthesiologista responsável pelo caso precisasse revelar a alocação por razões clínicas (embora todos os pacientes fossem mantidos cegos). O investigador coordenador permaneceu cego até o estudo estar completo e pronto para análise.

O desfecho primário foi sangramento representado pela perda sanguínea na drenagem pós-operatória. Os desfechos secundários foram alterações nos níveis de hemoglobina e hematócrito no primeiro e terceiro dias de pós-operatório e a necessidade de transfusão durante a hospitalização.

Artroplastia total de joelho (ATJ) e técnica anestésica

A profilaxia antibiótica perioperatória com cefalosporina de primeira geração para prevenir infecção foi administrada a todos os pacientes antes da raqui-anestesia. Não foi empregado garroteamento durante a cirurgia.

Foi feita incisão cutânea mediana longitudinal. A artrotomia do vasto médio foi realizada para deformidades genu-varum, e artrotomia lateral (procedimento de Keblish) para deformidades genu-valgum.

Foi implantada prótese de artroplastia total primária de joelho Anatomic® (AMPLITUDE®, Valence, França) com cirurgia assistida por computador (AMPLIVISION®, Valence, França), sendo empregada a mesma técnica cirúrgica na totalidade dos pacientes.

Os pacientes tiveram o orifício do guia intramedular no interior do fêmur fechado no ponto de entrada por impactação de enxerto ósseo estrutural autólogo. As próteses femorais e tibiais foram implantadas sem cimento.

Infiltração intra-articular com 150 mL da solução contendo 146 mL de ropivacaína (2 mg.mL^{-1}), 3 mL de cetoprofeno (30 mg) e 1 mL de adrenalina (0,5 mg) foi realizada antes da colocação do implante empregando um kit de anestesia peridural. Concluímos o procedimento com infiltração subcutânea (50 mL de ropivacaína). O cateter peridural foi deixado para reinjeção no dia 1 do pós-operatório.

No dia 1 do pós-operatório, foi realizada outra infiltração intra-articular de 20 mL da mistura de 17 mL de ropivacaína $7,5\%$ (2 mg.mL^{-1}) com 3 mL de cetoprofeno (30 mg). Ao final da injeção, o cateter foi removido.

O dreno de sucção, colocado dentro da cápsula do joelho, foi clampeado por até oito horas após o término da cirurgia. Para os dois grupos, foram administrados diretamente na cavidade articular 1 g (2 mL) ou 2 g (4 mL) de TXA diluídos em solução salina para o volume final de 50 mL.

Todos os pacientes permaneceram normotensos no período perioperatório. Recuperação intraoperatória de células e dispositivo bipolar *sealer* não foram empregados no intraoperatório. Crioterapia pré e pós-operatória foi realizada nos dois grupos.

A movimentação ativa contínua dos pacientes foi iniciada três horas após o término da cirurgia. O curativo e o dreno de sucção foram removidos 24 horas após a cirurgia.

A drenagem de sangue pós-operatória foi medida para todos os pacientes, despejando o sangue do dreno de sucção em um recipiente para medir o volume. A escala volumétrica externa dos frascos de medição foi idêntica para todos os pacientes.

Os valores de hemoglobina e hematócrito foram registrados no pré-operatório e nos dias 1, 2 e 3 do pós-operatório.

O volume sanguíneo do paciente foi calculado com a fórmula de Nadler et al.,¹⁰ e a perda sanguínea foi estimada pelo método proposto por Mercuriali e Inghilleri.¹¹ Em nosso estudo, optamos por usar o hematócrito do dia 3 pós-operatório para o cálculo da perda sanguínea, e não o do dia cinco pós-operatório originalmente descrito.

$$\text{Volume sanguíneo} = \text{Mulheres} : 604 + 0,0003668 \times \text{altura (cm}^3\text{)} + 32,2 \times \text{peso (kg)}.$$

$$\text{Volume sanguíneo} = \text{Mulheres} : 183 + 0,000356 \times \text{altura (cm}^3\text{)} + 33 \times \text{peso (kg)}.$$

$$\text{Perda estimada de sangue} = \text{volume sanguíneo} \times (\text{hematócrito pré-hemató crito-pós})$$

Se o paciente era transfundido antes do hematócrito do dia 3 pós-operatório, adicionávamos o volume (em mililitros) de hemácias transfundidas.

A transfusão de sangue foi realizada pela equipe de anestesia de acordo com as recomendações da Sociedade Francesa de Anestesia e Medicina Intensiva (<https://sfar.org/welcome-the-sfar-website/>) ou se condições ou sintomas clínicos como taquicardia e hipotensão indicassem anemia. O volume total de transfusão de sangue também foi registrado e todas as transfusões de sangue foram realizadas dentro do período de três dias do pós-operatório. O mesmo protocolo analgésico foi administrado nos dois grupos.

A enoxaparina sódica (Lovenox®, Sanofi-Aventis, Gentilly, França) foi administrada por via subcutânea 6 horas após o término do procedimento em todos os pacientes e continuou por 4 semanas no pós-operatório para a profilaxia de trombose venosa profunda. Além do tratamento profilático com heparina de baixo peso molecular, meia de compressão estática foi usada no membro inferior não operado durante o período pós-operatório. Todos os pacientes receberam

seguinte de rotina no 1°, 3°, 6° e 12° mês após a cirurgia. As complicações foram avaliadas e registradas durante o seguimento.

Análise estatística

O teste *U* de Mann-Whitney foi realizado para comparar variáveis quantitativas (idade, peso e índice de massa corporal). As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste exato de Fischer. O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, associado ao teste de Mann-Whitney, foi utilizado para comparar os valores de hematócrito e hemoglobina entre os grupos no pré-operatório e para os dias 1, 2 e 3. O teste não paramétrico de Friedman, associado ao teste de pares combinados de Wilcoxon, corrigido para múltiplas comparações, foi utilizado para comparar as alterações no hematócrito e na hemoglobina entre períodos sucessivos em cada grupo no período pré-operatório e nos dias 1, 2 e 3.

A análise de poder mostrou que seriam necessários 98 participantes para mostrar uma diferença absoluta de 30% na perda sanguínea na drenagem pós-operatória entre os grupos com um risco alfa de 0,05 e um poder de 80% usando um teste bicaudal. Os resultados foram expressos em mediana ± desvio mediano absoluto. O desvio mediano absoluto é uma variação do desvio médio absoluto, e é ainda menos afetado pelos valores externos, uma vez que esses valores têm menos influência no cálculo da mediana do que na média. Em geral, para dados com valores extremos, o desvio mediano absoluto ou a faixa interquartil pode fornecer uma estimativa ou variabilidade mais estável do que o desvio padrão.

Valores de *p* inferiores ao nível escolhido de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software StatView® para Windows (Abacus® Concepts Inc., Berkeley, CA, EUA, 1996, versão 4.57).

Resultados

De Janeiro a Julho de 2019, 100 pacientes agendados para artroplastia total primária unilateral do joelho em nosso hospital foram avaliados quanto à participação neste estudo. Obtivemos dois grupos de 50 pacientes, estatisticamente comparáveis em termos de idade, sexo, índice de massa corporal e classe ASA, tempo de cirurgia, sangramento intra-operatório e uso de antiagregantes plaquetários (tabela 1). A análise de perda sanguínea não mostrou diferenças significantes entre os grupos, na presença ou ausência de tratamento com aspirina (*p* = 0,48).

Os valores pré-operatórios da hemoglobina, do hematócrito e da contagem de plaquetas estavam dentro da faixa normal em todos os pacientes. O nível médio de hemoglobina e hematócrito no pré-operatório dos grupos I e II foi 14 g.dL⁻¹ e 42%, para ambos os grupos (tabelas 2 e 3). As diminuições dos valores de hematócrito e hemoglobina foram semelhantes nos dois grupos e não foram estatisticamente significantes entre os dias 1, 2 e 3 (tabelas 2 e 3).

Nenhum paciente foi transfundido. O critério utilizado para determinar a transfusão foi o valor de hemoglobina inferior a 7 mg.dL⁻¹ ou comprometimento da condição

Tabela 1 Características demográficas, dados cirúrgicos, drenagem e cálculo da perda sanguínea (mL) dos participantes incluídos no estudo

	G1	G2	Valor do p
Número	50	50	
Idade (anos)	73 ± 6,5	73 ± 6	0,59
Peso (kg)	78 ± 7,0	75 ± 10	0,13
Altura (m)	1,65 ± 0,11	1,65 ± 0,05	0,93
IMC (kg.m ⁻²)	30 ± 3	27 ± 3,0	0,12
Gênero (Femino/Masculino)	28/22	30/20	0,32
Lado (direito/esquerdo)	27/23	27/23	0,22
ASA (I / II / III / IV)	3/35/12/0	5/38/7/0	0,51
Pacientes em uso de AAS (n)	10	8	0,18
Duração da Cirurgia (minutos)	60 ± 4	60 ± 5	0,20
Drenagem pós-operatória (mL)	200 ± 50	250 ± 50	0,82
Perda sanguínea calculada (mL)	321 ± 116	371 ± 104	0,57

O grupo G1 recebeu 1 g de ácido tranexâmico intra-articular e o grupo G2 recebeu 2 g de ácido tranexâmico intra-articular. Os dois grupos receberam 15 mg.kg⁻¹ IV aos 20 minutos da indução e depois 10 mg.kg⁻¹ via oral 6 e 12 horas após a dose de indução IV de ácido tranexâmico. Os resultados foram expressos em mediana ± desvio mediano absoluto. AAS, em uso de Aspirina lisina; IMC, Índice de Massa Corporal; D, Dia; Hb, Hemoglobina; Ht, Hematócrito; kg, Quilograma; m, metro; NS, Não Significante.

clínica, evidenciado por taquicardia, hipotensão ou sintomas de anemia durante ou após a cirurgia, em consulta com a equipe de anestesia.

O tempo médio de internação foi semelhante e inferior a quatro dias em ambos os grupos com mediana (e desvio padrão da mediana) inferior a quatro dias (2,5 ± 0,9 dias no grupo G1 e 2,9 ± 1,0 dias no grupo G2).

Tabela 2 Valores pré e pós-operatórios do hematócrito

	G1	G2	Valor de p
Número	50	50	
Ht (%) pré-operatório (D0)	42 ± 3	42 ± 2	0,55
Ht (%) no D1	37 ± 3 ^a	37 ± 2 ^a	0,51
Ht (%) no D2	33 ± 6 ^b	34 ± 2 ^b	0,99
Ht (%) no D3	33 ± 3 ^c	33 ± 3 ^c	0,72
Ht (% de variação) entre D0-D1	12 ± 3	12 ± 4	0,48
Variação do Ht (% de variação) entre D0-D3	18 ± 5	21 ± 4	0,85

O grupo G1 recebeu 1 g de ácido tranexâmico intra-articular e o grupo G2 recebeu 2 g de ácido tranexâmico intra-articular. Os dois grupos receberam 15 mg.kg⁻¹ IV aos 20 minutos na indução e depois 10 mg.kg⁻¹, via oral 6 e 12 horas após a dose de indução IV do ácido tranexâmico. Os resultados foram expressos em mediana ± desvio mediano absoluto. D, Dia; g.dL⁻¹, gramas por decilitro; Ht, Hematócrito; NS, Não Significante.

p < 0,05

^a pré-operatório vs. D1.

^b pré-operatório vs. D2.

^c pré-operatório vs. D3.

Durante o seguimento pós-operatório de rotina, nenhum paciente incluído neste estudo apresentou evento tromboembólico sintomático ou infecção profunda no local da cirurgia.

Discussão

Cirurgias ortopédicas de grande porte, como artroplastia total de joelho, são frequentemente associadas a perda sanguínea e representam um desafio no que diz respeito ao manuseio da reposição de líquidos, de transfusões e da homeostase da coagulação.² A necessidade de transfusão de sangue pode associar-se a complicações como infecções virais, reações transfusionais e sobrecarga de líquidos. Além disso, as transfusões aumentam o tempo de internação e os custos hospitalares.¹² Os riscos e custos da transfusão de sangue têm gerado interesse em estratégias de conservação de sangue, que incluem anestesia com hipotensão controlada, recuperação de células no intraoperatório e uso de eritropoietina e agentes antifibrinolíticos.^{3,13}

O Ácido Tranexâmico (TXA) é um antifibrinolítico que inibe competitivamente a ativação do plasminogênio em plasmina.³ O TXA também pode inibir diretamente a atividade da plasmina, sendo necessárias, entretanto, doses mais altas.³ Como resultado, há diminuição da ação proteolítica nos monômeros e no fibrinogênio da fibrina, resultando em estabilização do coágulo.³ O TXA tem sido utilizado para diminuir a perda sanguínea e a taxa de transfusão sem aumentar os eventos trombóticos.^{3-5,8,13}

Apesar de vários estudos clínicos comprovarem a eficácia do TXA na artroplastia total do joelho, não há, ainda, consenso sobre o esquema ideal para a administração do TXA.¹⁴⁻¹⁹ As diferenças encontradas nos estudos poderiam ser explicadas por técnicas cirúrgicas distintas; discrepâncias nas posologias do TXA; e variações entre hospitais quanto aos critérios de indicação de transfusão de sangue.¹⁴⁻¹⁹ No entanto, além da segurança, a eficiência e os custos são parâmetros cruciais para estabelecer o melhor método de administração de qualquer droga.^{20,21}

Administração sistêmica (IV) intra-articular e oral fazem parte dos esquemas terapêuticos do TXA mais utilizados

Tabela 3 Valores pré e pós-operatórios da Hemoglobina

	G1	G2	Valor de p
Número	50	50	
Hb (g.dL ⁻¹) pré-operatória (D0)	14 ± 1	14 ± 0.8	0,39
Hb (g.dL ⁻¹) no D1	12 ± 1 ^a	12 ± 1 ^a	0,37
Hb (g.dL ⁻¹) no D2	10 ± 2 ^b	11 ± 1 ^b	0,88
Hb (g.dL ⁻¹) no D3	11 ± 1 ^c	11 ± 1 ^c	0,82
Hb (% de perda) entre D0-D1	11 ± 4	12 ± 4	0,69
Hb (% de variação) variação entre D0-D3	21 ± 7	22 ± 5	0,71

O grupo G1 recebeu 1 g de ácido tranexâmico intra-articular e o grupo G2 recebeu 2 g de ácido tranexâmico intra-articular. Ambos os grupos receberam 15 mg.kg⁻¹ IV aos 20 minutos da indução e depois 10 mg.kg⁻¹, via oral 6 e 12 horas após a dose de indução IV do ácido tranexâmico. Os resultados foram expressos em mediana ± desvio mediano absoluto. D, Dia; g.dL⁻¹, gramas por decilitro; Ht, Hemoglobina; NS, Não Significante.

p < 0,05; ^a pré-operatório vs. D1, ^b pré-operatório vs. D2, ^c pré-operatório vs. D3.

rotineiramente e que se mostraram seguros e eficazes.^{5,16,18,21} Na metanálise realizada por Li et al.²⁰ em pacientes a serem submetidos à artroplastia total de joelho, foi demonstrado que a administração combinada de TXA, quando comparada à via de administração única, foi acompanhada de valores significativamente reduzidos para a perda sanguínea total, a necessidade de transfusão, a queda da hemoglobina pós-operatória e a duração da internação.²⁰ Além disso, nenhum efeito adverso, como infecção superficial, Trombose Venosa Profunda (TVP) ou Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) foram associados ao TXA.²⁰ O risco de TVP ou o risco geral de TEV após o uso de TXA na artroplastia total do joelho foi minuciosamente analisado, e até agora os estudos não revelaram aumento na TVP ou na incidência geral de TEV associado ao uso de TXA.^{19,22}

Quanto aos níveis plasmáticos após a administração de TXA, estudos realizados em voluntários saudáveis demonstraram que o tempo necessário para atingir os níveis plasmáticos máximos de TXA foi 30 minutos para administração intramuscular, duas horas para administração oral e 5 a 15 minutos para injeção intravenosa.^{23,24} Os níveis plasmáticos após TXA tópico são aproximadamente 70% inferiores aos da administração intravenosa. Os níveis de TXA no plasma após doses baixas (1,5g) e altas (3,0g) foram 4,5 mg.L⁻¹ e 8,5 mg.L⁻¹, respectivamente. Por sua vez, o nível plasmático registrado uma hora após 10 mg.kg⁻¹ de TXA IV foi 18 mg.L⁻¹.²⁵

O esquema da administração adequado de TXA descrito na literatura varia de dose única de ataque pré-operatória de TXA à infusão contínua pós-operatória.^{3,4} Blanie et al. avaliaram a extensão da hipercoagulabilidade pós-operatória medindo a associação entre produção elevada de trombina e aumento do risco tromboembólico. Os autores mostraram que o ápice da fibrinólise ocorreu 6 horas após o final da cirurgia e se manteve por aproximadamente 18 horas após a cirurgia. Os autores concluíram que, quando administrado por até 16 ± 2 horas após a cirurgia, o TXA reduziu a fibrinólise no pós-operatório.²⁶

Em nosso protocolo, usamos um esquema de administração combinado de TXA porque, comparado ao esquema de administração único de TXA, a administração combinada demonstrou ser mais eficaz, sem ser acompanhada por aumento de complicações.^{5,6,16,19} Esquemas de

administração combinada de TXA podem ser responsáveis por reduções equivalentes na perda sanguínea e na necessidade de hemotransfusão observadas nos grupos G1 e G2, sem aumento significativo nas complicações pós-operatórias. As reduções nos níveis de hematócrito e hemoglobina foram semelhantes nos dois grupos e não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dias 1, 2 e 3 (tabelas 2 e 3).

Os pacientes em uso de aspirina representaram 20% e 16% dos pacientes nos grupos G1 e G2, respectivamente, e não houve diferença estatisticamente significativa na perda sanguínea entre os dois grupos. Esses resultados sugerem que não há benefícios em usar a dose mais alta de TXA intra-articular.

Conclusão

Este estudo controlado randomizado não mostrou superioridade de 2g de ácido tranexâmico intra-articular em comparação com 1g. Como componente de protocolo multimodal, ambos os esquemas permitiram controle igual da perda sanguínea. A ausência de diferença na perda sanguínea para pacientes em uso de aspirina sugere que a dose mais baixa de TXA intra-articular também possa ser usada nesses pacientes. Mais estudos serão necessários para confirmar esses resultados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Habermann ET. Total joint replacement: an overview. *Semin Roentgenol.* 1986;21:7-19.
2. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop.* 2007;31:39-44.
3. Ortman E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth.* 2013;111:549-63.
4. Tan J, Chen H, Liu Q, et al. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res.* 2013;184:880-7.

5. Jang B, Kao M, Bohm MT, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2014;22:146–9.
6. Wang J, Wang Q, Zhang X, et al. Intra-articular application is more effective than intravenous application of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2017;32:3385–9.
7. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;137:22–5.
8. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005;45:1302–7.
9. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures. *The Annals Pharmacotherapy*. 2012;46:97–107.
10. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51:224–32.
11. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin*. 1996;13:465–78.
12. Moskal JT, Harris RN, Capps SG. Transfusion cost savings with tranexamic acid in primary total knee arthroplasty from 2009 to 2012. *J Arthroplasty*. 2015;30:365–8.
13. Sculco TP. Global blood management in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;357:43–9.
14. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B:1005–15.
15. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, et al. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:681–4.
16. Levine BR, Haughom BD, Belkin MN, et al. Weighted versus uniform dose of tranexamic acid in patients undergoing primary, elective knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014;29:186–8.
17. Seo JG, Moon YW, Park SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:1869–74.
18. Shemshaki H, Nourian SM, Nourian N, et al. One step closer to sparing total blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty: a meta-analysis of different methods of tranexamic acid administration. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135:573–88.
19. Xie J, Hu Q, Huang Z, et al. Comparison of three routes of administration of tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty: Analysis of a national database. *Thromb Res*. 2019;173:96–101.
20. Li JF, Li H, Zhao H, et al. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017;12:22.
21. Li H, Bai L, Li Y, Fang Z. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total-knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12924.
22. Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic Acid: less bleeding and less Thrombosis. *Critical Care*. 2012;16:1–3.
23. Benoni G, Bjorkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetics data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Invest*. 1995;10:280–7.
24. Sano M, Hakusui H, Kojima C, et al. Absorption and excretion of tranexamic acid following intravenous, intramuscular and oral administrations in healthy volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Therapeutics*. 1976;7:375–82.
25. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41–7.
26. Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013;131:e6–11.