

## ESTUDO CLÍNICO

# Ácido tranexâmico na artroplastia total do ombro sob anestesia regional: um estudo randomizado, simples-cego e controlado

Teresa Garcia<sup>a</sup>, Mariana Fragão-Marques<sup>b,\*</sup>, Pedro Pimentão<sup>a,c</sup>, Martim Pinto<sup>a,c</sup>, Inês Pedro<sup>a,c</sup>, Carlos Martins<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Lusíadas, Department of Anesthesiology, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Centro Hospitalar Universitário de São João, Department of Clinical Pathology, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal

Recebido em 6 de abril de 2020; aceito em 26 de outubro de 2020.

### PALAVRAS-CHAVE:

Substituição total do ombro;  
Ácido tranexâmico;  
Perda sanguínea cirúrgica;  
Transfusão de sangue.

### RESUMO:

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar se o ácido tranexâmico (TXA) pode reduzir significativamente a perda sanguínea perioperatória na artroplastia total do ombro (TSA) realizada sob anestesia regional.

**Métodos:** Realizamos um estudo randomizado, cego e controlado. Quarenta e cinco pacientes foram submetidos a TSA sob anestesia regional para tratar artropatia de ruptura do manguito, fraturas proximais do úmero, instabilidade crônica, osteoartrite primária e falhas de próteses anteriores. ), ou nenhuma intervenção (NTXA). O débito total do dreno pós-operatório, a variação de hemoglobina, a perda total de sangue, a perda de hemoglobina e a necessidade de transfusão foram medidos. As variáveis relacionadas à dor também foram avaliadas: avaliação da dor pós-operatória por escala visual analógica, avanço da dor do paciente internado, qualidade da recuperação, tempo de internação e teste de função de coagulação.

**Resultados:** Os participantes apresentaram idade média de 76 anos, 15,6% eram do sexo masculino, 82,2% eram estado físico 1 ou 2 da American Society of Anesthesiologists (ASA). Não houve diferenças entre os grupos quanto às transfusões, tempo operatório, tempo na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA) de permanência e internamento e QoR-15 ou dor pós-operatória. O sangramento medido pela saída do dreno em 2, 24 e 48 horas foi significativamente menor no grupo TXA em cada ponto de tempo. Houve uma diferença na variação de Hb-TXA: mediana (IQR) -1,4(1,3) g/dL vs NTXA: -2,2 ( 1,3) g/dL; diferença mediana: 0,80 [0,00-1,20]; p=0,047. aPTT foi menor em pacientes administrados com TXA (TXA: mediana (IQR) 29,6 (14,0) s vs. NTXA: 33 (5,8) s; diferença nas medianas: -4,00 [-6,50 - -1,00]; p=0,012 ).

**Conclusão:** O uso de TXA diminuiu significativamente a perda sanguínea medida pelo débito do dreno e queda de Hb na TSA sob anestesia regional.

**Autor correspondente:**

E-mail: marianaifrm@gmail.com (M. Fragão-Marques)

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.011>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introdução

A artroplastia total do ombro (TSA) está associada ao risco de perda significativa de sangue perioperatório, com uma taxa de transfusões de sangue relatada de 4,3% a 43%<sup>1-3</sup> com taxas de transfusão recentes variando de 2,4% para 11,3%<sup>2,4,5</sup>. Embora a quantidade de perda de sangue e o número de transfusões necessárias tenham sido relatados como menores na TSA quando comparados às artroplastias de quadril e joelho, a administração de concentrados de eritrócitos às vezes ainda é indicada<sup>2,3,6</sup>. As complicações das transfusões de sangue incluem reações alérgicas, imunossupressão, infecção e lesão cardiopulmonar relacionada à transfusão<sup>3,7,8</sup>, acidentes, bem como eventos tromboembólicos venosos e complicações cirúrgicas, incluindo infecções periprotéticas, fraturas periprotéticas e complicações mecânicas<sup>7</sup>.

O TXA é um agente antifibrinolítico sintético que se liga reversivelmente ao plasminogênio, impedindo a cascata normal de dissolução do coágulo de fibrina<sup>1,9,10</sup>. O uso de TXA resulta em menor perda sanguínea perioperatória, menos hematomas na ferida e taxas de transfusão significativamente mais baixas<sup>11,12</sup>. O TXA demonstrou um excelente perfil de segurança com mínimos efeitos colaterais e sem aumento de eventos tromboembólicos ou cardíacos no período perioperatório, além de ser custo-efetivo em artroplastias articulares e de quadril, cirurgia de coluna e cirurgia cardíaca.<sup>11,12</sup>

O TXA foi validado para ser eficaz na redução da necessidade de transfusão de sangue após artroplastia de quadril e joelho<sup>13,14</sup>. A eficiência do TXA na redução da perda sanguínea após TSA foi demonstrada em pequenos ensaios clínicos retrospectivos e controlados<sup>11,7,15,5</sup>; entretanto, seus resultados não são consistentes<sup>4</sup>. A influência do TXA na TSA devido à fratura do úmero não foi estudada. Em todos os trabalhos a TSA foi realizada sob anestesia geral. Nosso objetivo foi determinar se o TXA pode reduzir significativamente a perda sanguínea perioperatória medida pelo débito de drenagem, queda na hemoglobina (HG) e perda total de sangue em TSA realizada sob anestesia regional.

## Materiais e métodos

### Design de estudo

Realizamos um ensaio clínico randomizado de fase 3, cego (cego para o paciente), controlado em um hospital terciário para avaliar se o TXA reduz a perda de sangue e a taxa de transfusão, intra e pós-operatória, em pacientes submetidos a TSA sob anestesia regional.

Os pacientes submetidos à TSA foram recrutados de fevereiro de 2017 a maio de 2019. Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes com mais de 18 anos de idade e com as seguintes indicações para cirurgia: artropatia lacrimal do manguito, fraturas proximais do úmero, instabilidade crônica, osteoartrose primária e falhas de prótese anterior. Foram excluídos do estudo pacientes

com alergia conhecida ao TXA, evento tromboembólico no ano anterior e recusa em receber transfusão, realizar anestesia regional ou dar consentimento informado por escrito.

O tamanho da amostra foi calculado para um teste de superioridade em que a variação da hemoglobina difere 0,8 entre os grupos, assumindo uma probabilidade de erro tipo II de 0,20 e um nível alfa crítico de 0,05, com um desvio padrão esperado entre os grupos de 1. Uma amostra necessária de 20 indivíduos em cada grupo foi calculado. Assim, um total de 45 participantes foram inscritos e, portanto, randomizados em dois grupos de acordo com uma lista de randomização gerada por computador (desenho paralelo, proporção de alocação 1:1): grupo TXA (TXA, n = 23), onde os pacientes receberam uma injeção intravenosa (IV) infusão de TXA 1g imediatamente antes da cirurgia(5) e um grupo controle (NTXA, n=22) onde os mesmos cuidados foram prestados sem a infusão de TXA. O investigador principal foi responsável pela inscrição dos participantes; o segundo e terceiro autores geraram a sequência de alocação e designaram a intervenção, respectivamente. Os pacientes foram cegados para a intervenção, pois desconheciam a administração de TXA. Além disso, os participantes foram acompanhados durante a internação, bem como 2 meses de pós-operatório e os resultados primários e secundários definidos foram monitorados e registrados.

### Anestesia e procedimentos cirúrgicos

Todos os pacientes foram avaliados em uma consulta de anestesia pré-operatória e a anticoagulação foi interrompida de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Anestesiologia.<sup>16</sup>

A anestesia regional foi realizada sob 0,05-0,1mg de fentanil, utilizando-se bloqueio braquial interescafélico guiado por ultrassom (20ml) combinado com bloqueio supraclavicular (10ml), em plano de abordagem, com mistura de ropivacaína 0,75% (135 mg), lidocaína 2% (200 mg) e dexametasona 8 mg. A anestesia regional foi complementada com sedação com propofol (1–3mg/kg<sup>-1</sup>/h<sup>-1</sup>) em todos os casos.

Todos os procedimentos foram realizados com o paciente em posição de cadeira de praia, através de uma abordagem deltopeitoral anterior padrão. Em 43 pacientes foi implantada artroplastia total reversa do ombro (DePuy DELTA XTEND) e em 2 pacientes foi utilizada artroplastia anatômica (Depuy GLOBAL UNITE). As mesmas técnicas padrão e hemostasia foram aplicadas durante todos os procedimentos. Um dreno ativo Hemovac médio foi usado em todos os casos colocado profundamente no espaço articular e foi removido no 2º dia de pós-operatório. Os pacientes foram transfundidos se o nível de hemoglobina (Hb) fosse < 7 g/dL<sup>-1</sup> ou se 7,1-9g/dL<sup>-1</sup> com sintomas de anemia (fadiga, hipotensão, taquicardia ou taquipneia) ou cardiopatia isquêmica<sup>1</sup>.

A analgesia pós-operatória foi realizada com paracetamol 1g 8/8h, tramadol 300mg e cetorolaco 60mg em 24h. Em caso de reação alérgica ou adversa a algum

medicamento, em substituição foi utilizada dipirona 2g/12h. Para analgesia de resgate foi utilizada morfina 2g IV. Além disso, todos os pacientes receberam profilaxia para trombose venosa profunda (TVP) com enoxaparina 40 mg SC uma vez ao dia e meias de compressão em ambas as pernas até a alta hospitalar. A profilaxia com antibióticos também foi realizada.

### Coleta de dados

Foram coletados dados pré-operatórios sobre dados demográficos e comorbidades do paciente. Anemia foi definida como menos de 13g/dL para homens e menos de 12g/dL<sup>-1</sup> para mulheres.<sup>17</sup> Doença pulmonar crônica incluiu asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e apneia obstrutiva do sono. Doença cerebrovascular foi definida como ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral. A contagem de plaquetas pós-operatória e os estudos de coagulação foram realizados no primeiro dia de pós-operatório. A hemoglobina foi medida em três momentos diferentes – pré-operatório e 2 e 24 horas de pós-operatório. Variação de hemoglobina, perda total de sangue, perda de hemoglobina e volume total de sangue para homens e mulheres foram definidos da seguinte forma:

Equação 1: Variação da Hb = (Hb às 24h (g/L) – Hb pré-operatória (g/L<sup>-1</sup>))

Equação 2: Sangue total perdido (ml) = (1000 x perda de Hb (g)/Hb inicial (g))

Equação 3: Perda de Hb = volume sanguíneo (L) x (Hb inicial g/L<sup>-1</sup>–Hb final g/L<sup>-1</sup>) + Hb transfundido (52 g de Hb por unidade)

Equação 4 (homens): Volume de Sangue – (0,3669x altura em metros<sup>3</sup>) + (0,03219x peso em kg) + 0,6041

Equação 5 (fêmeas): Volume de Sangue – (0,3561x altura em metros<sup>3</sup>) + (0,03308x peso em kg) + 0,1833

### Desfechos

Os desfechos primários foram relacionados à perda sanguínea<sup>1,5</sup>: débito total do dreno medido em 2, 24 e 48 horas de pós-operatório; variação de hemoglobina, utilizando níveis de hemoglobina pré-operatórios (equação 1), perda total de sangue (equação 2), perda de hemoglobina (equação 3) e necessidade de transfusão. O volume total de sangue foi calculado usando as equações 4 e 5 de Nadler et al<sup>18</sup> e Good et al.<sup>19</sup>

Os desfechos secundários foram a avaliação da dor pós-operatória pela escala visual analógica (EVA) medida em repouso e com movimento em 2, 24 e 48 horas de pós-operatório; erupção da dor no paciente internado, definida por prescrições extras de morfina quando EVA > 3; qualidade da recuperação, medida pela versão

adaptada em português do questionário de qualidade da recuperação 15 (QoR-15), instrumento validado de medida de desfecho em ensaios clínicos (20); Tempo de internação e função de coagulação na SRPA, avaliados pelo International Normalized Ratio (INR) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (aPTT).

Os pacientes foram acompanhados dois meses após a cirurgia e as complicações como hematoma, reação transfusional, infecção e eventos tromboembólicos ou outros eventos adversos foram registrados.

### Análise estatística

A análise de intenção de tratar foi realizada. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão (dp), enquanto as variáveis não paramétricas como mediana e intervalo interquartil (IQR). As variáveis categóricas foram apresentadas como número e respectivas porcentagens. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos por meio do teste U de Mann-Whitney ou teste t de Student de acordo com o teste de normalidade; tamanho do efeito foi relatado como diferenças entre médias ou medianas e respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC). O teste do qui-quadrado ou exato de Fisher foi usado para comparar as variáveis categóricas; tamanho de efeito correspondente foi apresentado como Odds Ratio (OR) e 95% CI. A significância estatística foi considerada quando p < 0,05. O Pacote de Estatísticas para Ciências Sociais (SPSS) v 25.0 foi usado para todas as análises estatísticas.

### Declaração ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital – Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os participantes inscritos assinaram um consentimento informado por escrito e foram cegados para a intervenção.

## Resultados

### Características dos pacientes

Um total de 48 pacientes foram avaliados para elegibilidade. Três pacientes foram excluídos do estudo por serem submetidos à anestesia geral. Assim, foram incluídos 45 pacientes, dos quais 23 foram alocados no braço de intervenção (TXA) e 22 no braço sem intervenção. Os participantes inscritos tiveram as seguintes indicações de cirurgia: artropatia de ruptura do manguito (n=20), fraturas proximais do úmero (n=18), instabilidade crônica (n=2), osteoartrose primária (n=2) e falhas de prótese anterior (n=3). Não houve exclusão após a randomização, contaminação ou perda de seguimento neste estudo. (Figura 1)

A média de idade dos participantes foi de 76,2 ± 6,4 anos e os pacientes em geral apresentavam excesso de peso (IMC 28,1 ± 4,0). Além disso, 15,6% (n = 7) dos participantes eram do sexo masculino, 82,2% (n = 37) eram estado físico 1 ou 2 da Sociedade Americana de

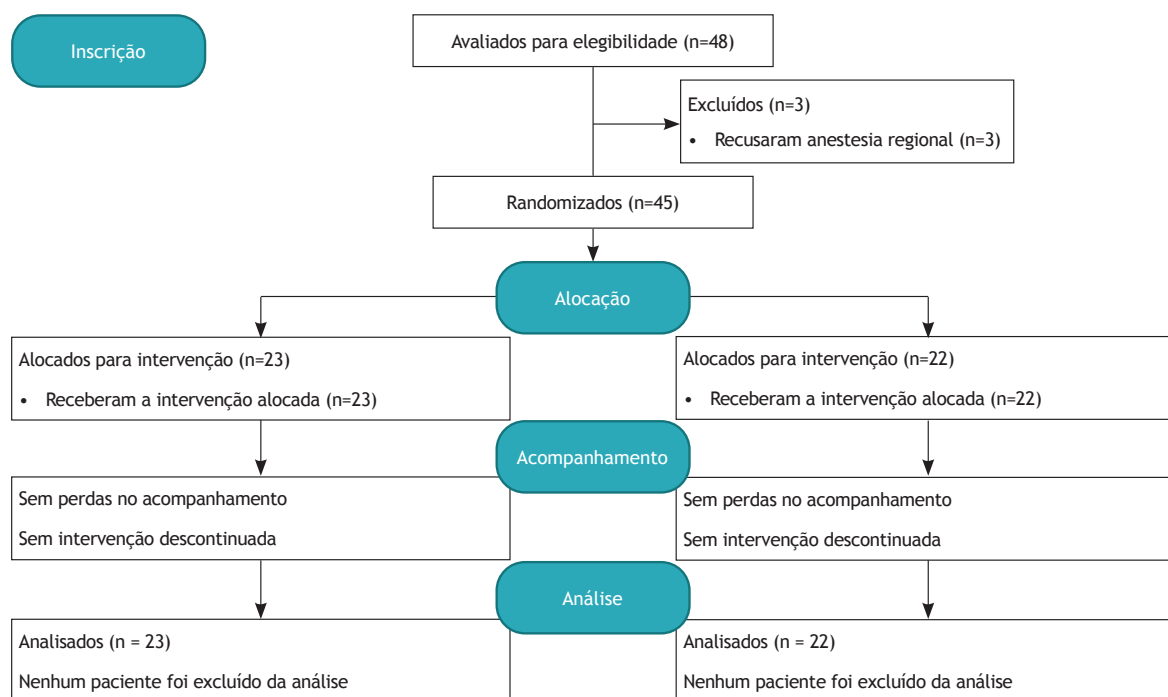


Figura 1 Recrutamento, randomização e acompanhamento dos pacientes.

Tabela 1 Características dos pacientes.

	Total (N=45)	TXA (N=23)	NTXA (N=22)	Valor p
Idade (anos), média ± dp	76,2 ± 6,4	76,7 ± 7,1	75,7 ± 5,7	0,602
Sexo				
Sexo Masc., n (%)	7 (15,6)	4 (17,4)	3 (13,6)	1,000
IMC, média ± dp	28,1 ± 4,0	28,0 ± 4,1	28,3 ± 4,1	0,784
Classificação ASA, n (%)				0,699
1-2	37 (82,2)	18 (78,3)	19 (86,4)	
3	8 (17,8)	5 (21,7)	3(13,6)	
IRCR, n (%)				1,000
0	37 (82,2)	19 (82,6)	18 (81,8)	
1-2	8 (17,8)	4 (17,4)	4(18,2)	
Hipertensão, n (%)	31 (68,9)	18 (81,8)	13 (56,5)	0,108
Dislipidemia, n (%)	23 (51,1)	9 (40,9)	14 (60,9)	0,181
Obesidade, n (%)	7 (15,6)	2 (8,7)	5 (22,7)	0,243
Diabetes Mellitus, n (%)	9 (20)	5 (21,7)	4 (18,2)	1,000
Doença renal crônica, n (%)	3 (6,7)	2 (8,7)	1 (4,5)	1,000
Doença cerebrovascular, n (%)	3 (6,7)	1 (4,3)	2 (9,1)	0,608
Doença cardíaca congestiva, n (%)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,5)	0,489
Doença cardíaca isquêmica, n (%)	1 (2,2)	1 (4,3)	0 (0)	1,000
Doença pulmonar crônica, n (%)	3 (6,7)	0 (0)	3 (13,6)	0,109
Anemia, n (%)	15 (33,3)	11 (47,8)	4 (18,2)	0,057
Outras disfunções hematológicas, n (%)	4 (8,9)	1 (4,3)	3 (13,6)	0,346
Hipotireoidismo, n (%)	4 (8,9)	2 (8,7)	2 (9,1)	1,000
Depressão, n (%)	4 (8,9)	1 (4,3)	3 (13,6)	0,346
Parkinson, n (%)	2 (4,4)	2 (8,7)	0 (0)	0,489

**Tabela 2** Analgesia e anestesia.

	TXA	NTXA	95% IC	Valor-p
Tempo de operação (min), média ± dp	113,7 ± 27,7	107,9 ± 35,2	-5,84 [-25,02 - 13,34]*	0,542
Tempo de internação (dias), mediana (IQR)	3 (1)	3 (2)	0,0 [-1,0 - 0,0]**	0,429
Tempo de internação na SRPA (min), mediana (IQR)	127,5 (53,8)	120 (60)	0 [-20,0 - 45,0]**	0,752
QoR-15, média ± dp	128,2 ± 22,3	121,4 ± 23,1	-6,78 [-21,48 - 7,93]*	0,357
<b>Escala Numérica de Dor (0-10), mediana (IQR)</b>				
<b>2h</b>				
Repouso	0			
Movimento	0	00		
<b>24h</b>				
Repouso	0 (3)	0 (1)	0,0 [0,0 - 0,0]**	0,296
Movimento	2 (5)	0 (4)	2,0 [0,0 - 2,0]**	0,496
<b>48h</b>				
Repouso	0 (0)	0 (0)	0,0 [0,0 - 0,0]**	0,180
Movimento	0 (2)	0 (4)	0,0 [0,0 - 0,0]**	0,713
Progresso da dor do paciente, n (%)	5 (25)	6 (28,6)	1,12 [0,52 - 2,42]***	1,000

Perda sanguínea pós-operatória, plaquetas e parâmetros de coagulação entre os grupos de estudo. Hb: hemoglobina; IQR - Faixa Interquartil

\* Intervalo de Confiança de 95% da diferença média

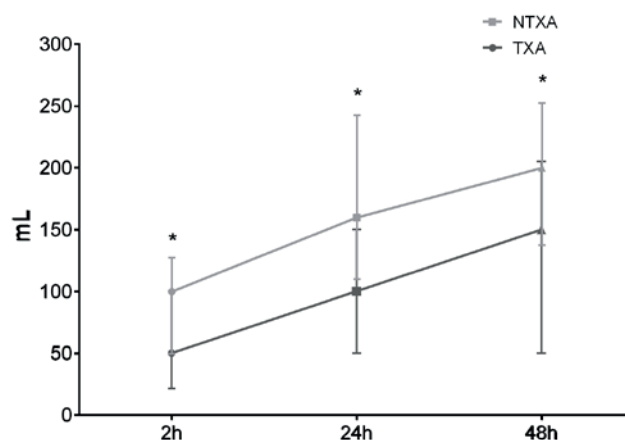
\*\* Intervalo de Confiança de 95% da diferença mediana

\*\*\* Intervalo de Confiança de 95% da Razão de Probabilidade

Anestesiologistas (ASA) e 82,2% tinham um Risco Cardíaco Revisado (RCIR) de 0 (n=37). A comorbidade mais comum foi hipertensão arterial (68,9%, n=31), seguida de dislipidemia (51,1%, n=23), anemia (33,3%, n=15) e diabetes mellitus tipo 2 (20%, n=9). Distúrbios hematológicos (8,9%, n=4) incluíram trombocitopenia (n=1), síndrome antifosfolípide (n=1), uso de anticoagulantes (n=2). Outras comorbidades como artrite reumatoide e doença arterial periférica foram documentadas em 2 pacientes do grupo controle. Não houve diferenças basais entre os grupos, seja em idade (p= 0,602), sexo (p= 0,365), índice de massa corporal (p= 0,784), estado físico ASA (p= 0,358), ou RCIR (p= 0,473). Da mesma forma, a distribuição de comorbidades foi semelhante entre os braços do estudo. As características do paciente estão listadas na Tabela 1.

### Avaliação de analgesia e anestesia

Os resultados referentes à analgesia e anestesia estão descritos na Tabela 2. Não houve diferenças entre os grupos quanto ao tempo operatório (TXA: média 113,7 ± DP 27,7 min; NTXA: 107,9 ± 35,2 min; p=0,542), tempo de permanência na SRPA (TXA: mediana 127,5 IQR (53,8) min; NTXA: 120 (60) min; p=0,752) e internação hospitalar (TXA: 3 (1) dias; NTXA: 3 (2) dias; p=0,429). Em relação à recuperação pós-operatória do paciente avaliada pelo questionário QoR-15, não foram obser-



**Figura 2** Saída acumulada do dreno em 2 h, 24 h e 48 h em pacientes com TXA e NTXA.

vadas diferenças de pontuação entre os grupos (TXA: 128,2 ± 22,3; NTXA: 121,4 ± 23,1; p=0,357). Além disso, a dor não variou de acordo com a administração do TXA – Escala Numérica de Dor (NPS) em 2, 24 e 48 horas, em repouso e com movimento, e o avanço da dor do paciente internado foi semelhante entre os braços do estudo (Tabela 2).

**Tabela 3** Perda sanguínea pós-operatória, plaquetas e parâmetros de coagulação entre os grupos de estudo.

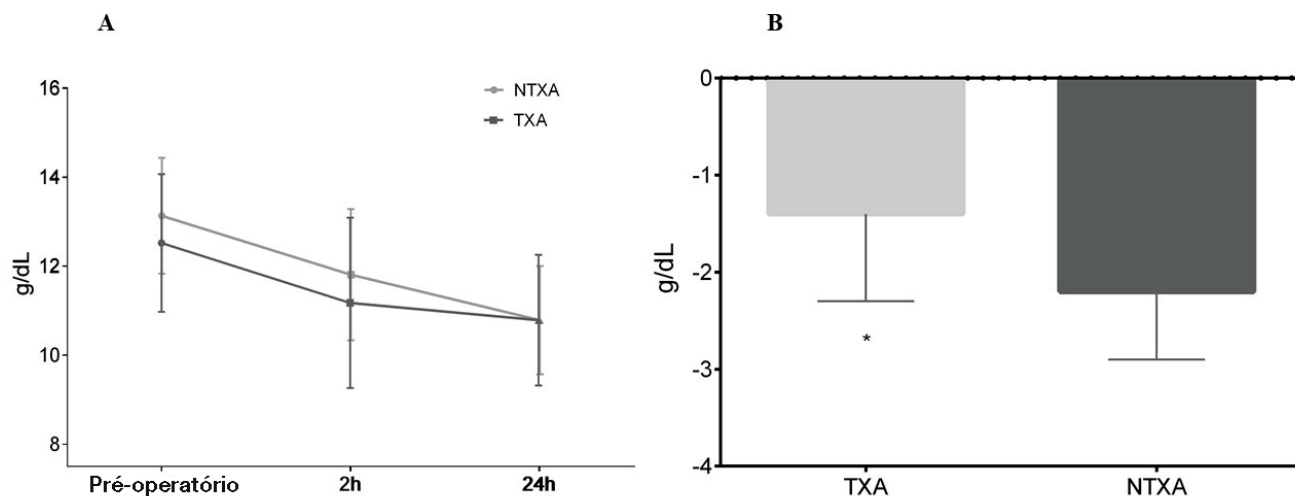
	TXA	NTXA	95% IC	Valor-p
<b>Saída do dreno (ml), mediana (IQR)</b>				
2h	45 (93)	100 (88)	-50,0 [-70,0 - 0,0]**	0,009
24h	112,5 (108)	200 (100)	-60,0 [-110,0 -20,0]**	0,008
48h	150 (155)	210 (95)	-50,0 [-110 - 0,0]**	0,030
<b>Hb (g/L), média ± dp</b>				
Pré-operatória	12,5 (1,5)	13,1 (1,3)	0,62 [-0,24 - 1,49]*	0,152
2h	11,2 (1,9)	11,8 (1,5)	0,64 [-0,40 - 1,68]*	0,220
24h	10,8 (1,5)	10,8 (1,2)	0,004 [-0,810 - 0,817]*	0,993
<b>Varição de Hb, mediana (IQR)</b>				
	-1,4 (1,3)	-2,2 (1,3)	0,80 [0,00 - 1,20]**	0,047
<b>Perda de Hb (g), mediana (IQR)</b>				
	54,2 (64,0)	91,7 (53,6)	-33,02 [-42,82 - 5,15]**	0,134
<b>Perda de Sangue Total (mL), mediana (IQR)</b>				
	458,1 (434,6)	672,3 (382,9)	-190,30 [-280,6 - 48,63]**	0,166
<b>Necessidade de Transusão, n (%)</b>				
	3 (13,0)	2 (9,1)	1,50 [0,226 - 9,964]***	1,000
<b>Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L), mediana (IQR)</b>				
	243,5 (118,0)	205,0 (74,0)	17,50 [-40,00 - -42,00]**	0,982
<b>aPTT (s), mediana (IQR)</b>				
	29,6 (14,0)	33,0 (5,8)	-4,00 [-6,50 - -1,00]**	0,012
<b>INR, mediana (IQR)</b>				
	0,99 (0,50)	1,02 (0,08)	-0,04 [-0,07 - 0,04]**	0,526

Parâmetros de analgesia/anestesia entre os grupos de estudo. SRPA- Sala de Recuperação Pós-Anestesia; QoR- Qualidade de Recuperação; IQR - Faixa Interquartil.

\* Intervalo de Confiança de 95% da diferença média.

\*\* Intervalo de Confiança de 95% da diferença mediana.

\*\*\* Intervalo de Confiança de 95% da Razão de Probabilidade.



**Figura 3** (A) Hemoglobina pré e pós-operatória (2 h e 24 h) em pacientes TXA e NTXA. (B) Variação da hemoglobina em pacientes com TXA e NTXA.

### Perda de sangue e avaliação da função de coagulação

Em relação à saída cumulativa do dreno em 2, 24 e 48 horas, o sangramento foi significativamente menor para o grupo tratado com TXA em cada ponto de tempo. (Figura 2) Com 2 horas de pós-operatório, os drenos apresentaram mediana (IQR) de 45 (93) mL no grupo TXA vs. 100 (88) mL no grupo controle (diferença nas media-

nas: -50,0 [-70,0-0,0];  $p = 0,009$ ). A saída de drenagem em 24 horas foi de 112,5 (108) mL em TXA vs. 200 (100) mL em controles (-60,0 [-110,0-20,0];  $p = 0,008$ ). A drenagem cumulativa total em 48 horas foi de 150 (155)mL em pacientes com TXA em comparação com 210 (95)mL no grupo sem intervenção (-50,0 [-110-0,0];  $p=0,030$ ). (Tabela 3)



A hemoglobina foi medida no pré-operatório e em 2 e 24 horas de pós-operatório. Nenhum valor individual foi diferente entre os grupos – TXA: mediana (IQR) 12,5 (1,5) vs. NTXA: 13,1 (1,3),  $p=0,152$ ; 11,2 (1,9) vs. 11,8 (1,5),  $p=0,220$  e 10,8 (1,5) vs. 10,8 (1,2),  $p=0,993$ , respectivamente. No entanto, houve diferença na variação da Hb entre os braços de intervenção – TXA: mediana (IQR) -1,4(1,3) g/dL vs. NTXA: -2,2 (1,3) g/dL; diferença nas medianas: 0,80 [0,00 – 1,20];  $p=0,047$ . (Figura 3, tabela 3)

Além disso, a perda de hemoglobina e a perda total de sangue foram reduzidas no grupo TXA quando comparados aos controles, embora não significativos –  $p=0,134$  e  $p=0,166$ , respectivamente (Tabela 3). Em relação às necessidades de transfusão, 3 pacientes (13%) foram transfundidos no grupo TXA e 2 (9,1%) no grupo controle ( $p=1,000$ ).

A contagem de plaquetas pós-operatória não foi afetada pela administração de TXA ( $p=0,982$ ). Em relação à avaliação da função de coagulação, o aPTT foi menor nos pacientes administrados com TXA (TXA: mediana (IQR) 29,6 (14,0) s vs. NTXA: 33 (5,8) s; diferença nas medianas: -4,00 [-6,50-1,00];  $p = 0,012$ ), apesar do INR não diferir entre os grupos de estudo ( $p=0,526$ ).

### Eventos adversos

Dois complicações foram relatadas no grupo TXA. Um paciente foi readmitido no hospital por anemia (Hb: 6,1g/dl) com hematoma no ombro e foi transfundido sem maiores complicações. O outro paciente apresentou delírio pós-operatório. No grupo sem intervenção foram documentadas três complicações: acidente vascular cerebral após alta na primeira semana de pós-operatório com necessidade de internação hospitalar, delírio pós-operatório e acidose metabólica com internação na unidade de terapia intensiva. Nenhum outro evento adverso foi registrado durante o período de acompanhamento de 2 meses (até 31 de julho de 2019).

### Discussão

Este estudo randomizado é o primeiro a avaliar o efeito do TXA intravenoso na artroplastia do ombro sob anestesia regional (bloqueio combinado interescaletal e supraclavicular guiado por ultrassom). Até onde sabemos, este é o único artigo que inclui o uso do TXA na TSA para tratamento de fraturas e cirurgias de revisão.

Incluimos 45 pacientes em nosso estudo, independentemente das comorbidades, que incluíam anemia, outras doenças hematológicas e doença cerebrovascular. Pauzenberger et al<sup>3</sup> excluíram pacientes com distúrbios hematológicos. A inclusão dessas doenças aumenta a relevância do nosso trabalho.

Os achados mais importantes foram que o TXA intravenoso é eficaz na redução da perda sanguínea pós-operatória, avaliando o débito do dreno e a variação da hemoglobina após o TSA. A diferença mediana observada de 0,8g/dL na queda de Hb entre os grupos é clínica-

mente significativa, ainda mais quando pode determinar transfusão em uma população com 33% de anemia pré-operatória. O estudo retrospectivo de Friedman et al<sup>12</sup> relatou uma diferença entre os grupos quanto à variação da Hb semelhante aos nossos resultados (TXA: 2,13 vs. NTXA: 2,63;  $p=0,045$ ). Na meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e coorte retrospectiva estudos (RCS) realizados por Kuo et al (25) com 677 pacientes também foi relatada menor alteração da hemoglobina no grupo TXA de 0,64 g/dL<sup>1</sup>.

Em 2, 24 e 48 horas de pós-operatório, houve diferença estatisticamente significativa no débito do dreno entre os dois grupos. O uso de TXA diminuiu o débito do dreno em aproximadamente 30% no segundo dia de pós-operatório. Da mesma forma, Abildgaard et al<sup>21</sup> revisaram retrospectivamente a administração de 1 g de TXA intravenoso em 171 artroplastias de ombro – TXA reduziu a drenagem pós-operatória em 58%, com efeito geral de economia de sangue de 25% na TSA.

Embora haja uma diminuição na perda de Hb e perda total de sangue, a diferença não é estatisticamente significativa. A perda total de sangue em nosso estudo foi aproximadamente metade do que outros estudos encontraram, incluindo Vara et al<sup>1</sup>. Nosso estudo ocorreu em um hospital privado sem residentes em treinamento e as cirurgias foram realizadas por um cirurgião de ombro sênior com vasta experiência em próteses de ombro. Isso pode explicar o baixo nível de sangue perdido e a falta de diferença estatisticamente significativa nesses parâmetros.

Vários estudos de TXA em TSA mostram menor perda sanguínea pós-operatória, embora a via de administração e a dose de TXA variem entre os estudos. Usamos TXA endovenoso na dose de 1 g, enquanto Gillespie et al<sup>2</sup> administraram uma aplicação tópica de 2 g de TXA. Além disso, Vara et al<sup>1</sup> infundiram duas doses de TXA (10mg/kg antes da cirurgia e 10mg/kg ao final da cirurgia) e Pauzenberger et al<sup>3</sup> usaram duas doses de TXA mas na dose de 1g por via intravenosa. Kim et al<sup>22</sup> administraram apenas uma dose única de TXA 500mg IV antes da cirurgia, enquanto Abildgaard et al<sup>21</sup> usaram 1g de TXA. Assim, mais estudos são necessários para eleger a dose, frequência e via de administração ideais do TXA.

A anemia foi extremamente prevalente e de aproximadamente 33%, o que pode ser devido à idade mais avançada da população (76 anos) e 40% das fraturas<sup>15</sup>. A transfusão foi necessária em 3 pacientes do grupo TXA (13%) e 2 no grupo controle (9,1%), com quatro pacientes apresentando anemia pré-operatória e duas das transfusões ocorrendo no intraoperatório. Esta percentagem é suportada pela literatura existente<sup>1</sup>. No entanto, Gillespie et al<sup>2</sup>, Pauzenberger et al.<sup>3</sup>, Kim et al.<sup>22</sup> e Cvetanovich et al.<sup>5</sup> não relataram transfusões, enquanto Kim et al.<sup>22</sup> excluíram pacientes que receberam transfusão intraoperatória. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) por Kuo et al.<sup>7</sup> com 677 pacientes sugeriram que o TXA diminui a taxa de transfusão<sup>23</sup>, o que não foi encontrado neste estudo.

Além disso, Pauzenberger<sup>al</sup>3 concluiu que o uso do TXA diminuiu a dor pós-operatória precoce e a formação de hematoma na TSA. Em nosso estudo, a média na escala numérica de dor em 24 e 48 horas de pós-operatório, surto de dor no paciente internado, QoR-15 e tempo de permanência na SRPA e no hospital não foi diferente entre o TXA e o grupo controle. Nossos resultados negativos em relação à dor podem ser explicados por um baixo escore geral de dor nos primeiros dias de pós-operatório, o que pode estar relacionado a um melhor controle da dor associado à anestesia regional.

Poucos estudos avaliam o impacto do TXA nos parâmetros de coagulação.<sup>24</sup> Nossos resultados demonstram uma diminuição do TTPa quando o TXA é administrado. Este último ajuda a explicar o efeito do TXA no controle do sangramento e apresenta plausibilidade biológica, uma vez que o TXA é uma droga antifibrinolítica. Ensaios clínicos randomizados anteriores em TSA não documentaram o efeito do TXA nos parâmetros de coagulação, o que pode ser clinicamente relevante ao considerar os critérios de tratamento.

O presente estudo apresenta pequenas diferenças nos resultados em relação à literatura existente. Incluímos em nosso estudo todas as próteses realizadas independente da indicação. Teoricamente, a cirurgia de revisão e as fraturas tendem a ter mais sangramento do que a ruptura do manguito<sup>12</sup>. Como não somos um hospital de ensino e os cirurgiões são especialistas em intervenções no ombro, os resultados podem não ser aplicáveis a todos os centros. acompanhamento. Uma vantagem do desfecho primário é sua objetividade e facilidade de detecção em ambos os grupos. Todos os pesquisadores envolvidos diretamente no atendimento ao paciente forneceram o mesmo atendimento, independentemente do grupo de estudo, embora este estudo randomizado seja cego, o que pode ser uma fonte de viés. Apesar do número limitado de pacientes no estudo, este é o primeiro ensaio clínico randomizado testando TXA em TSA com indicações mais amplas e sob anestesia regional. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer o efeito do TXA nos resultados pós-operatórios.

## Conclusões

O uso de TXA (Ig IV) diminuiu significativamente a perda sanguínea medida pelo débito do dreno e queda de Hb na TSA sob anestesia regional realizada principalmente por artropatia lacrimar do manguito e fraturas do úmero, embora o número de transfusões tenha permanecido semelhante entre os grupos. Nossos resultados sugerem que o uso de TXA IV não melhora a escala analgésica numérica e QoR-15, nem influencia o tempo de permanência no hospital ou na SRPA. No entanto, mais estudos são necessários para determinar a dose ideal e via de administração de TXA em TSA e avaliar a eficácia do TXA na redução da necessidade de transfusão.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Vara AD, Koueiter DM, Pinkas DE, Gowda A, Wiater BP, Wiater JM. Intravenous tranexamic acid reduces total blood loss in reverse total shoulder arthroplasty: a prospective, double-blinded, randomized, controlled trial. *J shoulder Elb Surg.* 2017 Aug;26(8):1383-9.
2. Gillespie R, Shishani Y, Joseph S, Streit JJ, Gobezie R. Neer Award 2015: A randomized, prospective evaluation on the effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss after total shoulder arthroplasty. *J shoulder Elb Surg.* 2015 Nov;24(11):1679-84.
3. Pauzenberger L, Domej MA, Heuberer PR, Hexel M, Grieb A, Laky B, et al. The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss and early post-operative pain in total shoulder arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017 Aug;99-B(8):1073-9.
4. Yu B-F, Yang G-J, Li Q, Liu L. Tranexamic acid decreases blood loss in shoulder arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7762.
5. Cvetanovich GL, Fillingham YA, O'Brien M, Forsythe B, Cole BJ, Verma NN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss after primary shoulder arthroplasty: a double-blind, placebo-controlled, prospective, randomized controlled trial. *JSES Open Access.* 2018 Mar;2(1):23-7.
6. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio A V., Davey JR. Topical Tranexamic Acid Reduces Transfusion Rates in Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Apr;29(4):681-4.
7. Kuo L-T, Hsu W-H, Chi C-C, Yoo JC. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Dec;19(1):60.
8. Gruson KI, Accousti KJ, Parsons BO, Pillai G, Flatow EL. Transfusion after shoulder arthroplasty: An analysis of rates and risk factors. *J Shoulder Elb Surg.* 2009 Mar;18(2):225-30.
9. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg.* 2013 Sep;100(10):1271-9.
10. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999 Jun;57(6):1005-32.
11. Sun C-X, Zhang L, Mi L-D, Du G-Y, Sun X-G, He S-W. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total shoulder arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(22):e7015.
12. Friedman RJ, Gordon E, Butler RB, Mock L, Dumas B. Tranexamic acid decreases blood loss after total shoulder arthroplasty. *J shoulder Elb Surg.* 2016 Apr;25(4):614-8.
13. Chang C-H, Chang Y, Chen DW, Ueng SWN, Lee MS. Topical Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion Rates Associated With Primary Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 May;472(5):1552-7.
14. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009 Mar;123(5):687-96.
15. Kirsch JM, Bedi A, Horner N, Wiater JM, Pauzenberger L, Koueiter DM, et al. Tranexamic Acid in Shoulder Arthroplasty. *JBJS Rev.* 2017 Sep;5(9):e3.



16. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jun;35(6):407-65.
17. WHO | Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. WHO. 2018;
18. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962 Feb;51(2):224-32.
19. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth*. 2003 May;90(5):596-9.
20. Kleif J, Waage J, Christensen KB, Gögenur I. Systematic review of the QoR-15 score, a patient-reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Sep 28];120(1):28-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29397134>
21. Abildgaard JT, McLemore R, Hatstrup SJ. Tranexamic acid decreases blood loss in total shoulder arthroplasty and reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elb Surg*. 2016 Oct;25(10):1643-8.
22. Kim SH, Jung WI, Kim YJ, Hwang DH, Choi YE. Effect of Tranexamic Acid on Hematologic Values and Blood Loss in Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9590803.
23. He J, Wang X, Yuan G-H, Zhang L-H. The efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss in total shoulder arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(37):e7880.
24. Liu F, Xu D, Zhang K, Zhang J. Effects of tranexamic acid on coagulation indexes of patients undergoing heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec;29(4):753-8.