



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

PEDRO HENRIQUE BRAVO DE MEDEIROS

USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ARTROPLASTIAS TOTAIS DE JOELHO

**RIO DE JANEIRO
2024**

PEDRO HENRIQUE BRAVO DE MEDEIROS

USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ARTROPLASTIAS TOTAIS DE JOELHO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: João Gabriel de Cerqueira Campos Villardi
Co-Orientador: André Luís Gonçalves Montillo

**RIO DE JANEIRO
2024**

PEDRO HENRIQUE BRAVO DE MEDEIROS

USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM ARTROPLASTIAS TOTAIS DE JOELHO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 21 de fevereiro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Alfredo Marques Villardi, PhD.
HUGG

Telmo José dos Santos Magalhães, MSc.
UNIRIO

Dedico este trabalho aos meus pais, que me ensinaram o poder do estudo, o valor da obstinação e a certeza de que nada, absolutamente nada, é inalcançável.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha namorada, Maria Eduarda, que me acompanhou durante a realização de todo esse trabalho. A meu pai, Eduardo, que me ensinou através do exemplo que o esforço é capaz de qualquer coisa. À minha mãe, Joyce, que me ensinou os valores que carrego em todas as minhas realizações. Aos meus professores e orientadores pela disponibilidade em me ajudar a evoluir. E por fim agradeço aos colegas que fiz nesta faculdade, que estiveram ao meu lado ao longo de todo esse caminho e tornaram tudo isso possível.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”
Carl Jung

RESUMO

O ácido tranexâmico é um fármaco anti fibrinolítico, tendo uso relevante nas artroplastias de joelho com o objetivo de se reduzir o sangramento ocasionado nessas cirurgias. Apesar dos benefícios que tem mostrado em várias áreas da medicina, seu uso ainda inspira preocupações para alguns médicos, que temem um possível aumento dos casos de tromboembolismos.

Este trabalho teve como objetivo avaliar o estado da arte no que tange a utilização do ácido tranexâmico em artroplastias totais de joelho, seus benefícios e efeitos colaterais.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e controlados dos últimos dez anos, disponíveis gratuitamente na íntegra e encontrados na base de dados PubMed. A busca resultou inicialmente em 60 artigos, sendo incluídos os 32 que analisavam o efeito do medicamento de forma isolada e apenas em artroplastias totais de joelho. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão, tendo restado 16 artigos que foram reunidos nesta revisão de literatura.

Foram avaliados os tópicos de maior relevância atual na discussão: o protocolo de administração da droga; a perda sanguínea; a queda do nível de hemoglobina; a taxa de transfusão e o número de casos de tromboembolismo.

Dentre os artigos revisados, seis utilizavam esquemas via IV, três aplicaram via IA, dois testaram por VT e um receitou o fármaco em VO. Outros quatro artigos compararam diferentes vias, sendo dois entre IV e VT, um entre IV e VT+IA e dois entre IA, PA e o uso combinado IA e PA. A dose utilizada ficou entre 1g e 3g para a maioria, com apenas dois artigos utilizando dose menor, de 500mg e um trabalho administrando doses progressivas VO que atingiram 7,5g.

A perda sanguínea e a queda de hemoglobina foram reduzidas com sucesso por todas as vias testadas. Quanto à taxa de transfusão, alguns estudos não observaram efeito do fármaco nesse parâmetro. Contudo, foi observado por esta revisão que esses trabalhos, onde o anti fibrinolítico não impactou a demanda por hemoderivados, foram capazes de gerar baixíssimas taxas de transfusão mesmo para os pacientes em uso de placebo.

Palavras-chave: Artroplastia, joelho, ácido tranexâmico, sangramento e transfusão

ABSTRACT

Tranexamic acid is an antifibrinolytic drug, having relevant use in knee arthroplasties with the aim of reducing the bleeding caused by these surgeries. Despite the benefits it has shown in various areas of medicine, its use still raises concerns for some doctors, who fear a possible increase in risk of thromboembolism.

This study aimed to evaluate the state of the art regarding the use of tranexamic acid in total knee arthroplasties, its benefits and side effects.

Randomized and controlled clinical trials from the last ten years, freely available in full and found in the PubMed database, were selected. The search initially resulted in 60 articles, including 32 that analyzed the effect of the medication in isolation and only in total knee arthroplasties. Then, the exclusion criteria were applied, leaving 16 articles that were gathered in this literature review.

The topics of greatest current relevance in the discussion were evaluated: the drug administration protocol; blood loss; the drop in hemoglobin level; the transfusion rate and the number of thromboembolism cases.

Among the articles reviewed, six used IV regimens, three applied IA, two tested topical use and one prescribed the drug orally. Another four articles compared different routes, two between IV and topical, one between IV and topical+IA and one between IA, PA and the combined use of IA and PA. The dose used was between 1g and 3g for the majority, with only two articles using a lower dose of 500mg and one study administering progressive oral doses that reached 7.5g.

Blood loss and hemoglobin drop were successfully reduced by all tested routes. Regarding the transfusion rate, some studies did not observe an effect of the drug on this parameter. However, it was observed in this review that these studies, in which antifibrinolytics did not impact the demand for blood products, were able to generate very low transfusion rates even for patients using placebo.

Keywords: Arthroplasty, knee, tranexamic acid, bleeding and transfusion

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATJ – Artroplastia total de joelho
ATX – Ácido tranexâmico
Hb – Hemoglobina
IV – Intravenosa
IA – Intra articular
VT – Via tópica
VO – Via oral
PA – Periarticular
PRÉ – Pré operatório
PER – Perioperatório
PÓS – Pós operatório
VSD – Volume de sangue drenado
PSI – Perda sanguínea intraoperatória
PST – Perda sanguínea total
PSO – Perda sanguínea oculta
Hct – Hematócrito
TL – Torniquete liberado (antes da hemostasia)
TNL – Torniquete não liberado (antes da hemostasia)
TVP – Trombose venosa profunda
TEP – Tromboembolismo pulmonar
HSS – Hospital for Special Surgery Scale

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. RESULTADOS.....	13
3.1. DOSE, VIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO.....	13
3.2. PERDA SANGUÍNEA.....	15
3.3. QUEDA DO NÍVEL DE HEMOGLOBINA.....	23
3.4. TAXA DE TRANSFUSÃO.....	26
3.5. TROMBOEMBOLISMO.....	30
4. DISCUSSÃO.....	32
5. CONCLUSÃO.....	36
6. REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

A artrose é a doença musculoesquelética mais prevalente na população, acometendo 4% dos brasileiros (1). O risco de mortalidade por complicações secundárias à doença aumenta em 50% nos pacientes com limitação da marcha decorrente de coxartrose ou gonartrose avançada (2).

A artroplastia total de joelho (ATJ) é uma das cirurgias de maior relevância no âmbito da Ortopedia, sendo indicada para o tratamento de casos avançados de gonartrose (3). A ATJ é um tratamento consagrado e tem como objetivo reduzir as limitações funcionais do paciente (4).

Foram realizadas 9.531 ATJ primárias pelo SUS entre janeiro e novembro de 2023 (5). Com o envelhecimento da população e aumento da expectativa de vida, a tendência é que esses números aumentem e a projeção atual é que 22.5% dos brasileiros tenham 65 anos ou mais em 2050 (6).

Entretanto, a ATJ também apresenta riscos e desafios, sendo o maior deles a grande perda sanguínea (7). É estimado que a colocação de prótese total de joelho pode gerar de 1450 a 1790 ml de perda sanguínea (8), principalmente devido aos cortes ósseos e à hiperfibrinólise gerada pelo trauma cirúrgico, que é potencializada após a liberação do torniquete pneumático (7)(9)(10)(11).

Consequentemente, o sangramento leva à ATJ outros riscos, como a necessidade de transfusões sanguíneas e os eventos tromboembólicos (7). Dentre os pacientes submetidos ao procedimento, 10 a 38% demandam transfusão sanguínea (8), que é relacionada a diversos riscos como: reações transfusionais, infecções periprotéticas, transmissão de doenças virais, sobrecargas de volume e o aumento dos custos da internação (10)(12)(13)(14)(15).

Além disso, a perda sanguínea em larga escala pode levar à instabilidade hemodinâmica, prejudicando a recuperação pós operatória e aumentando a morbimortalidade (13). Já no pós-operatório, o sangramento pode causar a formação de hematoma, seroma e então maior dor e redução da função (16). Podendo estar relacionada a esse fator, a dor após a ATJ é severa em 60% dos pacientes e moderada em 30% deles (17).

Diante desse cenário, diversas estratégias para reduzir o sangramento já foram testadas: uso de torniquete ou bandagens compressivas, colocação de drenos de sucção com clampeamento temporário, anestesia hipotensora e a aplicação de

agentes hemostáticos (cola de fibrina ou gel com plaquetas na ferida operatória) (18)(19). Outro método que vem tendo relevância é o Ácido Tranexâmico (ATX) (10).

O ATX é um fármaco anti fibrinolítico, que realiza inibição competitiva dos sítios de ligação da Lisina no Plasminogênio, impedindo a fibrinólise e a degradação de coágulos formados(8)(10). Associado aos efeitos, o custo desse medicamento também é consideravelmente inferior aos gerados por transfusões (20).

Entretanto, ainda há muita discussão na literatura acerca de quais seriam a via e o esquema padrão ouro para se introduzir um protocolo de uso do ATX antes de artroplastias (7). Sabe-se que é necessária uma concentração plasmática mínima de ATX de 10mg/L (21). Enquanto a administração endovenosa leva 5 a 15 minutos para atingir essa concentração, a via oral demora 2 horas e a via intra articular age diretamente no sítio cirúrgico, tendo meia vida de 3 horas (15)(17).

Apesar dos benefícios que vêm sendo apresentados, o uso de ATX ainda gera preocupações (12). O principal temor dos cirurgiões a respeito desse medicamento é o aumento do risco de tromboembolismos, uma vez que seu efeito anti fibrinolítico poderia levar a um estado de hipercoagulabilidade (7)(8)(9). Além disso, o fármaco apresenta efeitos colaterais como náuseas, vômito e diarreias, que apesar de raros podem ocorrer se o ATX for administrado de forma rápida ou em doses elevadas (16).

2. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de avaliar o estado da arte no que diz respeito ao uso do ATX em ATJ primárias, seus benefícios e potenciais riscos. As buscas foram realizadas na base de dados PubMed. Foram utilizadas as palavras chave: “arthroplasty”, “knee”, “tranexamic”, “transfusion” e “bleeding”, separadas pelo operador booleano “and”.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e controlados dos últimos 10 anos, disponíveis gratuitamente na íntegra. A busca resultou em 60 artigos, avaliados em duas etapas: leitura do título e resumo, e posteriormente leitura na íntegra. A princípio foram incluídos os 32 artigos que analisavam o efeito do ácido tranexâmico de forma isolada (sem terapia associada com corticóides ou drogas vasoativas), em artroplastias de joelho, publicados nos últimos 10 anos.

Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão, através da leitura dos estudos na íntegra. Foram excluídos os trabalhos que não abordassem de alguma forma a perda sanguínea, não fossem relativos exclusivamente à ATJ primária, não detalhassem a forma de administração do ATX ou não fossem controlados por placebo. Restaram então 16 artigos que foram reunidos nesta revisão de literatura.

A partir da análise na íntegra desses estudos, foram observados os tópicos de maior relevância atual na discussão: a dose, via e forma de administração do ATX; a perda sanguínea; a queda do nível de hemoglobina (Hb); a taxa de transfusão e o número de casos de tromboembolismo nesses pacientes.

Após esse processo, foi feita uma revisão minuciosa dos artigos e seus dados foram incluídos em tabelas de acordo com os critérios descritos acima, levando em consideração as informações relevantes para este trabalho, de modo a construir um levantamento preciso e objetivo do que se conhece hoje a respeito do uso do ATX nas ATJ primárias.

Foram consideradas hipóteses nulas na construção deste trabalho: ATX não reduz o sangramento; ATX não reduz a queda do nível de hemoglobina; ATX não reduz a taxa de transfusão; ATX aumenta os casos de tromboembolismo nos pacientes que o utilizam.

3. RESULTADOS

3.1 DOSE, VIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

O ATX foi administrado em diferentes protocolos nos trabalhos revisados, uma vez que ainda não há consenso na literatura sobre qual seria a melhor forma de aplicar o fármaco (22)(23).

Nos estudos revisados, o ATX foi administrado por 5 vias diferentes: Intravenosa (IV) (Tabela 1), Intra articular (IA) (Tabela 2), Tópica (VT) (Tabela 3), Oral (VO) e Periaricular (PA). As doses variaram de 500mg a 7,5g, considerando o protocolo completo, já que alguns desses eram baseados em esquemas multidoses. Os estudos com dose relativa ao peso corporal variaram de 15mg/kg a 30 mg/kg.

Também houve grande variação entre os artigos quanto ao momento da aplicação. Alguns trabalhos optaram por administrar a droga no pré operatório (PRÉ), enquanto outros avaliaram o uso no perioperatório (PER) e os demais testaram o ATX após a cirurgia (PÓS).

Tabela 1 – Artigos com esquema IV de ATX

Esquemas IV	DOSE DE ATX	FORMA DE USO
Shen et al. (15)	15mg/kg	15 minutos antes da liberação do torniquete (PER)
Almeida et al. (18)	1g	5 minutos antes da insuflação do torniquete (PRE)
Motifard et al. (22)	1g	500mg 30 minutos antes da insuflação do torniquete + 500mg após 3 horas (PRÉ+PÓS)
Helito et al. (19)	20mg/kg	10mg/kg 20 minutos antes da insuflação do torniquete + 10mg/kg antes da liberação do torniquete (PRÉ+PER)
Shinde et al. (10)	30mg/kg	10mg/kg antes da insuflação do torniquete + 10mg/kg após 4 horas + 10mg/kg após 12 horas (PRÉ+PÓS)
Volquind et al. (7)	2.5g	5 minutos antes da liberação do torniquete (PER)

Tabela 2 – Artigos com esquema IA de ATX

Esquemas IA	DOSE DE ATX	FORMA DE USO
Wang et al. (24)	500mg	Após a sutura da pele (PÓS)
Wang et al. (9)	1g	Antes da sutura (PER)
Arslan et al. (23)	1,5g	Após a sutura da pele (PÓS)

Dentre os estudos revisados, 6 deles relacionaram diferentes esquemas de ATX. Enquanto 2 deles compararam diferentes doses por mesma via, sendo 1 comparativo entre doses VT (Tabela 3) e 1 comparativo entre doses VO (Tabela 4), os demais relacionaram esquemas de diferentes vias de uso (Tabela 5). Nesse caso, houve comparação entre: uso IV e uso VT em 2 deles; uso IV e uso VT+IA em 1 deles; e uso IA, uso PA e uso IA+PA em 1 deles.

Tabela 3 – Artigos com esquema VT de ATX

Esquemas VT	DOSE DE ATX	FORMA DE USO
Guerreiro et al. (16)	1g	Antes da sutura, deixando em contato por 5 minutos (PER)
Carvalho Jr et al. (8)	1,5g x 3g	Antes da sutura, deixando em contato por 5 minutos (PER)

Tabela 4 – Artigo com esquema VO de ATX

Esquemas VO	DOSE DE ATX	FORMA DE USO
Wang et al. (21)	VO – 3g x 4g x 5g x 6g (Todos receberam 1,5g de ATX via IA, inclusive aqueles do grupo controle)	Grupo A: Placebo VO + ATX via IA
		Grupo B: 2g 2 horas antes da cirurgia + 1g 3 horas após a cirurgia + ATX via IA (PRÉ+PÓS)
		Grupo C: B + 1g 7 horas após a cirurgia
		Grupo D: C + 1g 11 horas após a cirurgia
		Grupo E: D + 1g 15 horas após a cirurgia

Tabela 5 – Artigos com esquemas de ATX por diferentes vias

Esquemas IV x VT	DOSE DE ATX	FORMA DE USO
Drosos et al. (25)	1g x 1g	IV: Antes da sutura (PER)
		VT: Antes da sutura (PER)
Zekcer et al. (26)	20mg/kg x 1,5g	IV: 20mg/kg junto da anestesia (PRÉ)
		VT: 1,5g antes da liberação do torniquete, deixando em contato por 5 minutos (PER)
Esquemas IV x VT+IA		
Keyhani et al. (13)	500mg x 3g	IV: 500mg ao fim da cirurgia (PÓS)
		VT+IA: 1,5g VT antes da sutura + 1,5g IA após a sutura da pele (PER+PÓS)
Esquemas IA x PA x IA+PA		
Zhang et al. (17)	1g x 1g x 2g (Todos receberam 20mg/kg de ATX via IV, inclusive aqueles do grupo controle)	IA: 1g após a sutura da pele (PÓS)
		PA: 1g/20ml antes da sutura (5ml na cápsula medial, 5ml na lateral e 10ml no quadríceps) (PER)
		IA+PA: 1g IA e 1g PA das mesmas maneiras (PER + PÓS)
		Controle: Duplo placebo

3.2 PERDA SANGUÍNEA

A ATJ é uma cirurgia comumente associada a perda sanguínea substancial e a redução do sangramento é o grande objetivo do uso do ATX (25).

Dentre os artigos revisados, alguns observaram o volume de sangue drenado (VSD), enquanto outros calcularam a perda sanguínea intraoperatória (PSI), a perda sanguínea total (PST) ou a perda sanguínea oculta (PSO).

O VSD, nos trabalhos que seguiram esse caminho, foi obtido a partir de drenos de sucção colocados ao fim da cirurgia e retirados com 24 ou 48 horas de pós operatório. A PSI, por sua vez, foi calculada a partir da soma entre o volume succionado na cirurgia e a diferença de peso das compressas utilizadas, subtraindo-se o volume de fluido irrigado.

A PST foi obtida pelos estudos a partir de diferentes fórmulas, como as de Good et al. (27)(Figura 1); Gross et al. (28)(Figura 2); Sehat et al. (29)(Figura 3) e Bourke et al. (30)(Figura 4). Essas fórmulas utilizam o volume sanguíneo pré operatório do paciente, obtido pela equação de Nadler et al. (31).

A PSO se dá pelo sangramento dentro dos tecidos e pelo sangue residual na articulação (27)(29), sendo calculada como no modelo matemático de Sehat et al. (29)(Figura 3).

Formula

$$Hb_{loss} = BV \times (Hb_i - Hb_o) \times 0.001 + Hb_t$$

$$\text{Blood loss} = 1000 \times Hb_{loss} / Hb_i$$

Hb_{loss} is the amount (g) of hemoglobin lost
Hb_i is the hemoglobin level (g/L) before surgery
Hb_o is either the lowest postoperative recording of the hemoglobin level (g/L) or the hemoglobin level (g/L) recorded right before any transfusion
Hb_t is the total amount (g) of hemoglobin transfused

Figura 1 – Fórmula de Good et al.

$$V_L = EBV \times \frac{H_O - H_F}{H_{AV}}$$

Figura 2 – Fórmula de Gross et al.

(Ho=Hct inicial; Hf=Hct final; Hav=média de Hct)

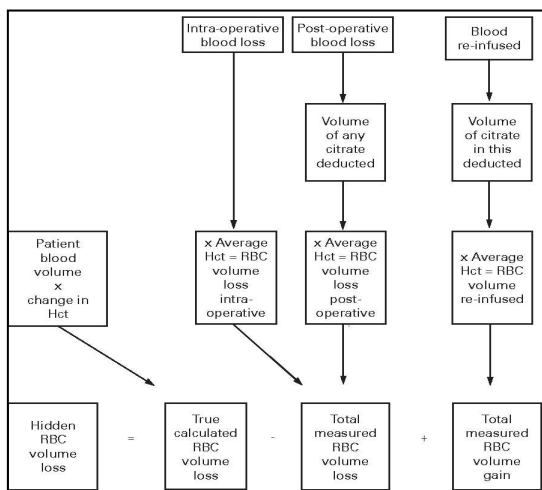


Figura 3 – Modelo matemático de Sehat et al.

$$L = V (H_o - H_i) (3 - \bar{H}) \quad (2)$$

In this equation, \bar{H} indicates the mean hematocrit calculated by averaging the initial and final hematocrits. The hematocrits must be written as decimal fractions (i.e., 0.45 and not 45 per cent).

Figura 4 – Fórmula de Bourke et al.

Nos estudos que avaliaram o uso IV do ATX, todos demonstraram redução significativa ($p < 0,05$) do sangramento tanto no valor total quanto nas outras formas de análise (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise da perda sanguínea nos estudos com ATX via IV

Estudos IV	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Shen et al. (15)	15mg/kg	PST (Sehat et al.)	Controle: 1172,6ml ATX: 958,4ml	214,2ml	0,004
		VSD (24h)	Controle: 341,3ml ATX: 195,3ml	146ml	<0,001
		PSO	Controle: 843,9ml ATX: 632,4ml	211,5ml	<0,001
Almeida et al. (18)	1g	PST (Gross et al.)	Controle: 1200ml ATX: 800ml	400ml	0,0038
		VSD (24h)	Controle: 352,6ml ATX: 189,3ml	163,3ml	0,0012
Motifard et al. (22)	1g	VSD (48h)	Controle: 478,11ml ATX: 268,66ml	209,45ml	0,001
Helito et al. (19)	20mg/kg	PST=PSI+VSD	Controle: 1328ml ATX: 799ml	529ml	0,001
		VSD (48h)	Controle: 901,3ml ATX: 546,5ml	354,8ml	<0,05
Shinde et al. (10)	30mg/kg	PSI	Controle: 310ml ATX: 142ml	168ml	<0,005
		VSD (48h)	Controle: 482ml ATX: 295ml	187ml	<0,005
Volquind et al. (7)	2.5g	VSD (24h)	Controle: 740,16ml ATX: 552,81ml	187,35ml	0,027

Os trabalhos com ATX via IA avaliaram o volume de sangramento através do volume de sangue drenado no pós operatório e/ou da perda sanguínea total.

Houve redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em todos os artigos e para todos os métodos avaliados (Tabela 7).

Dentre esses estudos, o de Wang et al. (23) analisou de forma conjunta o efeito do momento de liberação do torniquete. Em alguns pacientes, a liberação ocorreu antes da sutura da pele e era feita a hemostasia local com compressas, prosseguindo à sutura e à aplicação do ATX ou placebo via IA (grupos TL). Já nos demais, o torniquete não era liberado até que fosse feita a sutura e aplicação do ATX ou placebo via IA (grupos TNL).

Tabela 7 – Análise da perda sanguínea nos estudos com ATX via IA

Estudos IA	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Wang et al. (24)	500mg	PST (Sehat et al.)	Controle: 1559,77ml ATX: 999,22ml	560,55ml	<0,001
Wang et al. (9)	1g	PST (Sehat et al.)	Controle: 1136,3ml ATX: 678,45ml	457,85ml	<0,05
		VSD (48h)	Controle: 796,3ml ATX: 389,15ml	407,15ml	<0,05
Arslan et al. (23)	1,5g	VSD (24h)	Controle+TL: 458,2ml ATX+TL: 291,2ml	167ml	<0,001
			Controle+TNL: 411,6ml ATX + TNL: 217,4ml	194,2ml	<0,001

Nos trabalhos que administraram o ATX em VT, o de Guerreiro et al. (16) não analisou diretamente a perda sanguínea, tendo avaliado o efeito hemostático do ATX apenas através da queda do nível de Hb, o que será abordado mais adiante.

Já o outro estudo, de Carvalho et al. (8), também observou o efeito do uso tópico de ATX, sendo feita ainda a comparação entre a dose de 1,5g e 3g. Nesse artigo, os autores demonstraram resultados similares no volume de sangue drenado entre os grupos que receberam ATX e o grupo controle (Tabela 8). Embora tenha havido, em média, menor débito no dreno dos pacientes que receberam placebo, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

O sangramento total foi significativamente menor ($p < 0,05$) nos pacientes que receberam ATX (Tabela 8). Entretanto, não foi demonstrada a superioridade da aplicação de 3g VT de ATX em relação à aplicação de 1,5g do fármaco ($p > 0,05$).

Tabela 8 – Análise da perda sanguínea nos estudos com ATX por VT

Estudos VT	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Carvalho et al. (8)	Grupo A=Placebo Grupo B=1,5g Grupo C=3g	PST (Good et al)	Grupo A: 1324ml Grupo B: 1066ml Grupo C: 1057ml	A-B= 258ml	<0,05
				A-C= 267ml	<0,05
				B-C= 9ml	>0,05
		VSD (24h)	Grupo A: 475ml Grupo B: 552ml Grupo C: 530ml	A-B= -77ml	>0,05
				A-C= -55ml	>0,05
				B-C= 22ml	>0,05

O trabalho de Wang et al. (21) foi o único artigo revisado a avaliar o uso VO do fármaco. Neste estudo, foi feita ainda a comparação entre diferentes doses por essa via, sendo também injetado 1,5g IA de ATX em todos os pacientes.

Os grupos com uso do ATX por VO se diferiram apenas no pós-operatório, tendo recebido a mesma quantidade da droga até o fim da cirurgia. Assim, a PSI apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) apenas do grupo A para os demais, com os respectivos valores: 215ml, 136,3ml, 142,5ml, 138,3ml e 140,7ml.

Na avaliação da PST, houve queda progressiva do grupo A ao E (Tabela 9). A redução do sangramento teve significância estatística ($p < 0,05$) em todas as comparações, exceto entre os grupos D e E ($p > 0,05$). Não houve então nesse trabalho benefício relevante no uso de 1g do ATX VO 15 horas após a cirurgia, como feito no grupo E após o esquema já realizado como no grupo D.

Na avaliação da PSO, houve também redução progressiva do grupo A ao E (Tabela 9). Assim como para a PST, os grupos D e E não mostraram diferença significativa. O sangramento oculto também não foi estatisticamente diferente entre os grupos C e D. Os demais grupos tiveram diferença relevante ($p < 0,05$).

Tabela 9 – Análise da perda sanguínea nos estudos com ATX por VO

Estudo VO	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Wang et al. (21)	Grupo A=Placebo Grupo B=3g Grupo C=4g Grupo D=5g Grupo E=6g 1,5g de ATX via IA foi feito em todos os grupos	PST (Gross et al.)	Grupo A: 1182,3ml Grupo B: 849,9ml Grupo C: 662,2ml Grupo D: 525,5ml Grupo E: 501,4ml	A-B= 332,4ml	<0,05
				A-C= 520,1ml	<0,05
				A-D= 656,8ml	<0,05
				A-E= 680,9ml	<0,05
				B-C= 187,7ml	<0,05
				B-D= 324,4ml	<0,05
				B-E= 348,5ml	<0,05
				C-D= 136,7ml	<0,05
				C-E= 160,8ml	<0,05
		D-E= 24,1ml	>0,05		
		PSO	Grupo A: 967,4ml Grupo B: 713,6ml Grupo C: 519,7ml Grupo D: 387,2ml Grupo E: 360,7ml	A-B= 253,8ml	<0,05
				A-C= 447,7ml	<0,05
				A-D= 580,2ml	<0,05
				A-E= 606,7ml	<0,05
				B-C= 193,9ml	<0,05
				B-D= 326,4ml	<0,05
				B-E= 352,9ml	<0,05
				C-D= 132,5ml	>0,05
C-E= 159ml	<0,05				
D-E= 26,5ml	>0,05				

Alguns artigos compararam diferentes vias do ATX. Dentre esses trabalhos, o de Zhang et al. (17) utilizou as vias IA e PA, além da combinação entre as mesmas. Analisando a PST e a PSO, houve superioridade ($p < 0,001$) do uso associado do ATX IA e PA em relação aos esquemas com aplicação apenas IA ou PA, assim como na comparação com o placebo (Tabela 10).

O sangramento total e a perda oculta também foram menores nos grupos com uso isolado IA ou PA, se comparados com o placebo ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos que receberam ATX por só uma via ($p > 0,05$).

O VSD não apresentou diferença relevante ($p > 0,05$) entre o grupo com ATX via PA e aquele que recebeu o placebo. O débito do dreno nos pacientes com aplicação do ATX via IA ou de forma combinada (IA+PA) foi reduzido ($p < 0,001$) se comparados tanto ao grupo controle quanto ao grupo com ATX via PA. Não houve superioridade nessa análise entre os grupos IA e IA+PA ($p > 0,05$).

Tabela 10 – Análise da perda sanguínea no estudo comparativo entre ATX via IA, PA e IA+PA

Estudo IA x PA	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Zhang et al. (17)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IA Grupo C=1g PA Grupo D=2g (1g IA+1g PA)	PST (Gross et al.)	Grupo A: 522,71ml Grupo B: 470,81ml Grupo C: 481,54ml Grupo D: 359,18ml	A-B= 51,9ml	<0,05
				A-C= 41,17ml	<0,05
				A-D= 163,53ml	<0,001
				B-C= -10,73ml	>0,05
				B-D= 111,63ml	<0,001
				C-D= 122,36ml	<0,001
		VSD (24h)	Grupo A: 75ml Grupo B: 60ml Grupo C: 70ml Grupo D: 57,5ml	A-B= 15ml	<0,001
				A-C= 5ml	>0,05
				A-D= 17,5ml	<0,001
				B-C= -10ml	<0,001
				B-D= 2,5ml	>0,05
				C-D= 12,5ml	<0,001
		PSO	Grupo A: 304,47ml Grupo B: 246,31ml Grupo C: 233,15ml Grupo D: 164,07ml	A-B= 58,16ml	<0,05
				A-C= 71,32ml	<0,05
				A-D= 140,4ml	<0,001
				B-C= 13,16ml	>0,05
				B-D= 82,24ml	<0,001
				C-D= 69,08ml	<0,001

Os estudos de Drosos et al. (25) e Zekcer et al. (26) compararam a droga nas vias IV e VT, tendo cada um analisado a PST e o VSD, respectivamente. Em ambas as formas e análises, o ATX foi superior ao placebo ($p < 0,05$) (Tabela 11). Por outro lado, não houve diferença relevante entre os grupos IV e VT nos dois artigos ($p = 0,538$ e $p = 1,0$, respectivamente).

Tabela 11 – Análise da perda sanguínea nos estudos comparativos entre ATX via IV e VT

Estudos IV x VT	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Drosos et al. (25)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IV Grupo C=1g VT	PST (Bourke et al. e Sehat et al.)	Grupo A: 1342,49ml Grupo B: 1123,42ml Grupo C: 1048,15ml	A-B= 219,07ml	0,007
				A-C= 294,34ml	<0,001
				B-C= 75,27ml	0,538
Zekcer et al. (26)	Grupo A=Placebo Grupo B= 20mg/kg IV Grupo C=1,5g VT	VSD (48h)	Grupo A: 609ml Grupo B: 421ml Grupo C: 409ml	A-B= 188ml	0,004
				A-C= 200ml	0,004
				B-C= 12ml	1,0

O trabalho de Keyhani et al. (13) comparou o uso IV do ATX com a aplicação combinada VT e IA. Não houve diferença significativa entre os protocolos ($p = 0,31$), mas ambos foram superiores em relação ao placebo (Tabela 12).

Tabela 12 – Análise da perda sanguínea no estudo comparativo entre ATX via IV e VT+IA

Estudo IV x VT+IA	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	DIFERENÇA	P
Keyhani et al. (13)	Grupo A=Placebo Grupo B=500mg IV Grupo C=3g (1,5g VT+1,5g IA)	VSD (48h)	Grupo A: 494ml Grupo B: 406ml Grupo C: 422ml	A-B= 88ml	<0,05
				A-C= 72ml	<0,05
				B-C= -16ml	0,31

3.3 QUEDA DO NÍVEL DE HEMOGLOBINA

A queda do nível de Hb é um importante indicativo da relevância do sangramento e da necessidade de transfusão sanguínea. Dessa forma, é um tópico muito abordado na discussão atual deste tema. Nos artigos revisados, essa questão foi analisada de duas formas: a queda do nível ou o próprio nível no pós operatório.

Nos estudos com ATX por via IV (Tabela 13), apenas o de Volquind et al. (7) não observou diferença na queda de Hb com o uso da droga ($p=0,898$). Todos os demais apresentaram diferença significativa ($p<0,05$) nesse parâmetro com o uso endovenoso do fármaco.

Tabela 13 – Análise da queda de Hb nos estudos com ATX via IV

Estudos IV	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Shen et al. (15)	15mg/kg	Nível de Hb	Controle: 9,49 g/dl ATX: 10,47 g/dl	<0,001
Almeida et al. (18)	1g	Queda de Hb	Controle: 3,2 g/dl ATX: 2,2 g/dl	0,0007
Motifard et al. (22)	1g	Nível de Hb	Controle: 9,96 g/dl ATX: 11,01 g/dl	0,001
Helito et al. (19)	20mg/kg	Queda de Hb	Controle: 4,81 g/dl ATX: 3,03 g/dl	<0,001
Shinde et al. (10)	30mg/kg	Queda de Hb	Controle: 2,15 g/dl ATX: 1 g/dl	<0,005
Volquind et al. (7)	2.5g	Queda de Hb	Controle: 3,39 g/dl ATX: 2,84 g/dl	0,898

Nos trabalhos revisados com aplicação IA do ATX, todos observaram redução da queda de Hb ($p<0,05$) nos pacientes que utilizaram a droga se comparados ao placebo (Tabela 14). Dentre esses artigos, o de Arslan et al. (23) realizou a análise de forma separada entre os pacientes que tinham o torniquete liberado antes da sutura (TL) e aqueles que não o tinham (TNL).

Tabela 14 – Análise da queda de Hb nos estudos com ATX via IA

Estudos IA	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Wang et al. (24)	500mg	Nível de Hb	Controle: 9,1 g/dl ATX: 10,51 g/dl	<0,001
Wang et al. (9)	1g	Queda de Hb	Controle: 3,97 g/dl ATX: 2,29 g/dl	<0,05
Arslan et al. (23)	1,5g	Queda de Hb	Controle+TL: 3,3g/dl ATX+TL: 2,6 g/dl	0,02
			Controle+TNL: 3,1 g/dl ATX+TNL: 2,2 g/dl	0,02

Nos estudos que administraram o ATX por VT, houve em todos uma menor queda do nível de Hb nos pacientes que receberam a droga (Tabela 15). O artigo de Carvalho et al. comparou também a aplicação de duas doses diferentes do fármaco, não havendo superioridade de um regime em relação ao outro (p=0,3).

Tabela 15 – Análise da queda de Hb nos estudos com ATX por VT

Estudos VT	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Guerreiro et al. (16)	1g	Queda de Hb	Controle: 2,28 g/dl ATX: 1,53 g/dl	0,01
Carvalho et al. (8)	Grupo A=Placebo Grupo B=1,5g Grupo C=3g	Nível de Hb	Grupo A: 10,9 g/dl Grupo B: 12 g/dl Grupo C: 11,7 g/dl	A x B=0,01
				A x C=0,03
				B x C=0,3

O trabalho de Wang et al. (21) optou por analisar o ATX por VO. Neste estudo, todos os pacientes receberam injeção IA de 1,5g da droga, sendo então comparado o efeito do uso progressivo do fármaco em VO no pós-operatório.

Foi observada a redução da queda de Hb de forma progressiva nos grupos com maior dose VO, sendo todos superiores ao placebo (Tabela 16). Apenas na relação entre o grupo E e o grupo D não houve diferença significativa ($p>0,05$), não tendo impacto neste quesito o uso oral do ATX 15 horas após a cirurgia.

Tabela 16 – Análise da queda de Hb no estudo com ATX por VO

Estudo VO	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Wang et al. (21)	Grupo A=Placebo Grupo B=3g Grupo C=4g Grupo D=5g Grupo E=6g 1,5g de ATX via IA foi feito em todos os grupos	Queda de Hb	Grupo A: 3,79 g/dl Grupo B: 2,99 g/dl Grupo C: 2,49 g/dl Grupo D: 2,06 g/dl Grupo E: 1,79 g/dl	A x B<0,05
				A x C<0,05
				A x D<0,05
				A x E<0,05
				B x C<0,05
				B x D<0,05
				B x E<0,05
				C x D<0,05
				C x E<0,05
D x E>0,05				

Nos estudos com uso do ATX por diferentes vias, aqueles que compararam as aplicações IV e VT não observaram diferença entre as mesmas (Tabela 17). Em ambos os artigos, o uso IV superou o placebo ($p<0,05$). Contudo, Zekcer et al. (26) não verificou diferença entre o ATX em VT e o placebo ($p=0,13$).

O trabalho de Keyhani et al. (13), que comparou a aplicação IV ao uso combinado VT e IA, observou não haver diferença significativa entre os esquemas ($p>0,05$), sendo ambos superiores ao placebo ($p<0,05$)(Tabela 17).

O artigo de Zhang et al. (17) analisou as vias IA e PA, além da associação entre elas. Todos os protocolos de administração do ATX foram superiores ao placebo ($p<0,001$) e o uso combinado foi superior aos dois esquemas de aplicação isolada ($p<0,001$). Não houve diferença entre os esquemas de uma só via ($p>0,05$).

Tabela 17 – Análise da queda de Hb nos estudos comparativos entre diferentes vias do ATX

Estudos IV x VT	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Drosos et al. (25)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IV Grupo C=1g VT	Nível de Hb	Grupo A: 10,49 g/dl Grupo B: 11,19 g/dl Grupo C: 11,1 g/dl	A x B<0,05
				A x C<0,05
				B x C>0,05
Zekcer et al. (26)	Grupo A=Placebo Grupo B=20mg/kg IV Grupo C=1,5g VT	Queda de Hb	Grupo A: 3,8 g/dl Grupo B: 3 g/dl Grupo C: 3,2 g/dl	A x B=0,02
				A x C=0,13
				B x C=1,0
Estudo IV x VT+IA	DOSE DE ATX	MÉTODO AVALIADO	RESULTADO	P
Keyhani et al. (13)	Grupo A=Placebo Grupo B=500mg IV Grupo C=3g (1,5g VT+1,5g IA)	Nível de Hb	Grupo A: 10,1 g/dl Grupo B: 11,3 g/dl Grupo C: 11,8 g/dl	A x B<0,05
				A x C<0,05
				B x C>0,05
Estudo IA x PA x IA+PA				
Zhang et al. (17)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IA Grupo C=1g PA Grupo D=2g (1g IA+1g PA)	Nível de Hb	Grupo A: 9,78 g/dl Grupo B: 10,9 g/dl Grupo C: 11,04 g/dl Grupo D: 11,97 g/dl	A x B<0,001
				A x C<0,001
				A x D<0,001
				B x C>0,05
				B x D<0,001
				C x D<0,001

3.4 TAXA DE TRANSFUÇÃO

A taxa de transfusão representa na prática o efeito do ATX, uma vez que sua necessidade indica a ocorrência de um sangramento relevante e evitar este cenário é possivelmente o maior objetivo do uso da droga.

Nos artigos revisados, a hemotransfusão foi indicada de acordo com diferentes parâmetros, como o nível de Hb, o nível do hematócrito (Hct), o volume do sangramento ou a condição clínica do paciente (na presença de anemia, disfunções orgânicas relacionadas à anemia ou comorbidades).

Dentre os estudos que administraram o ATX via IV, os trabalhos de Shen et al. (15), Helito et al. (19) e Volquind et al. (7) não verificaram redução da taxa de transfusão nos pacientes que receberam a droga (Tabela 18). Já os artigos de Almeida et al. (18), Motifard et al. (22) e Shinde et al. (10) mostraram superioridade do ATX neste quesito ($p < 0,05$).

Os trabalhos de Motifard et al. (22) e Volquind et al. (7) avaliaram esse tópico de forma diferente, calculando a média do número de bolsas transfundidas nos grupos de pacientes (Tabela 18).

Tabela 18 – Análise da taxa de transfusão nos estudos com ATX via IV

Estudos IV	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Shen et al. (15)	15mg/kg	Hb<8 g/dl ou sintomas de anemia	Controle: 4/40 ATX: 3/41	>0,05
Almeida et al. (18)	1g	Não especifica	Controle: 6/50 ATX: 0/51	<0,05
Motifard et al. (22)*	1g	Hb<8 g/dl ou Hb<10 g/dl com comorbidades e sintomas de anemia	Controle: 1,28* ATX: 0,26*	0,001
Helito et al. (19)	20mg/kg	Hb<8 g/dl com complicações clínicas	Controle: 2/30 ATX: 1/30	>0,05
Shinde et al. (10)	30mg/kg	Hb<8 g/dl	Controle: 9/14 ATX: 1/14	<0,005
Volquind et al. (7)*	2.5g	Hb<8g/dl ou sangramento >20% da volemia	Controle: 0,26* ATX: 0,125*	0,078

* Estudos que avaliaram a média do número de bolsas transfundidas

Nos artigos revisados que utilizaram o ATX via IA, apenas o de Arslan et al. (23) apresentou um resultado sem diferença significativa (Tabela 19). Nesse estudo, os pacientes foram avaliados de forma separada também de acordo com o

momento de liberação do torniquete. Dentre aqueles onde o torniquete não era liberado antes da sutura e injeção IA (TNL), o ATX não superou o placebo ($p=0,12$).

Nos outros grupos do trabalho (TL) de Arslan et al. (23) e nos demais artigos, a aplicação intra articular do anti fibrinolítico foi capaz de reduzir a taxa de transfusão ($p<0,05$).

Tabela 19 – Análise da taxa de transfusão nos estudos com ATX via IA

Estudos IA	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Wang et al. (24)	500mg	Hb<8 g/dl ou Hb<10 g/dl com evidências de anemia	Controle: 7/30 ATX: 0/30	0,011
Wang et al. (9)	1g	Hb<7 g/dl ou Hb de 7 a 9 g/dl de acordo com as condições gerais	Controle: 9/50 ATX: 2/50	<0,05
Arslan et al. (23)	1,5g	Hb<8 g/dl ou Hb<10 g/dl com sintomas de anemia	Controle+TL: 8/25 ATX+TL: 3/25	0,04
			Controle+TNL: 6/25 ATX+TNL: 2/25	0,12

Nos estudos que administraram o ATX em VT, o medicamento não foi capaz de reduzir de forma significativa a taxa de transfusão ($p>0,05$), mesmo com o uso de doses elevadas da droga (Tabela 20).

Tabela 20 – Análise da taxa de transfusão nos estudos com ATX por VT

Estudos VT	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Guerreiro et al. (16)	1g	Hb<7 g/dl com sintomas de anemia	Controle: 0/21 ATX: 0/22	>0,05
Carvalho et al. (8)	Grupo A=Placebo Grupo B=1,5g Grupo C=3g	Hb<8,5 g/dl, sintomas de anemia ou disfunção orgânica	Grupo A: 2/40 Grupo B: 1/42 Grupo C: 2/38	>0,05 (em todos)

O trabalho de Wang et al. (21) testou o ATX em VO e, apesar do uso de doses elevadas no pós-operatório, não houve diferença relevante ($p>0,05$) entre qualquer dos regimes e o placebo (Tabela 21).

Tabela 21 – Análise da taxa de transfusão nos estudos com ATX por VO

Estudo VO	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Wang et al. (21)	Grupo A=Placebo Grupo B=3g Grupo C=4g Grupo D=5g Grupo E=6g 1,5g de ATX via IA foi feito em todos os grupos	Hb<7 g/dl, sintomas de anemia ou disfunção orgânica	Grupo A: 3/55 Grupo B: 1/55 Grupo C: 0/55 Grupo D: 0/55 Grupo E: 0/55	>0,05 (em todos)

Nos artigos que realizaram comparação entre ATX IV e VT, ambos os protocolos de administração do fármaco foram superiores ao placebo ($p<0,05$), sem haver diferença significativa entre as vias de aplicação da droga (Tabela 22).

Tabela 22 – Análise da taxa de transfusão nos estudos comparativos entre ATX via IV e VT

Estudos IV x VT	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Drosos et al. (25)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IV Grupo C=1g VT	Hb<10 g/dl, sintomas de anemia ou disfunção orgânica	Grupo A: 18/30 Grupo B: 4/30 Grupo C: 3/30	A x B<0,001
				A x C<0,001
				B x C>0,05
Zekcer et al. (26)	Grupo A=Placebo Grupo B=20mg/kg IV Grupo C=1,5g VT	Hb<8 g/dl	Grupo A: 6/30 Grupo B: 0/30 Grupo C: 0/30	A x B<0,05
				A x C<0,05
				B x C>0,05

O estudo de Keyhani et al. (13) avaliou a via IV e o uso combinado VT e IA, mostrando menor taxa de transfusão em ambos os esquemas se comparados ao placebo, mas sem haver diferença entre as formas de aplicação do ATX (Tabela 23).

Tabela 23 – Análise da taxa de transfusão nos estudos comparativos entre ATX via IV e VT+IA

Estudo IV x VT+IA	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Keyhani et al. (13)	Grupo A=Placebo Grupo B=500mg IV Grupo C=3g (1,5g VT+1,5g IA)	Hb<8 g/dl	Grupo A: 10/40 Grupo B: 2/40 Grupo C: 3/40	A x B<0,05
				A x C<0,05
				B x C>0,05

No estudo de Zhang et al. (17) todos os esquemas foram capazes de reduzir a taxa de transfusão em relação ao placebo ($p<0,05$). Por outro lado, não houve diferença significativa entre os protocolos testados ($p>0,05$) (Tabela 24).

Tabela 24 – Análise da taxa de transfusão nos estudos comparativos entre ATX via IA, PA e IA+PA

Estudo IA x PA x IA+PA	DOSE DE ATX	INDICAÇÃO	TAXA	P
Zhang et al. (17)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IA Grupo C=1g PA Grupo D=2g (1g IA+1g PA)	Hb<8 g/dl, Hct≤20% ou sintomas de anemia grave	Grupo A: 12/55 Grupo B: 3/52 Grupo C: 4/53 Grupo D: 2/50	A x B<0,05
				A x C<0,05
				A x D<0,05
				B x C>0,05
				B x D>0,05
				C x D>0,05

3.5 TROMBOEMBOLISMO

Devido ao efeito anti fibrinolítico do ATX, o principal temor dos cirurgiões no uso dessa droga é que ocorra um estado de hipercoagulabilidade e assim casos de trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP) (7)(8).

Nos estudos revisados, a maioria especificou ter realizado algum protocolo de anticoagulação com uso de heparinas de baixo peso molecular ou cumarínicos, principalmente.

Assim, grande parte dos artigos não observou nenhum evento tromboembólico nos pacientes estudados, mesmo naqueles que aplicaram o ATX. Nenhum dos trabalhos analisados tiveram casos de TEP.

Nos artigos com uso IV do ATX, apenas Shen et al. (15), Helito et al. (19) e Shinde et al. (10) observaram casos de TVP (Tabela 23). Nos demais estudos, somente Wang et al. (9), Carvalho et al. (8) e Zhang et al. (17) tiveram pacientes com diagnóstico de TVP (Tabela 23). Contudo, em nenhum desses trabalhos houve diferença estatística ($p > 0,05$), mostrando assim a segurança do uso do ATX em ATJ.

Tabela 23 – Estudos revisados com casos de tromboembolismo

Estudos IV	DOSE DE ATX	CASOS	P
Shen et al. (15)	15mg/kg	Controle: 4/40 ATX: 4/41	>0,05
Helito et al. (19)	20mg/kg	Controle: 1/30 ATX: 0/30	>0,05
Shinde et al. (10)	30mg/kg	Controle: 0/14 ATX: 2/14	>0,05
Estudos IA			
Wang et al. (9)	1g	Controle: 2/50 ATX: 3/50	>0,05
Estudos VT			
Carvalho et al. (8)	Grupo A=Placebo Grupo B=1,5g Grupo C=3g	Grupo A: 2/40 Grupo B: 0/42 Grupo C: 1/38	>0,05 (em todos)
Estudo IA x PA x IA+PA			
Zhang et al. (17)	Grupo A=Placebo Grupo B=1g IA Grupo C=1g PA Grupo D=2g (1g IA+1g PA)	Grupo A: 0/55 Grupo B: 1/52 Grupo C: 0/53 Grupo D: 0/50	0,386

4. DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura se propôs a investigar o estado da arte no que diz respeito ao uso do ATX nas ATJ. Inicialmente, pôde ser observado que ainda não há um consenso estabelecido na literatura acerca de qual seria o melhor protocolo para a administração da droga (7).

Entretanto, parece ser mais frequente o uso IV, já que 9 dos 16 artigos testados aplicaram o fármaco por essa via. Nos demais estudos, o ATX foi utilizado por vias IA, VT, VO e PA, mostrando que apesar de ainda haver poucos estudos dessas maneiras, a adoção de novas vias vem sendo pesquisada.

A dose administrada apresentou grande variação nos trabalhos analisados, embora a maioria tenha adotado esquemas de 1g a 3g. As exceções foram o estudo de Wang et al. (21), que comparou o uso progressivo por VO no pós-operatório e atingiu doses de 7,5g; e os de Wang et al. (24) e Keyhani et al. (13), que aplicaram 500mg em vias IA e IV, respectivamente.

Alguns artigos optaram por utilizar doses relativas ao peso corporal, que variaram de 15mg/kg a 30mg/kg. Tendo em vista um peso aproximado de 70kg, seriam feitas então doses de 1g a 2,1g, que também se enquadram na mesma faixa.

Os artigos analisados também diferiram quanto ao momento de aplicação da droga, havendo esquemas pré-operatórios, perioperatórios e pós-operatórios. Contudo, pôde ser notado que a aplicação VT normalmente se dá antes da sutura da ferida operatória, enquanto a injeção IA é classicamente feita após a sutura.

Os achados deste estudo ratificam o efeito do ATX sobre o sangramento. Em todos os trabalhos revisados, a perda sanguínea foi reduzida com sucesso nos pacientes que receberam o fármaco. Da mesma forma, a queda de Hb foi menor para os pacientes que receberam ATX na grande maioria dos artigos.

Apenas o estudo de Volquind et al. (7) apresentou resultado diferente, já que a aplicação de 2,5g IV de ATX 5 minutos antes da liberação do torniquete não foi capaz de reduzir a queda da Hb em relação ao placebo.

O artigo comparativo de Wang et al. (21) mostrou também que, após injeção IA de 1,5g de ATX, o uso progressivo de doses por VO no pós-operatório foi sucessivamente favorável até a dose oral de 5g. Tanto em relação ao sangramento, quanto à queda de Hb, o regime com 6g por VO não foi superior ao de 5g, que apresentou os melhores resultados.

O trabalho de Carvalho et al. (8) mostrou resultado semelhante na comparação entre 1,5g e 3g por VT, já que tanto para perda sanguínea quanto na queda de Hb, o regime de maior dose não levou a melhores resultados, apesar de ambos serem superiores ao placebo.

Por outro lado, o estudo de Zhang et al. (17) apresentou melhores resultados na hemostasia com o uso combinado do ATX por vias IA e PA em relação aos esquemas de injeção somente IA ou PA, mostrando que tal associação pode trazer benefícios.

Contudo, a presente revisão mostra que o impacto indubitável na perda sanguínea nem sempre acarreta em menores taxas de transfusão. É possível que esse achado esteja relacionado ao baixo número de transfusões que alguns autores conseguem atingir mesmo nos pacientes operados com uso de placebo. Além disso, o critério para realização da transfusão é bastante variável, somente sendo feita em alguns casos para pacientes com Hb abaixo de 7g/dl.

Como exemplo, nos artigos de Shen et al. (15) e Helito et al. (19) a aplicação IV do fármaco foi capaz de reduzir a queda da Hb, mas não ocorreu queda da taxa de transfusão. Entretanto, apenas 4 e 2 pacientes dos grupos controle, respectivamente, tiveram necessidade de hemotransfusão nesses estudos.

Os trabalhos de Carvalho et al. (8) e Guerreiro et al. (16), com ATX em VT, e o de Wang et al. (21), com uso VO, mostraram cenário semelhante, com redução do sangramento e da queda de Hb não se traduzindo em menor taxa de transfusão. Nesses artigos, os pacientes do grupo controle com necessidade de hemoconcentrados foram 2, 0 e 3, respectivamente, o que corrobora tal hipótese.

Também no estudo de Zhang et al. (17), a superioridade anteriormente mostrada pelo uso combinado IA e PA em relação às mesmas vias de forma isolada, não se traduz na taxa de transfusão, mas havendo apenas 3 pacientes no grupo IA e 4 no grupo PA com demanda transfusional.

Além dos benefícios apresentados por esta revisão, a literatura tem mostrado ainda outras vantagens no uso do ATX. O trabalho de Kim et al (32) mostrou que o ATX reduziu significativamente os casos de hematoma subcutâneo após ATJ, enquanto o grupo controle precisou passar por cirurgias para remoção do hematoma em alguns casos. Já Shen et al. (15) e Wang et al. (9) observaram menor prevalência de equimoses no pós-operatório daqueles que receberam o fármaco.

Ainda em relação ao pós-operatório, Guerreiro et al. (16), Zhang et al. (17) e Wang et al. (21) mostraram de forma consistente que o ATX é capaz de reduzir a dor nos dois primeiros dias após a cirurgia. Também no estudo de Wang et al (21), foi observado que a circunferência do joelho de pacientes que receberam a droga era significativamente menor em até 48 horas após a ATJ.

Quanto à recuperação funcional, Zhang et al. (17), Helito et al. (19) e Wang et al. (21) relataram que os indivíduos em uso do fármaco apresentaram maior arco de movimento dentro dos primeiros dois a três dias de pós-operatório. Guerreiro et al. (16) observaram também maior ganho de flexão no dia imediato após a ATJ dentre aqueles que receberam o anti-fibrinolítico.

Wang et al. (21) mostraram ainda que os pacientes que receberam o ATX obtiveram melhor resultado no Hospital for Special Surgery Scale (HSS). Essa escala é comumente utilizada na avaliação funcional após ATJ, analisando a dor, função, arco de movimento, força muscular, deformidade em flexão e estabilidade nos pacientes operados (33).

No médio prazo, Wang et al. (24) observaram que aqueles que receberam o anti-fibrinolítico tinham, em média, 8 graus a mais de arco de movimento na avaliação realizada 6 semanas após a cirurgia.

Alguns trabalhos na literatura buscam ainda evidenciar a vantagem financeira do uso da droga (20)(24)(34). No estudo de Kyriakopoulos et al. (20), o custo em euros da hospitalização dos indivíduos que utilizaram ATX, por vias IV e VT, foi de 373,92 e 375,75, respectivamente. Já a estadia daqueles com placebo custou 748,17 euros. Wang et al. (24) mostraram cenário similar, pois o gasto médio em dólares com a droga foi de 4,5, contra 53,3 para transfusões do grupo controle.

Os achados de Kyriakopoulos et al. (20) e Wang et al. (24) podem ser explicados por outro resultado dos mesmos estudos. No trabalho desses autores, os pacientes que utilizaram o ATX puderam, respectivamente, receber alta em torno de 3 e 2 dias antes daqueles em uso de placebo (20)(24).

O fator financeiro pode ser determinante na escolha de um protocolo padrão do ATX nas ATJ, tendo em vista que na presente revisão de literatura mostrou-se que ambas as vias são capazes de trazer benefícios aos pacientes. A metanálise de Ye et al. (34) apresentou ainda que o uso em VO da droga é significativamente mais barato que o uso IV. Já Kyriakopoulos et al. (20), em seu estudo prospectivo, relataram custo semelhante nas aplicações VT e IV.

Por fim, há de se citar que esta revisão evidenciou também a segurança no uso do fármaco. Foram revisados 16 artigos e, em nenhum destes, ocorreu incidência significativamente maior de TVP, TEP ou quaisquer outras complicações nos pacientes que receberam ATX. Ao todo, dos 1020 pacientes em uso do fármaco nos trabalhos revisados, apenas 11 apresentaram TVP após a cirurgia.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho concluiu que o ATX é um potente aliado na hemostasia de pacientes submetidos às artroplastias totais de joelho. O impacto do antifibrinolítico sobre a hemostasia se mostrou indubitável, tanto em relação à perda sanguínea quanto à redução da queda de hemoglobina.

Foi observada também grande benefício do fármaco sobre a taxa de transfusão, com 9 dos 16 estudos mostrando haver menor demanda transfusional nos indivíduos que recebem a droga. Nos artigos onde não ocorreu tal efeito, foi notada a relação disso com a capacidade de tais autores em reduzir as transfusões mesmo em seus grupos placebo.

Além dos benefícios citados acima, esta revisão trouxe outras vantagens que têm sido relatadas com o uso do ATX. No cenário atual, o impacto do antifibrinolítico na redução de gastos da cirurgia tem sido notável.

Da mesma forma, vem se confirmando o papel do fármaco em um pós-operatório de melhor qualidade, com menor estadia hospitalar, menos dor e recuperação funcional mais rápida.

Por fim, concluímos que o ATX se mostrou seguro, não havendo relação entre seu uso e o aumento do número de quaisquer complicações na ATJ. Nos 16 artigos revisados, 1020 pacientes receberam o fármaco e apenas 11 apresentaram TVP, sem haver qualquer diferença significativa em relação ao placebo.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MD, Oliveira JC, Zidan FF, Franciozi CE, Luzo MV, Abdalla RJ. Artroplastia total de joelho e quadril: a preocupante realidade assistencial do Sistema Único de Saúde brasileiro. Rev Bras Ortop [Internet]. Jul 2018 [citado 2 fev 2024];53(4):432-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2016.11.002>
2. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ [Internet]. 8 mar 2011 [citado 2 fev 2024];342(mar08 2):d1165. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.d1165>
3. Johns Hopkins Medicine, based in Baltimore, Maryland [Internet]. Knee Replacement Surgery Procedure; [citado 2 fev 2024]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/knee-replacement-surgery-procedure>
4. Lombardi AV, Nunley RM, Berend KR, Ruh EL, Clohisy JC, Hamilton WG, Della Valle CJ, Parvizi J, Barrack RL. Do Patients Return to Work After Total Knee Arthroplasty? Clin Orthop Relat Res [Internet]. 13 jun 2013 [citado 2 fev 2024];472(1):138-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3099-z>
5. Informações de Saúde [Internet]. TabNet Win32 3.2: Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil; [citado 2 fev 2024]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>
6. ATTITUDES ABOUT AGING. Gerontologist [Internet]. Nov 2016 [citado 2 fev 2024];56(Suppl_3):631. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/geront/gnw162.2557>
7. Volquind D, Zardo RA, Winkler BC, Londero BB, Zanelatto N, Leichtweis GP. Uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária de joelho: repercussões na perda sanguínea perioperatória. Braz J Anesthesiol [Internet]. Maio 2016 [citado 2 fev 2024];66(3):254-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2014.11.002>
8. Carvalho LH, Frois Temponi E, Machado Soares LF, Gonçalves MB, Paiva Costa L, Tavares de Souza ML. Bleeding reduction after topical application of tranexamic acid together with Betadine solution in total knee arthroplasty. A randomised controlled study. Orthop Amp Traumatol [Internet]. Fev 2015 [citado 2 fev 2024];101(1):83-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.10.013>
9. Wang G, Wang D, Wang B, Lin Y, Sun S. Efficacy and safety evaluation of intra-articular injection of tranexamic acid in total knee arthroplasty operation with temporarily drainage close. International journal of clinical and experimental medicine [Internet]. 2015 [citado 2024 Feb 2];8(8):14328-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613103/>
10. Shetty V, Shinde A, Sobti A, Maniar S, Mishra A, Gite R. Tranexamic acid reduces blood loss and need of blood transfusion in total knee arthroplasty: A prospective, randomized, double-blind study in Indian population. Asian J Transfus

Sci [Internet]. 2015 [citado 2 fev 2024];9(2):168. Disponível em:
<https://doi.org/10.4103/0973-6247.154251>

11. Katsumata S, Nagashima M, Kato K, Tachihara A, Wauke K, Saito S, Jin E, Kawanami O, Ogawa R, Yoshino S. Changes in coagulation-fibrinolysis marker and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty and the influence of neutrophil elastase on thromboembolism. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. Abr 2005 [citado 2 fev 2024];49(4):510-6. Disponível em:
<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00621.x>

12. Kuo FC, Lin PY, Wang JW, Lin PC, Lee MS, Chen AF. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. *Drug Des Dev Ther* [Internet]. Set 2018 [citado 2 fev 2024];Volume 12:3163-70. Disponível em:
<https://doi.org/10.2147/dddt.s175407>

13. Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, Safdari F. Which Route of Tranexamic Acid Administration is More Effective to Reduce Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty? *The archives of bone and joint surgery* [Internet]. 2016 [citado 2024 Feb 2];4(1):65–9. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733239/#:~:text=found%20that%20topical%20TXA%20was>

14. Thammaiah A, Gajapurada S, Nandakumar S, Sastry P, Mruthyunjaya M. O papel do ácido tranexâmico na prevenção e gerenciamento da perda de sangue na artroplastia total de articulação. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 25 out 2021 [citado 2 fev 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729933>

15. Shen PF, Hou WL, Chen JB, Wang B, Qu YX. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid for Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit* [Internet]. 22 fev 2015 [citado 2 fev 2024];21:576-81. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/msm.892768>

16. Guerreiro JP, Badaro BS, Balbino JR, Danieli MV, Queiroz AO, Cataneo DC. Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty – Prospective Randomized Trial. *Open Orthop J* [Internet]. 29 ago 2017 [citado 2 fev 2024];11(1):1049-57. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1874325001711011049>

17. Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Multi-route applications of tranexamic acid to reduce blood loss after total knee arthroplasty. *Medicine* [Internet]. Jul 2019 [citado 2 fev 2024];98(30):e16570. Disponível em:
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000016570>

18. Almeida MD, Albuquerque RP, Palhares GM, Almeida JP, Barretto JM, Cavanellas N. Avaliação do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total do joelho. *Rev Bras Ortop* [Internet]. Nov 2018 [citado 2 fev 2024];53(6):761-7. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.06.030>

19. Helito CP, Bonadio MB, Sobrado MF, Giglio PN, Pécora JR, Camanho GL, Demange MK. Comparison of Floseal® and Tranexamic Acid for Bleeding Control after Total Knee Arthroplasty: a Prospective Randomized Study. *Clinics* [Internet].

2019 [citado 2 fev 2024];74. Disponível em:
<https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e1186>

20. Kyriakopoulos G, Oikonomou L, Panagopoulos A, Kotsarinis G, Vlachou M, Anastopoulos G, Kateros K. Transfusion rate, hospital stay and cost-effectiveness of intravenous or local administration of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty: A single-center randomized controlled clinical study. *Orthop Rev [Internet]*. 23 maio 2019 [citado 2 fev 2024];11(2). Disponível em:
<https://doi.org/10.4081/or.2019.7866>

21. Wang D, Luo ZY, Yu ZP, Liu LX, Chen C, Meng WK, Yu QP, Pei FX, Zhou ZK, Zeng WN. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost [Internet]*. 15 nov 2018 [citado 2 fev 2024];16(12):2442-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.14316>

22. Motififard M, Tahririan MA, Saneie M, Badiei S, Nemati A. Low Dose Perioperative Intravenous Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J Blood Transfus [Internet]*. 6 dez 2015 [citado 2 fev 2024];2015:1-5. Disponível em:
<https://doi.org/10.1155/2015/948304>

23. Arslan A, Görmeli G. Using intra-articular tranexamic acid in total knee replacement surgery with and without bleeding control: a prospective randomized double blind study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences [Internet]*. 2018 Sep 1 [citado 2024 Feb 2];22(18):6127–32. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280800/>

24. Wang CG, Sun ZH, Liu J, Cao JG, Li ZJ. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Int J Surg [Internet]*. Ago 2015 [citado 2 fev 2024];20:1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.05.045>

25. Drosos GI, Ververidis A, Valkanis C, Tripsianis G, Stavroulakis E, Vogiatzaki T, Kazakos K. A randomized comparative study of topical versus intravenous tranexamic acid administration in enhanced recovery after surgery (ERAS) total knee replacement. *J Orthop [Internet]*. Set 2016 [citado 2 fev 2024];13(3):127-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.03.007>

26. Zekcer A, Del Priori R, Tieppo C, Silva RS, Severino NR. Estudo comparativo com uso do ácido tranexâmico tópico e intravenoso em relação à perda sanguínea na artroplastia total do joelho. *Rev Bras Ortop [Internet]*. Set 2017 [citado 2 fev 2024];52(5):589-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2016.09.012>

27. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth [Internet]*. Maio 2003 [citado 2 fev 2024];90(5):596-9. Disponível em:
<https://doi.org/10.1093/bja/aeg111>

28. GROSS JB. Estimating Allowable Blood Loss. *Anesthesiology* [Internet]. 1 mar 1983 [citado 2 fev 2024];58(3):277-80. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00000542-198303000-00016>
29. Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? *The Knee*. 2000 Jul;7(3):151–5.
30. BOURKE DL, SMITH TC. Estimating Allowable Hemodilution. *Anesthesiology* [Internet]. 1 dez 1974 [citado 2 fev 2024];41(6):609-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00000542-197412000-00015>
31. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* [Internet]. 1962 Feb 1;51(2):224–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21936146/>
32. Kim YT, Kang MW, Lee JK, Lee YM, Kim JI. Combined use of topical intraarticular tranexamic acid and rivaroxaban in total knee arthroplasty safely reduces blood loss, transfusion rates, and wound complications without increasing the risk of thrombosis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 18 jul 2018 [citado 2 fev 2024];19(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2151-2>
33. Zhang Z, Chai W, Zhao G, Zhang Q, Chen Z, Wang X, Wei P, Zhang Y, Jin Z, Qiu Y. Association of HSS score and mechanical alignment after primary TKA of patients suffering from constitutional varus knee that caused by combined deformities: a retrospective study. *Sci Rep* [Internet]. 4 fev 2021 [citado 2 fev 2024];11(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81285-6>
34. Ye W, Liu Y, Liu WF, Li XL, Fei Y, Gao X. Comparison of efficacy and safety between oral and intravenous administration of tranexamic acid for primary total knee/hip replacement: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 20 jan 2020 [citado 2 fev 2024];15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1528-8>