



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**O Uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia
Total Primária do Joelho
Revisão sistemática**

Beatriz Vieira Maia

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Jorge Pon Nunes

Coorientador: Dr. André Vinha

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

À minha mãe, ao meu pai, irmã e irmão por serem os maiores pilares da minha vida e por me apoiarem e acompanharem sempre. Que eu vos possa retribuir por tudo.

Aos meus amigos de infância que ainda hoje me apoiam e compreendem, dando-me sempre força para dar mais um passo. Que assim continue.

Aos meus amigos de faculdade que tornaram estes seis anos mais ricos. Que nos cruzemos muitas vezes nas nossas vidas.

Aos meus orientadores por me acompanharem nesta reta final e contribuírem para dar forma a este trabalho. Que sejam bem sucedidos.

Obrigada.

Resumo

Introdução: A artroplastia total primária do joelho está associada a elevadas perdas de sangue pós-operatórias. Vários métodos são utilizados para evitar estas perdas, nomeadamente o Ácido Tranexâmico. Pretende-se realizar uma revisão sistemática sobre o uso do ácido tranexâmico na artroplastia total do joelho, avaliando o seu impacto na redução da perda de sangue, do valor da hemoglobina e do número de transfusões administradas durante o pós-operatório, bem como das complicações tromboembólicas. Avalia-se igualmente o impacto do seu uso no tempo de internamento, dor no pós-operatório e custos associados.

Materiais e métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE ("*Tranexamic Acid*"[Mesh]) AND ("*Arthroplasty, Replacement, Knee*"[Mesh]). Esta pesquisa foi limitada ao intervalo de tempo 1 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2018, aos artigos com dados originais, escritos em português e inglês, cujos estudos foram realizados em humanos. Selecionaram-se 30 artigos para realização desta revisão sistemática.

Resultados: Com o uso de ácido tranexâmico, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da perda de sangue, queda da hemoglobina, sangue drenado através de dreno aspirativo e transfusões. Nenhum estudo mostrou aumento das complicações tromboembólicas. A administração de ácido tranexâmico por duas vias mostrou-se favorável em relação ao uso de apenas uma via. O uso de ácido tranexâmico permitiu redução dos custos, principalmente por via oral.

Conclusões: O uso de ácido tranexâmico mostrou ser eficaz e seguro, com redução da perda de sangue e da queda de hemoglobina, assim como da drenagem, transfusões, tempo de internamento, dor e custos, sem aumento das complicações tromboembólicas.

Palavras-Chave

Ácido tranexâmico; Artroplastia total do joelho; Hemorragia pós-operatória; Transfusão sanguínea; Revisão sistemática.

Abstract

Introduction: Total knee arthroplasty is an increasingly performed surgery due to osteoarthritis related with the increase in the average life expectancy. However, it is associated with high postoperative blood loss. Several methods are used to avoid these losses, so that Tranexamic Acid has been used. The aim of this study is to systematically review the use of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty by assessing its impact on blood loss reduction, hemoglobin value, number of postoperative transfusions and thromboembolic complications. This systematic review also assesses the hospitalization time, pain and associated costs.

Materials and methods: A bibliographic search was performed on MEDLINE ("Tranexamic Acid"[Mesh]) AND ("Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh]). This research was limited between january 1st, 2016 to december 31st, 2018, to articles with original data written in Portuguese and English, whose studies were carried out in humans. There were selected 30 articles to include in the systematic review.

Results: When tranexamic acid was used, there was a statistically significant reduction in blood loss, hemoglobin drop, drainage and transfusions. No study showed increased thromboembolic complications. The administration of tranexamic acid by two different routes was favorable when compared with the use of only one route. The use of tranexamic acid allowed cost reduction, especially with oral route.

Conclusions: The use of tranexamic acid has been shown to be effective and safe, with reduction of blood loss, haemoglobin drop, drainage, transfusions, length of hospital stay, pain and costs, without increasing thromboembolic complications.

Keywords

Tranexamic acid; Arthroplasty, Replacement, Knee; Postoperative haemorrhage; Blood transfusion; Systematic review.

Índice

Resumo	iii
Palavras-Chave	iii
Abstract	iv
Keywords	iv
Índice	v
Lista de acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
Material e Métodos	2
Resultados.....	4
Perda de sangue total.....	21
Queda da hemoglobina	22
Drenagem	23
Transfusões sanguíneas	24
Complicações tromboembólicas.....	25
Tempo de internamento.....	25
Intensidade da dor.....	26
Custos.....	26
Discussão	27
Conclusão	29
Bibliografia.....	31

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma com descrição dos métodos de seleção dos artigos.....	3
---	---

Lista de tabelas

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.....	5
Tabela 2. Resultados apresentados pelos estudos selecionados.	12

Lista de acrónimos

AAS	Ácido acetilsalicílico
ATJ	Artroplastia total do joelho
ATX	Ácido tranexâmico
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EP	Embolia pulmonar
EV	Endovenosa
EVAD	Escala visual analógica de dor
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
IA	Intra-articular
PAS	Pressão arterial sistólica
TE	Tromboembólico/a
TVP	Trombose venosa profunda
UI	Unidades internacionais
VO	Via oral

Introdução

A artroplastia total do joelho (ATJ) é uma cirurgia ortopédica indicada na diminuição da dor, correção de deformidade e melhoria da mobilidade e qualidade de vida em doentes com doença avançada, nomeadamente gonartrose em último estadio.^{1,2} O número de intervenções tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas devido ao aumento da prevalência de gonartrose, consequência do aumento da esperança média de vida.³ No entanto, este procedimento está associado a elevadas perdas de sangue. Estima-se que o volume total de sangue perdido possa rondar entre 400 mL e 2000 mL⁴ e que as quedas do valor de hemoglobina (Hb) atinjam os 4 ± 1.5 g/dL.⁵ O impacto hemodinâmico das perdas hemorrágicas associadas à cirurgia tem motivado a procura de soluções eficazes para a sua diminuição.

O ácido tranexâmico (ATX) tem sido utilizado com essa finalidade. É um análogo sintético do aminoácido lisina, que inibe competitiva e reversivelmente os locais de ligação da lisina ao plasminogénio, impedindo a sua conversão em plasmina. Desta forma, promove a sustentação da arquitetura da fibrina e a estabilização do coágulo, impedindo a sua dissolução.^{2,6,7}

Vários estudos evidenciam a eficácia do ATX na diminuição da perda de sangue, da queda da Hb e do risco de transfusão em vários procedimentos cirúrgicos. Tratando-se de um agente antifibrinolítico, o ATX apresenta como principal risco o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (TE), nomeadamente trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). A sua utilização pode possibilitar a diminuição dos custos associados à hospitalização, nomeadamente pela diminuição do tempo de internamento e das complicações hemorrágicas.^{2,3,6,8-13}

Com esta revisão sistemática pretende-se abordar o uso do ATX na ATJ, avaliando o seu impacto na redução da perda de sangue, no valor da hemoglobina, no número de transfusões administradas durante o pós-operatório e nas complicações tromboembólicas, bem como averiguar o melhor esquema para administração. Propõe-se ainda a avaliar o impacto do ATX no tempo de internamento, dor e custos associados.

Material e Métodos

Para a realização desta revisão sistemática, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE utilizando a *query* ("Tranexamic Acid"[Mesh]) AND ("Arthroplasty, Replacement, Knee"[Mesh]) (Figura 1).

Limitou-se a pesquisa ao intervalo de tempo de 1 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2018, a artigos escritos em português ou inglês, e cujos estudos foram realizados em humanos. Incluíram-se estudos com dados originais - estudos controlados aleatorizado ou não aleatorizados, prospectivos ou retrospectivos, abordando a artroplastia total primária unilateral do joelho.

À data da realização da mesma, 5 de abril de 2019, foram encontrados 183 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 140 artigos, por apresentarem resumo não relevante, texto na forma de manuscrito, revisões bibliográficas, meta-análises, estudos de caso, ou escritos numa língua que não português ou inglês. Excluíram-se igualmente os artigos que abordavam artroplastia bilateral do joelho, artroplastia de revisão, ou que englobavam artroplastia da anca.

Efetuiu-se a leitura completa dos artigos selecionados (n=43), excluindo-se 13 artigos, por se apresentarem como artigos de revisão bibliográfica, manuscritos, por abordarem a artroplastia bilateral, artroplastia de revisão e outros temas não relevantes ou por não se encontrarem disponíveis para acesso. Por fim, selecionaram-se 30 artigos para a realização desta revisão sistemática.

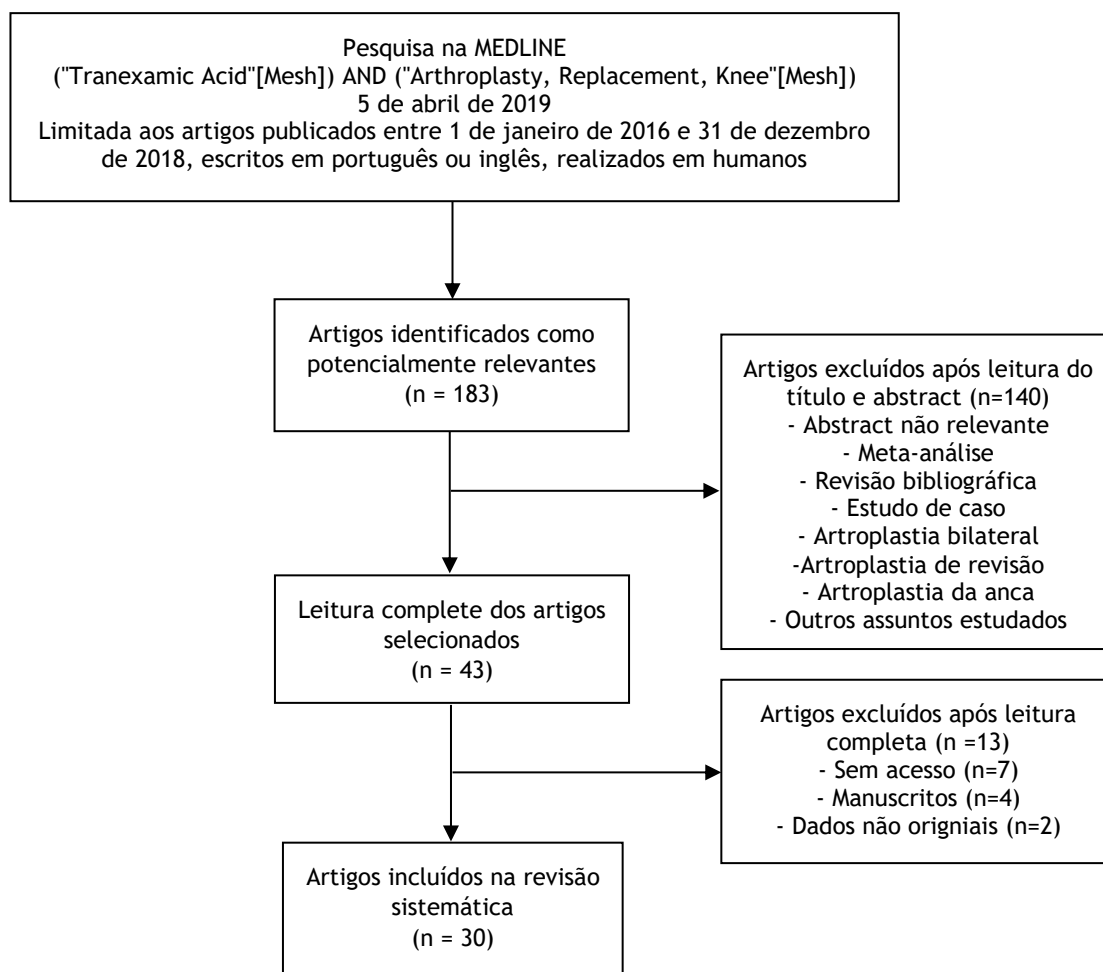


Figura 1. Fluxograma com descrição dos métodos de seleção dos artigos.

Resultados

A caracterização dos estudos utilizados nesta revisão sistemática encontra-se descrita na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos.

São vários os métodos utilizados para prevenir a hemorragia associada a ATJ. O garrote é um método ainda muito utilizado nesta cirurgia, com ou sem associação de ATX. Nesta revisão sistemática, dois estudos^{7,14} compararam grupos com o mesmo esquema de administração de ATX, com e sem garrote. Schnettler *et al.*¹⁴ verificaram aumento da hemorragia aquando da aplicação do garrote ($p=0,04$), sem impacto na queda de Hb, número de transfusões de sangue, complicações TE e tempo de internamento ($p>0,05$). Huang *et al.*⁷ apuraram igualmente um aumento da perda de sangue quando utilizado o garrote, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$). Neste mesmo estudo, o grupo que utilizou apenas ATX apresentou nível de dor significativamente inferior em relação ao grupo que utilizou ATX e garrote em simultâneo ($p<0,001$).

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Akgul <i>et al.</i> ¹⁵ 2016	Prosp. Observ.	A: 20 mg/kg EV 20 min. antes da incisão cirúrgica inicial B: controlo	EV vs Ø	70 A: 35 B: 35	Média A e B 64,5±8,1	Espinal ou Combinada espinal/epidural	Sim	Parapatelar medial	Sim (durante a cimentação)	Sim	-
Delanois <i>et al.</i> ^{22 r} 2016 ^a	Retrosp.	A: 2 g IA B: 1 g EV 15 min. antes da aplicação do garrote + 1 g EV ao encerram. da ferida cirúrgica	IA vs EV	60 A: 26 B: 34	A: 63,6 B: 65,6 (p=0,464)	-	Sim	Parapatelar medial	Sim (300 mmHg)	Não	-
Goyal <i>et al.</i> ²⁵ 2016	Prosp. Random.	A: 3 g IA após encerram. da ferida cirúrgica B: controlo	IA vs Ø	1981 A: 1006 B: 975	A: 69,3 B: 69,1 (p=0,25)	Geral ou Espinal	-	Parapatelar medial	Sim (exposição inicial dos tecidos)	Não	-
Nielsen <i>et al.</i> ¹⁷ 2016	ECA Unicêntrico Duplo-cego	A: 1 g EV na indução anestésica + 3 g IA após encerram. da cápsula articular B: 1 g EV antes do início cirurgia	EV + IA vs EV	60 A: 30 B: 30	A: 65,5±7,8 B: 63,2±8,6 (p>0,05)	Espinal + Sedação intra-op	Sim	Parapatelar medial	Não	Não	90 dias
Pinsornsak <i>et al.</i> ²⁹ 2016	ECA Prosp. Estudo piloto	1: 750 mg periarticular 2: 750 mg EV	IA vs EV	60 1: 30 2: 30	1: 67,63±7,96 2: 69,97±7,55 p=0,248	-	Sim	Parapatelar medial	Sim	Sim (3-48h)	14 dias
Pitta <i>et al.</i> ⁶ 2016	Retrosp.	A: controlo B: 3 g IA após encerram. da artrotomia C: 1 g EV antes da incisão + 1 g EV após a libertação do garrote	IA vs EV vs Ø	610 A: 201 B: 202 C: 207	A: 63,8±11,1 B: 65,8±10,9 C: 65,3±10,6 (p>0,05)	Espinal ou Epidural	Sim	Parapatelar medial	Sim	Não	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Xie <i>et al.</i> ²⁰ 2016	ECA Prosp. Duplo-cego	A: 20 mg/kg EV antes da incisão B: 20 mg/kg EV antes da incisão + 10 mg/kg EV 3 h pós-op C: 20 mg/kg antes da incisão + 10 mg/kg EV 3 e 6 h pós-op A, B e C: 1 g IA	EV + IA	151 A: 50 B: 50 C: 51	A: 66,2±9,1 B: 65,3±6,8 C: 63,5±7,6 (p=0,209)	Geral ou Espinal	Sim	Parapatelar medial	Não	Sim (24h)	-
Aydin <i>et al.</i> ²³ 2017	Retrosp. Observac.	A: 2 g IA após encerram. da ferida cirúrgica B: controlo	IA vs Ø	118 A: 58 B: 60	A: 68,3±6,9 B: 65,6±6,4 (p=0,035)	Geral ou Espinal	-	-	Sim (até ligadura compressiva)	Sim (30min-24h)	12 sem.
Cankaya <i>et al.</i> ⁸ 2017	ECA Prosp.	I: 1,5 g IA II: 25 mg/kg oral (máx. 2 g) 2 h pré-op + 1,5 g IA	IA vs IA + VO	100 I: 50 II: 50	I: 66,1±7,1 II: 65,4±7,7 (p<0,05)	Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim (300 mmHg após anestesia espinal até encerram. da ferida cirúrgica)	Sim (24h)	12 meses
Huang <i>et al.</i> ⁷ 2017	ECA	A: garrote + 20 mg/kg EV antes da incisão cirúrgica + 10 mg/kg EV 3, 6, 12 e 24 h pós-op + 1 g IA B: 20 mg/kg EV antes da incisão cirúrgica + 10 mg/kg EV 3, 6, 12 e 24h pós-op + 1g IA C: garrote	EV + IA	150 A: 50 B: 50 C: 50	A: 66,2±8,3 B: 65,1±6,8 C: 65,8 ±6,3 (p=0,727)	Geral	Sim	Parapatelar medial	Sim (100 mmHg acima da PAS desde incisão até encerram. da ferida cirúrgica)	Sim (até manhã do dia seguinte)	6 meses

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Jansen <i>et al.</i> ^{10r} 2017 ^b		A: <10 mg/kg B: >10-25 mg/kg C: >25 mg/kg ^c A, B e C: 10 mg/kg EV pré-op e/ou 2 g IA e/ou 10 mg/kg oral pós-op	EV, IA, VO	922 A: 238 B: 474 C: 210	A: 69,51±9,47 B: 68,34±8,88 C: 65,69±8,92 (p<0,0001)	Geral ou Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim	Não	6 meses
Lacko <i>et al.</i> ⁴ 2017	ECA Prosp.	1: 10 mg/kg EV 20 min. antes da cirurgia + 10 mg/kg EV 3 h após a dose inicial 2: 3 g IA 3: controlo	EV vs IA vs Ø	90 1: 30 2: 30 3: 30	1: 68,4±7,2 2: 67,5±7,7 3: 70±6,1 (p>0,05)	Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim (durante a cimentação)	Sim (4-24h)	3 meses
Lee <i>et al.</i> ¹¹ 2017	ECA	A: 10 mg/kg EV 30 min. antes da libertação do garrote + 10 mg/kg EV 3 h após a cirurgia B: 2 g IA antes do encerram. subcutâneo C: 1 g IA + esquema A D: 2 g IA + esquema A	EV vs IA vs EV + IA	376 A: 93 B: 93 C: 95 D: 95	A: 73,4±6,2 B: 72,3±7,4 C: 72,6±6,3 D: 72,1±6,9 (p=0,511)	Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim (150 mmHg acima da PAS até fixação da prótese)	Sim (24h)	-
Lei <i>et al.</i> ²¹ 2017	ECA Prosp.	A: 20 mg/kg EV antes a incisão + 10 mg/kg EV 3 e 6 h pós-op B: 20 mg/kg EV antes da incisão + 10 mg/kg EV 3, 6 e 9 h pós-op C: 20 mg/kg EV antes da incisão + 10 mg/kg EV 3, 6, 9 e 12 h pós-op A, B e C: 1 g IA	EV + IA	159 A: 53 B: 49 C: 57	A: 63,6±7,6 B: 66,3±8,4 C: 65,6±8,4 (p=0,237)	Geral	Sim	Parapatelar medial	Não	Não	-
Liu <i>et al.</i> ²⁶ 2017	Retrospec. Populac.	A: 250-1000 mg EV B: controlo	EV vs Ø	10321 A: 1205 B: 9116	A: 73,4±5,4 B: 73,6±5,4 (p=0,298)	-	-	-	-	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Prakash <i>et al.</i> ⁵ 2017	ECA Prosp Duplo-cego	1: 10 mg/kg EV 20 min. antes da aplicação do garrote + 10 mg/kg EV intra-op + 10 mg/kg EV 3 h pós-op 2: 3 g IA direto ^d 3: 3 g IA retrógrado ^e 4: controlo	EV vs IA vs Ø	200 1: 50 2: 50 3: 50 4: 50	1: 70,2 2: 71 3: 68,6 4: 68,3 (p=0,47)	Geral ou Espinal	-	Parapatelar medial	Sim (280 mmHg desde exsang. até encerram. da ferida cirúrgica)	Sim (30 min-3 dias) (p=0,88)	3 meses
Schnettler <i>et al.</i> ¹⁴ 2017	Coorte Retrospectivo	A: garrote durante a cimentação B: garrote durante a cimentação + 1 g EV antes da incisão cirúrgica + 1 g EV no encerram. da ferida cirúrgica C: 1 g EV antes da incisão cirúrgica + 1 g EV durante o encerram. da ferida cirúrgica	EV	132 A: 51 B: 45 C: 36	A: 65,39±11,18 B: 64,69±9,55 C: 65,6±12,50 (p=0,93)	Geral ou Espinal	Sim	-	Sim (250 mmHg durante a cimentação)	Não	-
Spanyer <i>et al.</i> ^{12,r} 2017	Prosp. Não aleatorizado	N: doentes com risco TE normal R: doentes de alto risco ^f N e R: 2 g IA antes da libertação do garrote	IA	104 N: 47 R: 57	N: 64,8±9,7 R: 64,8±10,0 (p=0,637)	Geral ou Bloqueio combinado femoral e ciático + EV total	-	Parapatelar medial ou Subvasto	Sim (após ATX IA)	Sim (até 48h)	-
Stowers <i>et al.</i> ¹⁶ 2017	ECA Multicêntrico Duplo-cego	A: controlo B: 1,5 g IA C: 1,5 g EV na libertação do garrote	IA vs EV vs Ø	134 A: 23 B: 60 C: 51	A: 70±7,6 B: 70±8,5 C: 71±8,6 (p>0,05)	Espinal com ou sem sedação EV	Sim	Parapatelar medial	Sim (250-300 mmHg)	Não	-
Ugurlu <i>et al.</i> ¹³ 2017	ECA	A: 20 mg/kg EV 15 min. antes da aplicação do garrote B: 3 g IA C: controlo	EV vs IA vs Ø	123 A: 40 B: 42 C: 41	A: 69,4±7,5 B: 70,6±8,6 C: 66,4±6,6 (p=0,043)	Espinal	-	Parapatelar medial	Sim (350 mmHg até encerram. da ferida cirúrgica)	Sim (1-24h)	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Yuan <i>et al.</i> ³ 2017	ECA Prosp.	A: 20 mg/kg EV 30 min. antes da cirurgia + 20 mg/kg EV 12 h pós-op B: 3 g IA após encerram. do tecido subcutâneo C: 20 mg/kg oral 2 h antes da cirurgia + 20 mg/kg oral 12 h pós-op D: controlo	EV vs IA vs VO vs Ø	560 A: 140 B: 140 C: 140 D: 140	A: 63,74±8,05 B: 63,26±6,99 C: 63,17±6,81 D: 64,63±7,58 (p=0,33)	Geral	-	Parapatelar medial	Sim (desde incisão até fixação da prótese)	Sim (2-48h)	21 dias
Cao <i>et al.</i> ⁹ 2018	ECA Prosp. Duplo-cego	A: 2 g oral 4, 10 e 16 h B: 1 g EV 6, 12 e 18 h A e B: 20 mg/kg EV antes da incisão cirúrgica	EV + VO vs EV	118 A: 59 B: 59	A: 65,5±8,23 B: 65,5±8,23 (p=0,807)	Geral	Sim	Parapatelar medial	Não	Não	3 meses
George <i>et al.</i> ²⁸ 2018	ECA Unicentro Duplo-cego	A: 1,5 g IA B: 10 mg/kg EV 10 min. antes da insuflação do garrote + 10 mg/kg EV após a libertação do garrote	IA vs EV	113 A: 58 B: 55	A: 63,8 B: 64,1 (p=0,79)	Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim (350 mmHg desde exsang. até encerram. da ferida cirúrgica)	Não	6 sem.
Iseki <i>et al.</i> ¹⁸ 2018		A: 1 g EV antes da incisão cirúrgica + 1 g IA após o encerram. da cápsula articular B: 1 g EV antes da incisão cirúrgica A e B: 1 g EV 6 h após dose inicial	EV + IA vs EV	152 A: 75 B: 77	A: 77±7 B: 75±8 (p=0,23)	Espinal	Sim	- Sub-vasto (joelho varo ou neutro) - Lateral (joelho valgo)	Não	Não	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Li <i>et al.</i> ²⁷ 2018	Prosp. Estudo piloto	A e B: 1 g EV 15 min. antes da aplicação do garrote + 1 g EV ao encerram. da ferida cirúrgica A: + 1 g EV 2x/dia no 1º e 2º dias pós-op B: sem dose adicional	EV	43 A: 21 B: 22	A: 66,5±6,3 B: 64,6±5,9 p=0,295	Espinal	Sim	Parapatelar medial	Sim (300 mmHg até encerram. da ferida cirúrgica)	Sim	12 meses
Liu <i>et al.</i> ²⁴ 2018	ECA	A: 10 mg/kg EV antes do encerram. da ferida cirúrgica B: 15 mg/kg EV antes do encerram. da ferida cirúrgica C: controlo	EV vs Ø	224 A: 75 B: 75 C: 74	A: 63,55±6,55 B: 62,97±7,04 C: 61,85±6,40 (p= 0,691)	-	-	Parapatelar medial	Sim (100 mmHg acima da PAS após exsang.)	Sim (4-48h)	6 meses
Subramanyam <i>et al.</i> ³⁰ 2018	ECA Duplo-cego <i>Equivalence trial</i>	A: 1,5 g IA B: 10 mg/kg EV 10 min. antes da aplicação do garrote + 10 mg/kg EV após libertação do garrote	IA vs EV	182 A: 91 B: 91	Mediana, IIQ A: 63, 57-68 B: 63, 58-69 (p=0,76)	Espinal e Epidural	Sim	Parapatelar medial	Sim (250 mmHg até encerram. da ferida cirúrgica)	Não	6 sem.
Wang <i>et al.</i> ¹ 2018	ECA Unicêntrico Duplo-cego	A: 2 g VO 2 h pré-op B: 2 g VO 2 h pré-op + 1 g VO 3 h pós-op C: 2 g VO 2 h pré-op + 1 g VO 3 e 9 h pós-op D: 2 g VO 2 h pré-op + 1 g VO 3, 9 e 15h pós-op A, B, C e D: 1,5 g IA	IA + VO	200 A: 50 B: 50 C: 50 D: 50	A: 63,02±14,14 B: 65,60±8,55 C: 64,10±11,36 D: 63,42±11,72 (p=0,699)	Geral hipotensiva	Sim	Parapatelar medial	Não	Não	3 a 7 meses (média de 3)
Wang <i>et al.</i> ¹⁹ 2018	ECA Prosp. Duplo-cego	1: 2 g VO 2 h pré-op + 1 g VO 6 e 12 h pós-op 2: 3 g IA	VO vs IA	147 1: 74 2: 73	1: 65,0±13,1 2: 63,6±11,5 (p=0,51)	Geral	Sim	Parapatelar medial	Não	Não	3 meses

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tipo de estudo	Esquema	Via administração	Amostra (n)	Idade média, anos±DP (p-value)	Tipo de anestesia	Prótese cimentada	Abordagem cirúrgica	Garrote	Dreno	Seguimento
Wei <i>et al.</i> ² 2018	ECA Prosp. Simplex-cego	A: 10 mg/kg EV 10 min. após colocação do garrote solto B: 1 g IA 5 min. antes da libertação do garrote	EV vs IA	64 A: 32 B: 32	A: 66,47±8,28 B: 66,43±7,69 (p=0,984)	-	Sim	Medial	Sim (350 mmHg)	Sim (até 48h)	12 sem.
<p>p<0.05: significância estatística Controlo (Ø): sem ATX DP: desvio padrão ns: não significativo ECA: ensaio clínico aleatorizado Prosp.: estudo prospetivo Retrosp.: estudo retrospectivo Observ.: estudo observacional Pré-op: pré-operatório Intra-op: intraoperatório Pós-op: pós-operatório Encerram.: encerramento Exsang.: exsanguinação Máx.: máximo min.: minutos h: horas sem.: semanas</p>					<p>IIQ: intervalo interquartil PAS: pressão arterial sistólica -: valores aproximados retirados de gráficos presentes nos artigos. r: estudos com pacientes de risco. ^a Alto risco (receberam ATX IA): história prévia de AVC, TVP, colocação de stent coronário, cancro, distúrbio da coagulação. ^b Alto risco: pacientes com evento TE há mais de 12 meses (31 pacientes com TVP e 12 com EP). ^c Grupo formado por pacientes mais jovens, maioritariamente homens, com IMC maior e maior valor de Hb pré-operatória. ^d Administração de ATX diretamente na cavidade articular. ^e Administração de ATX por via retrógrada através do dreno. ^f Alto risco (pelo menos 1 contra-indicação ao ATX EV): história de doenças cardiovasculares (EAM, fibrilhação auricular, angina de peito, insuficiência cardíaca classe III ou IV), doenças cerebrovasculares (AVC, cirurgia vascular periférica), distúrbios da coagulação ou discrasia sanguínea e eventos TE (TVP ou EP).</p>						

Tabela 2. Resultados apresentados pelos estudos selecionados.

Estudo e Ano	Tromboprolifaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Akgul <i>et al.</i> ¹⁵ 2016	- Enoxaparina 4000 UI SC 12 h pré-op - AAS 100 mg 1 id	Hb <7 g/dL ou Hb 7-10 g/dL com comorbilidades ^e	A: 634,03±182,88 B: 1166,42±295,92 (p<0,001)	Pré-pós A vs B: p>0,05	(transfusões por paciente) Peri-op A: 0,74±0,44 B: 1,02±0,38 (p=0,006)	Total A: 392,03±160,65 B: 746,43±271,80 (p<0,001) 0-24h A vs B: p<0,001 24-48h A vs B: p=0,584	A: 1 B: 0 (p=0,314)	-	-	-
Delanois <i>et al.</i> ^{22 r} 2016	-	-	A: 289 B: 268 (p=0,503)	-	A: 12 B: 12 (p=0,651)	-	A: 0 B: 1 (p=0,514)	-	-	-
Goyal <i>et al.</i> ²⁵ 2016	- Aspirina - HBPM	Hb <8 g/dL 1º ou 2º dias pós-op ou sint.	-	-	A: 4,5 B: 14,8 (p<0,0001)	-	-	A: 4,7±2,3 B: 5,3±2,7 (p<0,0001)	-	(Poupança por doente, AU\$) 631,36
Nielsen <i>et al.</i> ¹⁷ 2016	- Rivaroxabano 6 mg VO 1 id até alta	Hb <7,5 g/dL ou Hb 7-10 g/dL se DCI ou Redução >25% da Hb pré-op sint.	Pré-24h A: 466±313 B: 743±358 A vs B: p<0,05 Pré-D2 A: 644±382 B: 1017±519 A vs B: p<0,05	Pré-24h A: 1,7 B: 2,6 A vs B: p<0,01 Pré-D2 A vs B: p<0,01	A: 0 B: 3,33 (p>0,05)	-	A: 0 B: 0 (na)	Mediana, IIQ A: 2, 2-3 B: 2, 2-3 (p=0,80)	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Pinsornsak <i>et al.</i> ²⁹ 2016	-	Hb <10 g/dL ou sint.	1: 445±158 2: 520±175 (p=0,081)	Pré-48h 1: 1,85±0,95 2: 1,87±1,37 (p=0,840)	1: 30 2: 23,33 (p>0,05)	24+48h 1: 445±158 2: 520±175 (p=0,081)	1: 0 2: 0 (na)	1: 5,7±1,46 2: 5,3±0,84 (p=0,276)	24h 1: 3,8±0,48 2: 3,70±2,44 48h 1: 3,56±1,89 2: 3,43±1,67 24, 48h (p>0,05)	-
Pitta <i>et al.</i> ⁶ 2016	- Aspirina ou Varfarina (história TVP ou distúrbio coagulação)	^f	-	Pré-menor A: 3,2±1,1 B: 3,1±1,0 C: 2,9±1,1 A vs B: p=0,2737 A vs C: p=0,0005 B vs C: p=0,0055	A: 40,6 B: 12,4 C: 1 p<0,0001	-	A: 1 B: 5 C: 1 (p=0,1298)	A: 4,8±1,8 B: 4,3±1,3 C: 4,0±1,1 BAvs B: p=0,0006 A vs C: p<0,0001 B vs C: p=0,0014	-	(Poupança total em relação a A, US\$) B: 106.669 C: 150.587
Xie <i>et al.</i> ²⁰ 2016	- Enoxaparina 2000 UI SC 6 h pós-op - Enoxaparina 4000IU SC 1 id até alta -Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 10 dias	Hb <7 g/dL ou Hb 7-10 g/dL sint.	A: 967,2±380 B: 803,7±321,8 C: 677,6±326,0 (p<0,001)	Pré-menor A: 2,87±1,22 B: 2,52±0,84 C: 2,09±0,93 C vs A,B: p<0,05 A vs B: p=0,080	A: 0 B: 0 C: 0 (na)	-	A: 0 B: 0 C: 0 (na)	A: 5,8±1,6 B: 5,4±1,2 C: 4,5±1,4 C vs A,B: p<0,05 A vs B: p=0,094	D1/D3 A: 2,8/2,2 B: 2,5/2,2 C: 1,8/1,8 A vs C: D1: p=0,000 D2: p=0,006 D3: p=0,004	-
Aydin <i>et al.</i> ²³ 2017	-	Hb <8 g/dL ou Hb 8-10 g/dL sint.	-	Pré-menor 1: 1,70±0,8 2: 2,67±0,9 (p<0,001)	1: 0 2: 17 (p<0,001)	1: 327,6±170,4 2: 800,0±246,0 (p<0,005)	1: 0 2: 0 (na)	1: 4,03±1,2 2: 4,53±1,1 (p<0,001)	-	(Gastos totais, US\$) 1: 1935,26 2: 1959,64 (p<0,05)

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Cankaya <i>et al.</i> ⁸ 2017	- HBPM VO 4 sem. - Enoxaparina sódica 40 mg SC	Hb <8,5 g/dL ou sint.	I: 731±180 II: 628±156 (p=0,003)	Pré-menor I: 3,2 II: 2,5 (p<0,05)	I: 6 II: 0 (p=0,03)	I: 128±62 II: 81±38 (p=0,0001)	I: 1 II: 0 (p>0,05)	-	-	-
Huang <i>et al.</i> ⁷ 2017	-Enoxaparina SC 2000 UI 6 h pós-op -Enoxaparina SC 4000 UI 1 id até alta - Rivaroxabano VO 10 mg 1 id 10 dias após alta	Hb <7 g/dL ou Hb 7-10 g/dL sint.	A: 734,5±247,2 B: 627,7±198,1 C: 1584,3±414,3 (p<0,001) A vs B: p>0,05	Pré-menor A: 2,30±0,49 B: 2,10±0,44 C: 3,71±0,95 (p<0,001) A vs B: p>0,05	A: 0 B: 0 C: 8 (p<0,001)	A: 168,5±72,5 B: 183,2±74,8 C: 321,4±121,9 (p<0,001) A vs B: p>0,05	A: 0 B: 0 C: 8 (p>0,05)	A: 5,12±0,38 B: 5,12±0,4 C: 5,6±0,8 (p<0,001) A vs B: p>0,05	D1-D5 B<A<C: p<0,01 1 mês B<C: p<0,05 3 meses A-B-C: p>0,05	-
Jansen <i>et al.</i> ^{10 r} 2017	- HBPM SC 1 id 1 mês	-	-	A>B,C: p<0,05	A: 0,8 B: 0,4 C: 0 (p=0,549)	-	A: 1 B: 2 C: 0 (p>0,05)	-	-	-
Lacko <i>et al.</i> ⁴ 2017	-	Hb <8 g/dL ou Hb <9 g/dL sint.	1: -560 2: -600 3: -760 1 vs 2: p>0,05 1 vs 3: p<0,05	Pré-D5 1: -3,4 2: -3,6 3: -3,8 1 vs 3: p<0,05	1: 6,67 2: 13,33 3: 50 1,2 vs 3: p<0,05	1: -220 2: -220 3: -370 1 vs 3: p<0,05 2 vs 3: p<0,05	1: 0 2: 0 3: 0 (na)	-	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Lee <i>et al.</i> ¹¹ 2017	g	Hb <7 g/dL ou Hb 7-8 g/dL sint.	A: 764±217 B: 633±205 C: 642±242 D: 564±242 A vs B,C,D: p<0,001 B vs C vs D: p>0,05	Pré-D5 A: 2,9±0,9 B: 2,4±0,8 C: 2,3±0,8 D: 2,0±0,8 A vs B,C,D: p<0,001 D vs B,C: p=0,003	A: 0 B: 0 C: 0 D: 0 (na)	-	A: 1 B: 0 C: 0 D: 0 (na)	-	-	-
Lei <i>et al.</i> ²¹ 2017	-HBPM 2000 UI SC 1 id até alta - Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 10 dias	Hb <7 g/dL ou Hb 7-10 g/dL sint.	A: 839,5±291,4 B: 699,2±331,6 C: 596,0±275,4 (p<0,001) A vs B,C: p<0,05 B vs C: p=0,083	Pré-menor A: 2,07±0,91 B: 1,75±0,63 C: 1,73±0,62 (p=0,032) A vs B,C: p<0,05 B vs C: p=0,898	A: 0 B: 0 C: 0 (na)	-	A: 0 B: 0 C: 0 (na)	A: 4,6±1,4 B: 4,1±0,9 C: 3,6±0,8 (p<0,001)	-	-
Liu <i>et al.</i> ²⁶ 2017	-	-	-	-	A: 33,9 B: 48,0 (p<0,001)	-	A: 10 B: 95 (p>0,05)	A: 6,7±2,1 B: 6,8±2,4 (p=0,321)	-	-
Prakash <i>et al.</i> ⁵ 2017	- HBPM	Hb <8 g/dL	1: 1131 2: 1280 3: 1182 4: 1610 1,2,3 vs 4: p=0,000 1 vs 2: p=0,01 2 vs 3: p=0,03	Pré-pós/Pré-D1 1: 1,2/1,6 2: 1,2/2,1 3: 1,5/1,6 4: 1,5/2,3 Pré-pós 1,2,3,4: p>0,05 Pré-D1 1,3 vs 2,4: p<0,05	1: 6 2: 10 3: 6 4: 24 1,2,3 vs 4: p<0,05	1: 580,6 2: 557,6 3: 514,5 4: 886,5 1,2,3 vs 4: p<0,05	1: 0 2: 1 3: 0 4: 1 (p>0,05)	-	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Schnettler <i>et al.</i> ¹⁴ 2017	- Varfarina 5 mg pré-op e até 30 dias pós-op	Hb <7 g/dL sint.	A: 1591,39±411,25 B: 1215,34±370,31 C: 1007,22±385,32 (p<0,001) B vs C: p=0,04	Pré-D2 A: 3,88±0,81 B: 2,91±0,73 C: 2,58±0,86 A vs B: p<0,001 B vs C: p=0,15	A: 3,92 B: 4,44 C: 0 (p>0,05)	-	A: 2 B: 1 C: 1 (p=0,99)	A: 3,02 B: 3,00 C: 2,97 (p=0,96)	-	-
Spanyer <i>et al.</i> ^{12 r} 2017	- HBPM 14 dias	Hb <8 g/dL sint.	-	Pré: N vs R: p=0,0015 Menor: N vs R: p=0,0066 Pré-menor N: 3,42±1,07 R: 3,68±1,07 (p=0,214)	N: 2,1 R: 3,5 (p=0,675)	N: 630,2±331,6 R: 566,9±343,9 (p=0,344)	N: 0 R: 1 (p>0,05)	-	-	-
Stowers <i>et al.</i> ¹⁶ 2017	-Aspirina 150-300 mg 1 id 6 sem.	Hb <8 g/dL ou Hb 8-10 g/dL se DCI ou sint.	(Perda de sangue estimada, Good <i>et al.</i>) ^h A: 1090 B: 723 C: 749 A vs B,C: p<0,05 B vs C: p>0,05	-	A: 9,52 B: 1,69 C: 0 A vs B,C: p=0,060	-	A: 0 B: 2 C: 1 (p>0,05)	A: 4 B: 4 C: 4 (p=0,431)	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Ugurlu <i>et al.</i> ¹³ 2017	- Enoxaparina SC 4000 UI 1 id 10 dias	Hb <8 g/dL	-	Pré-menor A: 2,42 B: 2,58 C: 3,64 (p>0,05) D1, D2 A,B vs C: p<0,05 A vs B: p>0,05	A: 5,1 B: 4,8 C: 19,5 (p=0,038)	Mediana, IIQ A: 200, 50-400 B: 225, 150-450 C: 500, 100-1200 A,B vs C: p<0,05 A vs B: p=0,161	A: 1 B: 1 C: 1 (p>0,05)	Mediana, IIQ A: 3, 2-3 B: 2, 2-3 C: 2, 2-3 A,B vs C: p<0,05 A vs B: p=0,286	-	-
Yuan <i>et al.</i> ³ 2017	- Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 15 dias	Hb <8 g/dL ou sint.	-	Pré-48h A: 2,92±0,41 B: 2,92±0,42 C: 2,90±0,43 D: 3,34±0,48 A,B,C vs D: p<0,001 A vs B vs C: p>0,05	A: 10,7 B: 25 C: 20 D: 57,86 A,B,C vs D: p<0,001 A vs B vs C: p>0,05	48h A: 400,71±40,80 B: 399,07±40,89 C: 399,21±43,78 D: 441,50±48,29 A,B,C vs D: p<0,001	A: 2 B: 0 C: 1 D: 1 (p=0,53)	A: 3 B: 3,04 C: 3 D: 3 (p=0,39)	-	(Custos, ¥) A: 6062,4 B: 6048,0 C: 1936,6 A,B vs C: p<0,05
Cao <i>et al.</i> ⁹ 2018	- HBPM 2000 UI SC 1 id até alta -Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 10 dias	Hb <7 g/dL ou <10 g/dL sint.	A: 579,3±299,0 B: 540,9±329,6 (p=0,522)	Pré-D3 A: 2,26±1,06 B: 2,05±0,97 (p>0,05)	A: 0 B: 0 (p>0,05)	-	A: 1 B: 2 (p>0,05)	A: 3,59±0,85 B: 3,49±0,84 (p=0,515)	-	-
George <i>et al.</i> ²⁸ 2018	-Enoxaparina 40 mg SC 1 id 2 dias -Aspirina 300 mg VO 1 id 6 sem.	-	A: 672,2 B: 666,1 (p=0,93)	A: 1,52±0,96 B: 1,77±1,04 A não inferior a B	A: 5,17 B: 0 (na)	-	A: 0 B: 0 (na)	-	-	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprofilaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Iseki <i>et al.</i> ¹⁸ 2018	- Fondaparinux 1,5 mg ou 2,5 mg SC 7 dias	Hb <7 g/dL ou <10 g/dL sint.	D3 A: 686±303 B: 830±317 (p=0,0049) D1: p=0,034 D7: p=0,024	-	A: 2,7 B: 0 (p=0,47)	-	A: 0 B: 0 (na)	-	-	-
Li <i>et al.</i> ²⁷ 2018	-Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 2 sem.	Hb <8 g/dL ou Htc <20% ou sint.	Mediana, IIQ A: 428,0, 356,6-575,9 B: 481,9, 408,0-522,6 (p=0,331)	D1-D5 A>B: p=0,106	A: 0 B: 0 (na)	Mediana, IIQ A: 250, 15-325 B: 195, 107,5-305,0 (p=0,163)	A: 0 B: 1 (p>0,05)	-	-	-
Liu <i>et al.</i> ²⁴ 2018	-	-	-	Pré-D1 A,B,C: p<0,05 D1-D7 A,B,C: p<0,05 D7 A,B vs C: p<0,05 A vs B: p>0,05	A: 32,00 B: 29,33 C: 51,35 C vs A,B: p<0,05 A vs B: p>0,05	A: 372,03±85,41 B: 366,95±89,76 C: 419,47±114,45 C vs A,B: p<0,05 A vs B: p>0,05	A: 12 B: 11 C: 15 (p>0,05)	-	D2 A: 6,96±1,32 B: 6,99±1,25 C: 7,07±1,49 D7 A: 3,37±0,85 B: 3,28±0,98 C: 4,49±1,15 D14 A: 2,23±0,45 B: 2,25±0,47 C: 2,64±0,59 Pré-D2,D7 A,B,C: p>0,05 D7-D14 A,B vs C: p<0,05	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprolifaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Subramanyam <i>et al.</i> ³⁰ 2018	- Aspirina 325 mg VO 1 id 6 sem.	Hb <8 g/dL ou Hb 8-10 g/dL sint.	Mediana, IIQ A: 565, 348-797 B: 571, 352-690 (p=0,45)	Pré-D5 A: 1,66±0,98 B: 1,65±0,90 (p=0,97)	A: 0 B: 0 (na)	-	A: 1 B: 0 (p>0,05)	-	-	-
Wang <i>et al.</i> ¹ 2018	- HBPM SC 2000 UI 8 h pós-op e 4000 UI 1 id - Rivaroxabano VO 10 mg 1 id 10 dias	Hb <7 g/dL assint. ou Hb 7-10 g/dL sint.	A: 1016,97±331,89 B: 832,28±314,49 C: 661,02±262,38 D: 597,69±219,56 (p<0,001) A,B vs C,D (p<0,05) A vs B: p<0,05 C vs D: p>0,05	Pré-menor A: 3,31±1,12 B: 2,75±1,02 C: 2,22±0,91 D: 2,04±0,95 (p<0,001) A,B vs C,D: p<0,05 A vs B: p=0,032 C vs D: p=0,813	A: 2 B: 0 C: 0 D: 0 (p=0,389)	-	A: 0 B: 0 C: 0 D: 0 (na)	A: 3,78±0,79 B: 3,9±0,86 C: 4,18±0,77 D: 4,02±0,96 (p=0,120)	-	-
Wang <i>et al.</i> ¹⁹ 2018	- HBPM 2000 UI SC 8 h pós-op - HBPM 4000 UI SC 1 id até alta -Rivaroxabano 10 mg VO 1 id 10 dias	Hb <7 g/dL assint. ou Hb 7-10 g/dL sint. ou anemia relacionada com disfunção orgânica	1: 788,8±349,1 2: 872,4±393,1 (p=0,21)	Pré-72h 1: 2,2±0,9 2: 2,4±1,1 (p=0,66)	1: 4,1 2: 5,8 (p>0,05)	-	1: 1 2: 0 (p>0,05)	-	D1 1: 4,5±1,5 2: 4,2±2,3 D3 1: 2,6±1,5 2: 2,4±1,4 3m 1: 1,3±1,2 2: 1,4±1,1 Pré-D1-D3-3m 1 vs 2: p>0,05	-

O uso de Ácido Tranexâmico na Artroplastia Total do Joelho: revisão sistemática

Estudo e Ano	Tromboprolifaxia farmacológica	Trigger para transfusão ^a	Perda de sangue total, ^b mL±DP (p-value)	Queda de Hb, ^c g/dL±DP (p-value)	Transfusões, % (p-value)	Drenagem, mL±DP (p-value)	Eventos TE ^d (p-value)	Tempo de internamento, dias±DP (p-value)	Intensidade de dor (EVAD)	Custos/Poupanças
Wei <i>et al.</i> ² 2018	- HBPM (exceto se já tomassem outro fármaco antes da cirurgia)	Hb <8 g/dL ou Hb 8-10 g/dL sint. ou anemia relacionada com disfunção orgânica	A: 254,38±52,544 B: 210,00±41,426 (p=0,143)	Pré-menor A: 2,84±0,68 B: 2,66±0,60 (p=0,261)	(Transfusões por doente) A: 1,28 B: 0,63 (p=0,016)	A: 125,31±35,649 B: 110,00±30,900 (p=0,071)	A: 0 B: 0 (na)	-	12h A: 5,41±0,875 B: 6,69±0,998 24h A: 3,88±0,976 B: 5,50±0,842 48h A: 2,75±0,568 B: 2,97±0,647 A vs B: 12h: p<0,001 24h: p=0,008 48h: p=0,157	-
<p>p<0.05: significância estatística AAS: Ácido acetilsalicílico assint.: assintomático D(1/2/3): 1º/2º/3º dia pós-operatório DCI: doença cardíaca isquêmica HBPM: heparina de baixo peso molecular na: não aplicável SC: subcutâneo sint.: sintomático</p> <p>^a Trigger para transfusão: sintomático (taquicardia, taquipneia, hipotensão, dispneia, dor torácica, diminuição da tolerância ao exercício, palpitações, pré-síncope, síncope)</p> <p>^b Perda de sangue calculada pela fórmula de Gross e Nadler <i>et al.</i>: $EBL = PBV * \frac{Htc_0 - Htc_f}{Htc_{ave}}$</p> <p>^c Queda de Hb: diferença entre o valor de Hb pré-operatório e um valor medido no pós-operatório (menor: menor valor medido)</p> <p>^d Complicações TE: TVP e/ou EP</p> <p>^e Comorbilidades: patologia arterial coronária, insuficiência cardíaca, eventos cerebrovasculares</p> <p>^f Houve alteração dos critérios para transfusão durante o período de estudo (Hb 8-10 g/dL alterou para Hb <7 g/dL assintomático)</p> <p>^g - Risco standard EP e hemorragia: Aspirina 100 mg, 1 id, 5 semanas - Risco elevado EP e risco standard hemorragia: Rivaroxabano 10 mg, 1 id, 10 dias + Aspirina 100 mg, 1 id, 25 dias - Risco standard EP e risco elevado hemorragia: compressão pneumática intermitente apenas - Risco elevado EP e hemorragia: Aspirina 100 mg, 1 id, 5 semanas</p> <p>^h Perda de sangue estimada, Good <i>et al.</i>: $EBL = 1000 * \frac{Hb_{loss}}{Hb_i}$; $Hb_{loss} = PBL * (Hb_i - Hb_e) * 0.001 + Hbt$</p>										

Perda de sangue total

Verificou-se, de forma estatisticamente significativa, menor perda de sangue com o uso de ATX em relação ao controlo,^{5,15,16} independentemente da via, dosagem e número de doses de ATX administradas. O estudo de Lacko *et al.*⁴ apenas mostrou diferença significativa com administração de ATX endovenoso (EV) ($p < 0,05$), mas não com intra-articular (IA) ($p > 0,05$).

No estudo conduzido por Prakash *et al.*⁵ verificou-se menor perda de sangue nos doentes aos quais foi administrado ATX EV (10 mg/kg 20 minutos antes da insuflação do garrote + 10 mg/kg durante a cirurgia + 10 mg/kg 3 horas após o fim da cirurgia) em relação aos doentes que receberam ATX IA (3 g) (1131 mL vs 1280 mL, respetivamente) ($p = 0,01$). No mesmo estudo, os autores verificaram que o ATX IA administrado de forma retrógrada através do dreno permitiu uma menor perda de sangue em comparação com a administração diretamente na articulação (1182 mL vs 1280 mL) ($p = 0,03$). Contudo, Lee *et al.*¹¹ observaram uma diminuição da perda hemática nos doentes em que o ATX foi administrado via IA (633 ± 205 mL) em comparação com os doentes em que apenas foi utilizada a via EV (10 mg/kg EV 30 minutos antes da libertação do garrote + 10 mg/kg EV 3 horas após a cirurgia) (764 ± 217 mL) ($p < 0,001$). Nos restantes estudos, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à perda de sangue, quando comparada a via de administração IA com a via EV nos seus diferentes esquemas.

Em relação ao uso de duas vias para administração de ATX, Lee *et al.*¹¹ também verificaram uma diminuição da perda de sangue nos doentes de ambos os grupos em que o ATX foi administrado via IA+EV (642 ± 242 mL com 1 g IA + esquema EV e 564 ± 242 mL com 2 g IA + esquema EV) em comparação com os doentes em que apenas foi utilizada a via EV (764 ± 217 mL) ($p < 0,001$). No entanto, não encontraram diferença na utilização do ATX IA+EV em relação à via IA ($p > 0,05$).

Nielsen *et al.*¹⁷ verificaram, no 2º dia pós-operatório, menor perda de sangue com administração de ATX EV+IA (1 g EV aquando da indução anestésica + 3 g IA após o encerramento da cápsula articular) (644 ± 382 mL) em relação à administração de apenas ATX EV (1 g EV antes do início cirurgia) (1017 ± 519 mL) ($p < 0,05$). Igualmente, Iseki *et al.*¹⁸ apresentaram resultados semelhantes, com menor perda de sangue no grupo que recebeu uma associação de ATX EV+IA (1 g EV antes da incisão cirúrgica + 1g IA após o encerramento da cápsula articular + 1 g EV 6 horas após dose inicial) em comparação com o grupo que só recebeu ATX por via EV (1 g EV antes da incisão cirúrgica + 1 g EV 6 horas após a dose inicial) (686 ± 303 mL vs 830 ± 317 mL, $p = 0,0049$).

No estudo de Cankaya *et al.*⁸ fez-se a comparação entre a administração de ATX IA com a associação das vias IA e oral (VO) e observou-se uma perda de sangue significativamente menor nos doentes com ATX IA+VO (25 mg/kg VO - máximo 2 g - 2 horas do pré-operatório + 1,5 g IA) (628 ± 156 mL) em relação aos doentes com ATX IA (1,5 g) (731 ± 180 mL) ($p = 0,003$).

Quando se fez comparação entre as vias IA e VO, Wang *et al.*¹⁹ não verificaram diferença significativa na perda de sangue ($p=0,21$).

Cao *et al.*⁹ não encontraram diferença significativa na perda de sangue quando comparada a administração de ATX via EV com ATX EV associado a VO.

Relativamente à dose a administrar e momento de administração, os resultados obtidos diferem entre si. Xie *et al.*²⁰ mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da perda de sangue com o aumento do número de doses de ATX administradas. Os doentes que apenas receberam 20 mg/kg de ATX EV antes da incisão e 1 g de ATX IA sofreram maior perda de sangue ($967,2\pm 380$ mL) do que os doentes com uma dose adicional às 3 horas do pós-operatório ($803,7\pm 321,8$ mL) e novamente às 6 horas do pós-operatório ($677,6\pm 326,0$ mL) ($p<0,001$). O estudo desenvolvido por Lei *et al.*²¹ apresentou resultados semelhantes ($p<0,05$).

Apenas Wang *et al.*¹ compararam a administração de múltiplas doses de ATX VO associado a ATX IA. Verificou-se uma menor perda de sangue nos grupos com doses adicionais de 1 g de ATX VO às 9 horas do pós-operatório ($661,02\pm 262,38$ mL) e às 15 horas ($597,69\pm 219,56$ mL), em comparação com o grupo com apenas 1 dose adicional de 1 g de ATX às 3 horas do pós-operatório ($832,28\pm 314,49$ mL) e ao grupo sem dose adicional ($1016,97\pm 331,89$ mL) ($p<0,05$). Demonstrou-se igualmente menor perda de sangue no grupo com apenas uma dose adicional comparativamente ao grupo sem dose adicional ($p<0,05$).

Dos estudos com pacientes de risco TE aumentado, apenas Delanois *et al.*²² avaliaram a perda de sangue, não encontrando diferença significativa entre o grupo de pacientes com risco (2 g de ATX IA) (289 mL) e o grupo de pacientes sem risco TE aumentado (268 mL) ($p=0,503$).

Queda da hemoglobina

Verificou-se uma menor queda do valor de Hb nos grupos em que foi administrado ATX em comparação com o controlo,^{3-6,13,23,24} independentemente da via, dosagem e número de doses de ATX administradas. Apenas no estudo de Akgul *et al.*¹⁵ não se evidenciou diferença estatisticamente significativa na queda de Hb entre os grupos ($p>0,05$).

Comparando as vias de administração de ATX EV e IA, no estudo conduzido por Prakash *et al.*⁵, verificou-se, ao 1º dia pós-operatório, uma menor queda do valor de Hb no grupo que recebeu ATX EV (10 mg/kg EV 20 minutos antes da aplicação do garrote + 10 mg/kg EV intraoperatório + 10 mg/kg EV às 3 horas do pós-operatório) (1,6 g/dL) em relação ao grupo com administração de ATX IA (3 g) (2,1 g/dL) ($p<0,05$). De forma contrária, no estudo de Lee *et al.*¹¹ observou-se uma maior queda do valor de Hb ao 5º dia pós-operatório no grupo via EV (10 mg/kg EV 30 minutos antes da libertação do garrote + 10 mg/kg EV 3 horas após a cirurgia) ($2,9\pm 0,9$ g/dL) em comparação com os grupos via IA (2 g), via IA (1 g) + esquema EV, e via IA (2 g) + esquema EV - $2,4\pm 0,8$ g/dL; $2,3\pm 0,8$ g/dL; $2,0\pm 0,8$ g/dL, respetivamente ($p<0,001$).

No estudo de Nielsen *et al.*¹⁷ obtiveram-se resultados semelhantes, com uma queda de Hb até ao 2º dia pós-operatório significativamente menor nos doentes que receberam ATX por

via EV+IA (1 g EV na indução anestésica + 3 g IA após o encerramento da cápsula articular) (1,7 g/dL) em relação aos doentes que receberam apenas ATX EV (1 g EV antes do início cirúrgica) (2,6 g/dL) ($p < 0,01$).

Em relação às vias IA e VO, verificou-se uma queda do valor de Hb significativamente inferior nos doentes com ATX IA+VO (1,5 g IA + 25 mg/kg VO - máximo 2 g - 2 horas do pré-operatório) (2,5 g/dL) em relação aos doentes com ATX IA (1,5 g) (3,2 g/dL) ($p < 0,05$).⁸ Wang *et al.*¹⁹ não verificaram diferença significativa na queda de Hb ($p = 0,66$), quando feita comparação entre as vias IA e VO.

Cao *et al.*⁹ não encontraram diferença significativa na queda de Hb quando comparada a administração de ATX via EV com EV associado a VO ($p > 0,05$).

Xie *et al.*²⁰ mostraram uma queda de Hb significativamente menor ($2,09 \pm 0,93$ g/dL) com o maior número de doses de ATX administradas (20mg/kg de ATX EV antes da incisão + 1g de ATX IA + 10mg/kg de ATX EV às 3 horas + 10mg/kg de ATX EV às 6 horas) ($p < 0,05$). O estudo desenvolvido por Lei *et al.*²¹ apresentou resultados semelhantes ($p < 0,05$), sendo que nos grupos com administração de ATX EV às 9 e às 12 horas do pós-operatório não se encontram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,898$).

No estudo de Lee *et al.*¹¹, a maior dose de ATX administrado por duas vias (2 g IA + esquema EV) levou a menor queda do valor de Hb ($2,0 \pm 0,8$ g/dL) quando comparada com a administração de uma dose inferior por duas vias (1 g IA + esquema EV) ($2,3 \pm 0,8$ g/dL) ou apenas uma via (2 g de ATX IA) ($2,4 \pm 0,8$ g/dL) ($p = 0,003$).

Apenas no estudo de Wang *et al.*¹ se comparou a administração de múltiplas doses de ATX VO associado a ATX IA. Verificou-se um aumento significativo da queda de Hb nos doentes com 2 g de ATX VO nas 2 horas do pré-operatório e 1,5 g de ATX IA ($3,31 \pm 1,12$ g/dL), em relação aos doentes com apenas uma dose adicional de 1 g de ATX VO às 3 horas do pós-operatório ($2,75 \pm 1,02$ g/dL) ($p < 0,032$), e destes dois grupos em comparação com os grupos com uma dose adicional de 1g de ATX VO às 9 horas do pós-operatório ($2,22 \pm 0,91$ g/dL) e às 15 horas do pós-operatório ($2,04 \pm 0,95$ g/dL) ($p < 0,05$). Os dois últimos grupos referidos não apresentaram diferença significativa no valor da queda de Hb ($p = 0,813$).

Em relação aos estudos com pacientes de risco TE aumentado, Spanyer *et al.*¹² não obtiveram diferença significativa do valor de queda de Hb entre o grupo de pacientes de risco aumentado ($3,68 \pm 1,07$ g/dL) e o grupo de pacientes de risco normal ($3,42 \pm 1,07$ g/dL) ($p = 0,214$).

No estudo de Jansen *et al.*¹⁰ mostrou-se que o grupo com dose de ATX < 10 mg/kg sofreu maior queda de Hb do que os grupos com doses $> 10-25$ mg/kg e $> 25-50$ mg/kg ($p < 0,05$).

Drenagem

Verificou-se uma drenagem de sangue significativamente menor no grupo de doentes em que foi administrado ATX em comparação com os grupos de controlo,^{3-5,13,15,23,24} independentemente da via, dosagem e número de doses administradas.

O estudo conduzido por Cankaya *et al.*⁸ foi o único com resultado significativo, tendo-se verificado menor drenagem nos doentes com administração de ATX IA+VO (25 mg/kg VO - máximo 2 g - 2 horas pré-operatórias + 1,5 g IA) (81±38 mL) em relação aos doentes com ATX IA (1,5 g) (128±62 mL) (p=0,0001). O dreno esteve colocado durante as primeiras 24 horas após a cirurgia. Os restantes estudos em que se realizou a comparação de diferentes vias de administração do ATX não apresentaram resultados estatisticamente significativos quanto à drenagem.

Transfusões sanguíneas

Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da percentagem de transfusões realizadas no período pós-operatório nos grupos em que foi administrado ATX em relação aos grupos de controlo,^{3-5,15,23-26} independentemente da via, dosagem e número de doses de ATX administradas.

Em 2 estudos verificou-se, de forma significativa, uma menor percentagem de transfusões nos grupos da via IA (4,8%; 0,63%) (3 g; 1 g 5 minutos antes da libertação do garrote, respetivamente) em comparação com os grupos com administração de ATX por via EV (5,1%; 1,28%) (20 mg/kg EV 15 minutos antes da aplicação do garrote; 10 mg/kg EV 10 minutos após a colocação do garrote solto, respetivamente) (p=0,038 e p=0,016).^{2,13} Já no estudo de Pitta *et al.*⁶ obtiveram-se taxas significativamente menores nos casos em que a via de administração foi EV (1 g antes da incisão + 1 g após a libertação do garrote) (1%) em relação com IA (3 g) (12,4%) (p<0,0001).

No estudo realizado por Cankaya *et al.*⁸ obteve-se no grupo IA+VO (25 mg/kg VO - máximo 2 g - 2 horas do pré-operatório + 1,5 g IA) (0%) uma taxa de transfusões inferior ao grupo IA (1,5 g) (6%) com significância estatística (p=0,03).

Li *et al.*²⁷ utilizaram um grupo com 2 doses de ATX EV (1 g EV 15 minutos antes da aplicação do garrote + 1 g EV ao encerramento da ferida cirúrgica) e um com 4 doses adicionais (+ 1 g EV 2x/dia nos dias 1 e 2 do pós-operatório), tendo ambos os grupos obtido 0% de transfusões de sangue.

No estudo de Xie *et al.*²⁰, formou-se um grupo com 20 mg/kg de ATX EV antes da incisão e 1 g de ATX IA, um com uma dose adicional de 10 mg/kg de ATX EV às 3 horas do pós-operatório e outro com mais uma dose adicional de 10 mg/kg de ATX EV às 6 horas. Nenhum dos grupos necessitou de transfusão sanguínea (0%). O estudo desenvolvido por Lei *et al.*²¹ apresentou também 0% de transfusões de sangue, independentemente da administração de doses adicionais de ATX EV de 10 mg/kg às 9 e às 12 horas do pós-operatório.

Nos estudos em que se incluíram doentes com fatores de risco TE^{10,12,22} não se obtiveram diferenças significativas nas taxas de transfusão entre os respetivos grupos, independentemente do esquema de administração do ATX.

Complicações tromboembólicas

Três estudos^{10,12,22} incluíram doentes com risco TE aumentado. No estudo de Delanois et al.²² e no estudo de Spanyer et al.¹² administrou-se ATX por via IA. Já no estudo de Jansen et al.¹⁰ administrou-se ATX por via EV e/ou VO e/ou IA. Não se verificou aumento estatisticamente significativo das complicações TE nos doentes de risco aumentado.^{12,22}

Não se verificou igualmente aumento significativo do número de eventos TE nos respetivos períodos de seguimento nos grupos com ATX em comparação com os grupos de controlo,^{3,5,6,13,15,16,24,26} independentemente da via, dosagem e número de doses de ATX administradas.

Tempo de internamento

Quatro estudos mostraram diminuição significativa dos dias de internamento quando administrado ATX em comparação com grupos de controlo,^{6,13,23,25} enquanto que 3 estudos não verificaram diferença significativa.^{3,16,26}

No estudo de Pitta *et al.*⁶, o grupo com ATX EV (1 g EV antes da incisão + 1 g EV após a libertação do garrote) apresentou menor tempo de internamento do que o grupo com ATX IA (3 g) (4,0±1,1 dias vs 4,3±1,3 dias, p=0,0014). Nos restantes estudos, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao tempo de internamento comparando a via de administração IA com a via EV e com a associação IA+EV, nos seus diferentes esquemas.

Em relação à administração de ATX EV, não houve diferenças significativas no tempo de internamento quando comparada com a associação de vias EV+IA (p=0,80)¹⁷ e com a associação EV+VO (p=0,515).⁹

No que diz respeito à administração de doses múltiplas de ATX, o maior número de doses permitiu a diminuição do tempo de internamento. No estudo de Lei *et al.*²¹ os doentes que receberam 20 mg/kg de ATX EV antes da incisão e 10 mg/kg de ATX EV às 3 e às 6 horas do pós-operatório mantiveram-se internados durante 4,6±1,4 dias. Com uma dose adicional de 10 mg/kg de ATX EV às 9 horas, estiveram internados 4,1±0,9 dias, e com nova dose às 12 horas do pós-operatório estiveram 3,6±0,8 dias (p<0,001). O estudo de Xie *et al.*²⁰ apresentou dados concordantes, mostrando-se uma diminuição estatisticamente significativa do tempo de internamento entre os doentes que receberam 20 mg/kg de ATX EV antes da incisão, 1 g de ATX IA e 10 mg/kg de ATX EV às 3 horas e às 6 horas do pós-operatório (4,5±1,4 dias), em relação aos doentes que não receberam a última dose (5,4±1,2 dias), ou as duas últimas doses (5,8±1,6 dias) (p<0,05).

Wang *et al.*¹ compararam a administração de múltiplas doses de ATX VO associado a ATX IA e não se observou diferença significativa no tempo de internamento entre os grupos de estudo (p=0,120).

Intensidade da dor

A intensidade de dor ao 7º e ao 14º dias do pós-operatório foi inferior nos doentes que receberam ATX em comparação com grupo de controlo (10 mg/kg e 15 mg/kg EV) ($p < 0,05$).²⁴

Verificou-se que apenas o estudo de Wei *et al.*² apresentou uma redução estatisticamente significativa do nível de dor na EVAD, às 12 horas e às 24 horas, nos doentes em que o ATX foi administrado via EV (10 mg/kg EV 10 minutos após a colocação do garrote solto) em comparação com os doentes em que a via de administração escolhida foi IA (1 g 5 minutos antes da libertação do garrote). Às 48 horas, não houve diferença estatisticamente significativa no nível de dor entre o grupo EV ($2,75 \pm 0,568$) e o grupo IA ($2,97 \pm 0,647$) ($p = 0,157$).

Quando realizada comparação entre as vias de administração de ATX IA e VO, Wang *et al.*¹⁹ não verificaram diferença significativa no nível de dor ($p > 0,05$).

Quanto à administração de doses múltiplas de ATX EV associadas a ATX IA, apenas Xie *et al.*²⁰ apresentaram dados referentes ao nível de dor. Neste estudo, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis de dor entre os doentes que receberam 20 mg/kg de ATX EV antes da incisão, 1 g de ATX IA e 10 mg/kg de ATX EV às 3 horas e às 6 horas do pós-operatório em relação aos doentes que não receberam ATX no pós-operatório (1º dia do pós-operatório $p = 0,000$; 2º dia $p = 0,006$; 3º dia $p = 0,004$).

Custos

Três estudos^{6,23,25} compararam os custos entre o grupo que utilizou ATX e o grupo controlo. Em todos se verificaram menores custos globais associados ao uso de ATX em relação ao grupo controlo. O estudo conduzido por Goyal *et al.*²⁵ mostrou uma poupança de 631.36 AU\$ (~ 394,08 €) por doente com o uso de ATX. Já no estudo de Aydin *et al.*²³, foi calculada uma poupança de 24,38 US\$ (~ 21,76 €) para o uso ATX IA ($p < 0,05$). Pitta *et al.*⁶ apresentaram uma poupança calculada em 106.669 US\$ (~ 95.248,68 €) no grupo IA e 150.587 US\$ (~ 134.464,68 €) no grupo EV, em relação ao grupo controlo. Yuan *et al.*³ apresentaram um custo significativamente mais baixo quando administrado ATX VO (1936.6 ¥ ~ 255,59 €) em relação às vias EV (6062.4 ¥ ~ 800,10 €) e IA (6048.0 ¥ ~ 798,19 €) ($p < 0,05$).

Discussão

O ATX tem sido utilizado para minimizar as perdas de sangue associadas à ATJ e, conseqüentemente, reduzir as transfusões sanguíneas e o tempo de internamento. Uma das preocupações que se mantém é o aumento de eventos tromboembólicos como efeito colateral. A heterogeneidade na abordagem do tema pode explicar a grande variabilidade de dados apresentados em cada estudo, possivelmente pela falta de consenso sobre a dose, via e tempo de administração do ATX na ATJ.

Os estudos que avaliaram grupos sujeitos a ATX em relação a grupos de controlo^{3-6,13,15,16,23-26} mostraram que o uso de ATX produziu redução significativa da perda de sangue, queda do valor de Hb, transfusões sanguíneas, tempo de internamento e dor. A melhoria destes resultados não foi acompanhada de aumento das complicações TE.

Não existe consenso em relação ao uso de garrote na ATJ. Apesar de se verificar menor perda de sangue no intraoperatório, este está associado a maior perda de sangue após a sua libertação, provocando aumento do edema, dor, fadiga muscular e atraso na reabilitação.^{7,9,13,14,19} A administração de ATX complementada pelo uso de garrote, independentemente da pressão e tempo de insuflação utilizados, provocou maior perda de sangue e mais dor em relação à administração de ATX sem garrote.^{7,14} Isto poderá dever-se a anóxia tecidual e vasodilatação venosa, com conseqüente estimulação da fibrinólise, como mecanismo protetor contra eventos trombóticos induzidos pelo garrote.^{2,7,13}

Em relação à comparação entre vias de administração, em 7 estudos^{3,4,16,22,28-30} não se obtiveram diferenças significativas entre a via EV e a via IA em qualquer uma das variáveis avaliadas. A administração de ATX por duas vias (EV+IA ou IA+VO) foi mais eficaz na redução da perda de sangue, queda de Hb e transfusões sanguíneas, quando comparada com apenas uma via (EV ou VO).^{8,11,17,18} Utilizando múltiplas doses de ATX EV+IA^{20,21} e IA+VO¹ verificou-se que à medida que o número de doses de ATX aumenta, diminui a perda de sangue e a queda de Hb, reduzindo-se também a dor pós-operatória. Os diferentes valores encontrados para a queda de Hb nos diferentes estudos podem ser justificados pelo facto de as medições serem realizadas em tempos diferentes. Para além disso, alguns estudos^{5,11,14,15,20} obtiveram perda de sangue significativa, mas queda de Hb não significativa com o uso de ATX, possivelmente por hemoconcentração, devido a ressuscitação de fluídos limitada.²¹

A via EV permite a administração de uma dose de ATX imediatamente antes do início da cirurgia, uma vez que o início de ação ocorre entre 5 e 15 minutos após administração, evitando perda de sangue na fase inicial do procedimento. Pela via EV, o ATX tem uma semi-vida biológica de cerca de 2 horas²¹, mantendo-se ativo durante 7 a 8 horas no sangue e até 17 horas nos tecidos.¹⁵ Já o processo de fibrinólise apresenta o seu pico 6 horas após a cirurgia e mantém-se elevado durante mais de 18 horas.^{1,20} Assim, as doses pós-operatórias devem ser administradas em intervalos de tempo adequados à semivida do ATX e que permitam cobrir o tempo de duração do processo fibrinolítico.

A administração IA de ATX apresenta atividade máxima ao fim de 30 minutos e permite o contacto direto de elevadas concentrações de fármaco no local de hemorragia, com minimização da absorção sistémica e redução dos efeitos adversos.^{3,4,10,19,22,23,28} A sua utilização tem sido considerada segura e custo-efetiva,¹⁰ pois é de fácil administração, permite utilizar uma menor dose em comparação com a via EV,³⁰ e contribui para a redução do edema, facilitando a recuperação.^{3,23} Apresenta ainda um perfil seguro em doentes com história de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, eventos TE e insuficiência renal,³⁰ que são contra-indicações à utilização de ATX por via EV.^{12,22} A administração IA retrógrada através do dreno foi superior à administração IA diretamente na cavidade articular, na redução da perda de sangue, queda do valor de Hb e necessidades transfusionais.⁵

O ATX administrado via oral atinge a concentração sanguínea máxima ao fim de 2 horas e mantém-se acima do limiar terapêutico durante cerca de 6 horas, apresentando efeitos semelhantes à via EV na minimização da perda de sangue, sem aumento do risco trombótico.^{2,19}

O risco de transfusão alogénica após ATJ é de 4% a 46%⁵ e as taxas de transfusão situam-se entre 11% e 62%.^{12,28} As transfusões apresentam complicações conhecidas, como imunossupressão, transmissão de infeções, reações imunológicas, hemólise e complicações da ferida cirúrgica. Estes eventos contribuem para o aumento do tempo de internamento, admissão em unidades de cuidados intensivos e, cumulativamente, para elevadas taxas de morbidade e mortalidade.^{1-4,9,11,15,19,21,22,25,26} Quando comparado ATX EV e IA, um estudo⁶ mostrou que o grupo IA necessitou de mais transfusões, enquanto que dois estudos^{2,13} obtiveram maior taxa de transfusões quando administrado ATX por via EV. O facto de o valor de hemoglobina para o qual está indicada a transfusão diferir entre os estudos pode ter contribuído para as diferenças encontradas nas transfusões sanguíneas.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram realizados com diferentes doses, vias e tempos de administração de ATX. Além disso, os fármacos e esquemas utilizados na trombopprofilaxia foram também variados. Apesar disso, não houve aumento significativo da incidência de TVP ou EP em nenhum estudo. Da mesma forma, os estudos que incluíram pacientes com risco tromboembólico aumentado^{10,12,22} não obtiveram complicações TE significativas. O estudo de Jansen *et al.*¹⁰ comparando três grupos com diferentes doses de ATX EV e/ou IA e/ou VO, mostrou ser seguro administrar uma dose de ATX >25-50 mg/kg a pacientes com história de evento tromboembólico há mais de 12 meses, resultando numa menor queda do valor de Hb, sem diferença significativa na taxa de transfusões sanguíneas e complicações TE, em relação à administração de doses mais baixas de ATX (>10-25 mg/kg e <10 mg/kg).

Com a diminuição da perda de sangue associada ao uso de ATX e consequente diminuição das transfusões sanguíneas e complicações associadas, é possível acelerar a reabilitação dos doentes e reduzir os tempos de internamento.

Quanto à dor pós-operatória, verificou-se que os doentes que recebem ATX, além de menor dor pós-operatória, apresentam uma melhoria da dor mais rápida ao longo dos dias de internamento em relação ao controlo. Verificou-se, ainda, maior intensidade de dor nos doentes

tes com ATX IA em relação a EV, devido ao aumento da pressão no joelho resultante da administração tópica do ATX.²

O uso de ATX também possibilitou uma redução dos custos associados à ATJ, devido à diminuição das transfusões, de complicações hemorrágicas e do tempo de internamento. A via oral parece ser a que permite maior poupança quando comparada com as vias EV e IA.³

Existem limitações associadas a esta revisão sistemática. A primeira é o facto de não ter sido realizada análise de vieses dos estudos incluídos. Por outro lado, existe uma grande heterogeneidade nos esquemas de administração de ATX, assim como diferenças na técnica cirúrgica, no protocolo de transfusão e no esquema de trombopprofilaxia. Por último, a exclusão dos doentes de risco na maioria dos estudos, nomeadamente doentes com antecedentes de patologia cardiovascular, cerebrovascular e tromboembólica, não deixa totalmente esclarecida a segurança do ATX nestas populações.

Conclusão

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico frequentemente utilizado na ATJ que tem contribuído para a redução da perda de sangue e, conseqüentemente, das complicações pós-operatórias associadas. No entanto, ainda não existe consenso sobre o esquema a administrar.

Esta revisão sistemática indicou que a utilização de ATX permite a redução da perda de sangue, da queda de hemoglobina, drenagem, transfusões sanguíneas, tempo de internamento e dor, sem qualquer aumento associado das complicações tromboembólicas, quando comparado com grupos de controlo.

O melhor esquema de administração de ATX parece ser através de duas vias (EV+IA ou IA+VO), com uma dose pré-operatória e doses pós-operatórias, respeitando a semivida do ATX e a duração do processo de fibrinólise.

O uso de ATX permitiu reduzir os custos associados à ATJ, sendo que o ATX oral permitiu maior poupança do que o ATX EV e IA. No entanto, são necessários estudos que avaliem mais detalhadamente os custos associados ao uso de ATX. Da mesma forma, existe ainda pouca informação científica sobre o uso de ATX em doentes com risco tromboembólico aumentado, pelo que é de encorajar a realização de estudos com esta população.

Bibliografia

1. Wang D, Wang HY, Luo ZY, Meng WK, Pei FX, Li Q, et al. Blood-conserving efficacy of multiple doses of oral tranexamic acid associated with an enhanced-recovery programme in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *The bone & joint journal*. 2018;100-b(8):1025-32.
2. Wei W, Dang S, Duan D, Wei L. Comparison of intravenous and topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018;19(1):191.
3. Yuan X, Li B, Wang Q, Zhang X. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(9):2738-43.
4. Lacko M, Cellar R, Schreierova D, Vasko G. Comparison of intravenous and intra-articular tranexamic acid in reducing blood loss in primary total knee replacement. *Eklem hastalıkları ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2017;28(2):64-71.
5. Prakash J, Seon JK, Park YJ, Jin C, Song EK. A randomized control trial to evaluate the effectiveness of intravenous, intra-articular and topical wash regimes of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499017693529.
6. Pitta M, Zawadsky M, Verstraete R, Rubinstein A. Intravenous administration of tranexamic acid effectively reduces blood loss in primary total knee arthroplasty in a 610-patient consecutive case series. *Transfusion*. 2016;56(2):466-71.
7. Huang Z, Xie X, Li L, Huang Q, Ma J, Shen B, et al. Intravenous and Topical Tranexamic Acid Alone Are Superior to Tourniquet Use for Primary Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(24):2053-61.
8. Cankaya D, Dasar U, Satilmis AB, Basaran SH, Akkaya M, Bozkurt M. The combined use of oral and topical tranexamic acid is a safe, efficient and low-cost method in reducing blood loss and transfusion rates in total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499016684725.
9. Cao G, Xie J, Huang Z, Huang Q, Chen G, Lei Y, et al. Efficacy and safety of multiple boluses of oral versus intravenous tranexamic acid at reducing blood loss after primary total knee arthroplasty without a tourniquet: A prospective randomized clinical trial. *Thrombosis research*. 2018;171:68-73.
10. Jansen JA, Lameijer JRC, Snoeker BAM. Combined intravenous, topical and oral tranexamic acid administration in total knee replacement: Evaluation of safety in patients with previous thromboembolism and effect on hemoglobin level and transfusion rate. *The Knee*. 2017;24(5):1206-12.
11. Lee SY, Chong S, Balasubramanian D, Na YG, Kim TK. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial. *Clinical orthopaedics and related research*. 2017;475(8):1987-96.

12. Spanyer J, Patel J, Emberton E, Smith LS, Malkani AL. Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Patients with Increased Thromboembolic Risk. *The journal of knee surgery*. 2017;30(5):474-8.
13. Ugurlu M, Aksekili MA, Caglar C, Yuksel K, Sahin E, Akyol M. Effect of Topical and Intravenously Applied Tranexamic Acid Compared to Control Group on Bleeding in Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2017;30(2):152-7.
14. Schnettler T, Papillon N, Rees H. Use of a Tourniquet in Total Knee Arthroplasty Causes a Paradoxical Increase in Total Blood Loss. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(16):1331-6.
15. Akgul T, Buget M, Salduz A, Edipoglu IS, Ekinci M, Kucukay S, et al. Efficacy of preoperative administration of single high dose intravenous tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: A prospective clinical study. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2016;50(4):429-31.
16. Stowers MDJ, Aoina J, Vane A, Poutawera V, Hill AG, Munro JT. Tranexamic Acid in Knee Surgery Study-A Multicentered, Randomized, Controlled Trial. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(11):3379-84.
17. Nielsen CS, Jans O, Orsnes T, Foss NB, Troelsen A, Husted H. Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2016;98(10):835-41.
18. Iseki T, Tsukada S, Wakui M, Yoshiya S. Intravenous tranexamic acid only versus combined intravenous and intra-articular tranexamic acid for perioperative blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2018;28(7):1397-402.
19. Wang D, Zhu H, Meng WK, Wang HY, Luo ZY, Pei FX, et al. Comparison of oral versus intra-articular tranexamic acid in enhanced-recovery primary total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018;19(1):85.
20. Xie J, Ma J, Yao H, Yue C, Pei F. Multiple Boluses of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Hidden Blood Loss After Primary Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(11):2458-64.
21. Lei Y, Xie J, Xu B, Xie X, Huang Q, Pei F. The efficacy and safety of multiple-dose intravenous tranexamic acid on blood loss following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *International orthopaedics*. 2017;41(10):2053-9.
22. Delanois RE, Gwam C, Mistry JB, Chughtai M, Thomas M, Mudaliar PP, et al. Intraarticular Administration of Tranexamic Acid is Safe and Effective in Total Knee Arthroplasty Patients at High-Risk for Thromboembolism. *Surgical technology international*. 2016;30:279-83.
23. Aydin BK, Durgut F, Erkocak OF, Acar MA. Other benefits of intra-articular injection of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty apart from reducing blood transfusion rates. *Eklem hastaliklari ve cerrahisi = Joint diseases & related surgery*. 2017;28(1):25-9.

24. Liu W, Yang C, Huang X, Liu R. Tranexamic Acid Reduces Occult Blood Loss, Blood Transfusion, and Improves Recovery of Knee Function after Total Knee Arthroplasty: A Comparative Study. *The journal of knee surgery*. 2018;31(3):239-46.
25. Goyal N, Chen DB, Harris IA, Rowden N, Kirsh G, MacDessi SJ. Clinical and financial benefits of intra-articular tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2016;24(1):3-6.
26. Liu KL, Chen IH, Wen SH. Low dose tranexamic acid reduces blood transfusion rate after total knee arthroplasty: A population-based study in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2017;116(1):24-31.
27. Li ZJ, Zhao MW, Zeng L. Additional Dose of Intravenous Tranexamic Acid after Primary Total Knee Arthroplasty Further Reduces Hidden Blood Loss. *Chinese medical journal*. 2018;131(6):638-42.
28. George J, Eachempati KK, Subramanyam KN, Gurava Reddy AV. The comparative efficacy and safety of topical and intravenous tranexamic acid for reducing perioperative blood loss in Total knee arthroplasty- A randomized controlled non-inferiority trial. *The Knee*. 2018;25(1):185-91.
29. Pinsornsak P, Rojanavijitkul S, Chumchuen S. Peri-articular tranexamic acid injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17:313.
30. Subramanyam KN, Khanchandani P, Tulajaprasad PV, Jaipuria J, Mundargi AV. Efficacy and safety of intra-articular versus intravenous tranexamic acid in reducing perioperative blood loss in total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind equivalence trial. *The bone & joint journal*. 2018;100-b(2):152-60.