



Artigo Original

Avaliação do uso do ácido tranexâmico em artroplastia total do joelho[☆]



Mariana Diana Chaves de Almeida^a, Rodrigo Pires e Albuquerque^{a,*},
Guilherme Mathias Palhares^a, Juliana Patrícia Chaves de Almeida^b,
João Mauricio Barretto^a e Naasson Cavanellas^a

^a Centro de Cirurgia do Joelho, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (Into), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 12 de maio de 2017

Aceito em 20 de junho de 2017

On-line em 8 de janeiro de 2018

Palavras-chave:

Ácido tranexâmico

Sangramento

Ortopedia

Artroplastia do joelho

Transusão de sangue

Volume sanguíneo

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do ácido tranexâmico na redução do sangramento em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho.

Métodos: Foram randomizados 101 pacientes em dois grupos: grupo ácido tranexâmico (n = 51) e grupo placebo (n = 50). Os pacientes foram comparados nos quesitos redução da hemoglobina, perda sanguínea total estimada, débito do dreno e taxa de hemotransusão pós-operatória.

Resultados: Na comparação entre os grupos, observou-se diferença estatística (p < 0,05) nos seguintes parâmetros: redução da hemoglobina, redução do hematócrito, perda sanguínea estimada e débito do dreno. Todos os valores foram menores no grupo do ácido tranexâmico. Somente pacientes do grupo placebo necessitaram de hemotransusão.

Conclusão: O uso de ácido tranexâmico intravenoso é eficaz para reduzir o sangramento dos pacientes submetidos a artroplastia total de joelho.

© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty

ABSTRACT

Objective: Evaluate the efficacy of tranexamic acid in reducing bleeding in patients undergoing total knee arthroplasty.

Methods: 101 patients were randomized into two groups: the tranexamic acid group (n = 51) and the placebo group (n = 50). Patients were compared regarding the following parameters: reduction of hemoglobin, total estimated blood loss, drain output, and postoperative blood transfusion rate.

Keywords:

Tranexamic acid

Bleeding

Orthopedic

Total knee arthroplasty

Blood transfusion

[☆] Trabalho desenvolvido no Centro de Cirurgia do Joelho, Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: rodalbuquerque19@gmail.com (R.P. Albuquerque).

<https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.06.030>

0102-3616/© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Blood volume

Results: Comparing the groups, there were statistically significant differences ($p < 0.05$) in the following parameters: reduction of hemoglobin, decreased hematocrit, estimated blood loss, and drain output. All values were lower in the tranexamic acid group. Only placebo group patients required blood transfusion.

Conclusion: The use of intravenous tranexamic acid is effective to reduce bleeding in patients undergoing total knee arthroplasty.

© 2017 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A artroplastia total do joelho (ATJ) tem como sua principal indicação o tratamento final de casos de osteoartrose grave de joelho.¹ A ATJ é uma das cirurgias ortopédicas com maior sangramento estimado,² com valores que variam de 300 a 2.000 ml de volemia³ e diversos trabalhos demonstram uma elevada incidência transfusional no período pós-operatório,^{2,4} com taxas que variam de 10 a 38%, segundo Wong et al.⁵

As transfusões homólogas estão associadas ao prolongamento do tempo e ao aumento dos custos da internação hospitalar e ao aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes,^{3,4} em razão do grande número de complicações relacionadas ao procedimento, tais como elevação na incidência de infecções da ferida,^{3,4} sobrecarga hídrica, aumento do tempo de hospitalização,^{3,4} infecções virais, imunodepressão, reações hemolíticas e lesões teciduais inflamatórias,⁶ além dos riscos inerentes de contaminação por HIV, hepatite C, dentre outras enfermidades de transmissão sanguínea.

A autotransusão (autóloga) com sangue de pré-depósito através do sistema de estocagem sanguínea tem sido defendida na ATJ na tentativa de evitar as complicações das transfusões homólogas.⁷ Entretanto, as transfusões autólogas são caras, não isentas de complicações^{3,4} e nem sempre podem ser usadas em pacientes idosos.²

Com vistas a diminuir o número de transfusões sanguíneas em ATJ, alguns cuidados são empregados para tentar minimizar o sangramento per e pós-operatório, tais como a oclusão do canal intramedular femoral com enxerto ósseo,⁸ o uso de torniquete pneumático e do dreno de sucção,^{3,4} a melhoria da técnica cirúrgica,³ a anestesia combinada com hipotensão arterial,⁹ a crioterapia e a bandagem de Jones,¹⁰ o clampeamento do dreno no pós-operatório,¹¹ a aplicação local de cola de fibrina,¹² o uso do ácido tranexâmico,¹³ a infusão local com norepinefrina¹⁴ e a colocação de gel com plaquetas na ferida operatória.¹⁵

O uso difundido do ácido tranexâmico no controle do sangramento em diversas especialidades cirúrgicas, como ginecologia¹⁶ e cirurgia cardíaca,¹⁷ está bem estabelecido. O seu uso em cirurgias ortopédicas em geral tem demonstrado eficácia semelhante.¹⁸

O efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico é devido à formação, reversível, do complexo ácido tranexâmico-plasminogênio, que acaba por retardar a fibrinólise e preservar o coágulo já formado.^{3,4}

A fim de corroborar os dados presentes na literatura e possivelmente estabelecer o uso regular da medicação como protocolo no hospital, foi feito o presente estudo.

O objetivo principal da pesquisa é determinar a eficácia do ácido tranexâmico na redução do sangramento em cirurgias de artroplastia total do joelho primária cimentada, bem como avaliar o seu impacto na necessidade transfusional dos pacientes.

Material e métodos

Estudo de caso-controle prospectivo, randomizado, triplo cego (paciente, equipe cirúrgica, equipe de coleta de dados), aprovado previamente pelo Comitê de Ética e Pesquisa da nossa instituição e submetido à Plataforma Brasil sob o número CAAE 36137314.3.0000.5273.

Foram selecionados pacientes portadores de osteoartrose primária do joelho submetidos à artroplastia total do joelho cimentada. Todos os pacientes foram submetidos à anestesia raquidiana associada a bloqueio periférico do nervo femoral e do nervo isquiático. As artroplastias foram feitas sob isquemia com manguito pneumático insuflado com pressão 125 mmHg superior à pressão sistólica do paciente após exsanguineação do membro. Todas as cirurgias foram feitas com o paciente em decúbito dorsal, através do acesso parapatelar medial clássico, e em todos os casos foram colocados dreno tipo Hemovac[®] retirados 24 h após o procedimento e seu débito foi anotado. Em todos os pacientes foram usados implantes Press Fit Condylar Sigma (PFC sigma/DePuy-Synthes[®]) posteroestabilizado com substituição patelar. Todas as cirurgias foram feitas por cirurgiões membros do grupo do nosso hospital de setembro de 2014 a janeiro de 2015.

Foram selecionados para participar deste estudo pacientes de ambos os sexos portadores de osteoartrose primária do joelho, internados em nosso hospital para artroplastia total do joelho. Todos os pacientes, antes do ingresso no protocolo, foram esclarecidos através de linguagem simples e clara dos benefícios e riscos do tratamento. Após mostrar compreensão do que foi proposto, o paciente ou seu representante legal comprovou sua concordância através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: cirurgia prévia na mesma articulação, evidências de infecção articular, portadores de coagulopatias congênitas ou adquiridas, coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda, hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Transamin[®], uso crônico de anticoagulantes orais e de corticoides, antecedentes de

Tabela 1 – Comparabilidade entre os grupos controle e intervenção segundo variáveis antropométricas e anteriores à cirurgia

Variáveis	Controle (n = 50)	Ac. tranexâmico (n = 51)	Teste t de Student
	Média	Média	p-valor
Idade (anos)	68,5	66,6	0,1377
Peso (Kg)	78,8	76,6	0,3477
Altura (m)	1,60	1,58	0,2334
Volemia (l)	4,4	4,2	0,2517
Hemoglobina pré (g/dl)	14,1	13,5	0,0193
Hematócrito pré (%)	42,2	40,3	0,0092
TAP (%)	98,6	97,5	0,2767
Sexo feminino - n (%)	34 (48,6)	36 (51,4)	0,778 ^a

^a Teste qui-quadrado.

alergia grave ou moderada à transfusão de plasma, portadores de cardiopatias crônicas, portadores de neoplasias malignas e de doenças autoimunes, grandes defeitos ósseos com necessidade de enxertia óssea, cirurgias de revisão de artroplastia do joelho e não concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: ácido tranexâmico-intervenção e placebo-controle através de randomização feita por sorteio. Por se tratar de um estudo randomizado, controlado e triplo cego, nem o paciente nem o cirurgião ou membros da sua equipe tiveram conhecimento do grupo ao qual o paciente operado fazia parte. Os pacientes foram alocados no grupo com uso de ácido tranexâmico ou placebo através de randomização por sorteio de envelopes opacos e lacrados. Foram confeccionados 55 envelopes com um cartão com a palavra “medicamento” e 55 envelopes com a palavra “placebo”. Os envelopes foram abertos pelo anestesista após o término dos bloqueios e antes da insuflação do manguito pneumático. A medicação ou o placebo era então aplicado cinco minutos antes do início da isquemia. O cirurgião não foi informado sobre o conteúdo do envelope sorteado.

Após a randomização a amostra final consistiu em 101 pacientes, 70 do sexo feminino e 31 do masculino, variação de 52 a 85 anos. A [tabela 1](#) evidencia a comparabilidade entre os grupos.

Foram excluídos nove pacientes do estudo, quatro do grupo intervenção e cinco do grupo placebo, por possuírem critérios de exclusão: dois não fizeram substituição patelar e sete foram identificados com contraindicação ao medicamento.

Os pacientes pertencentes ao grupo do ácido tranexâmico receberam dose padronizada de 1 g do medicamento, quatro ampolas de 5 mL com 250 mg cada, antes da insuflação do manguito pneumático. O placebo foi aplicado da mesma forma no grupo controle. Todos os procedimentos cirúrgicos foram feitos em conformidade com os protocolos estabelecidos na rotina do hospital. A única apresentação injetável do ácido tranexâmico presente no hospital é fabricada pelo laboratório NIKKHO sob o nome fantasia de Transamin[®]. O placebo usado foi soro fisiológico 0,9%.

Os seguintes parâmetros foram considerados individualmente em todos os pacientes na análise e no cálculo da perda sanguínea final. Foi coletado e comparado hemograma

completo pré-operatório da véspera da cirurgia com o exame feito no primeiro dia pós-operatório. Foi feito coagulograma pré-operatório para avaliar possível intervenção dos valores dos índices no volume final do sangramento pós-operatório. Todos os pacientes tiveram o débito do dreno de 24 h anotado. O peso, a altura e o sexo dos pacientes também foram levados em consideração.

A perda sanguínea foi calculada baseada nos níveis de hemoglobina ajustado para a volemia do paciente.^{19,20} O cálculo da volemia (L) foi dividido entre os gêneros. Mulheres: (altura³ x 0,3561) + (peso x 0,03308) + 0,1833 e homens: (altura³ x 0,3669) + (peso x 0,03219) + 0,6041. Observamos também os seguintes parâmetros: redução da hemoglobina, redução do hematócrito, hematócrito médio, perda sanguínea total = volemia x (redução hematócrito/hematócrito médio) e número de transfusões.

Os dados foram tabulados em planilha eletrônica para análise estatística e comparação entre as variáveis selecionadas. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%, ou seja, quando o valor de p do teste estatístico for menor ou igual a 0,05 existe significância estatística. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico Stata v 12.1.

Na análise estatística para comparação de dados quantitativos entre dois grupos (controle e intervenção) foi usado o teste t de Student para amostras independentes, pois as variáveis apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) verificada pelo gráfico q-q plot. Na comparação de dados qualitativos foi aplicado o teste de qui-quadrado (χ^2).

Resultados

Ao comparar os valores médios pré-operatórios de hemoglobina e hematócritos, houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, o valor foi menor no grupo que usou o medicamento. Entretanto, apesar da diferença estatística, tais valores médios não apresentam diferença clínica, uma vez que se encontram dentro dos parâmetros de normalidade laboratorial.

Nos demais critérios analisados, os grupos não apresentam diferença estatística, o que determina que ambos são homogêneos e apresentam comparabilidade.

Tabela 2 – Comparação dos índices hematimétricos pré e pós-operatório entre os grupos controle e intervenção

Índices hematimétricos	Controle (n = 50)	Ac. tranexâmico (n = 51)	Teste t de Student
	Média	Média (DP)	p-valor
Redução de hemoglobina (g/dl)	3,2	2,2	0,0007
Redução de hematócrito (%)	9,8	7,1	0,0031
Volume de sangue perdido (l)	1,2	0,8	0,0038
Débito do dreno (ml)	352,6	189,3	0,0012

Houve diferença estatisticamente significativa para todos os índices.

Os pacientes do grupo intervenção-ácido tranexâmico quando comparados com os do grupo controle apresentaram taxas menores estatisticamente significativas de redução da hemoglobina e do hematócrito na comparação dos valores pós-operatórios com os valores pré-cirúrgicos, além de redução relevante também do sangramento aparente (representado pelo débito do dreno em 24 h) e estimado (representado pelo cálculo de volume de sangue perdido). A análise estatística dos resultados obtidos em nossa pesquisa está ser resumida na [tabela 2](#), que demonstra significância estatística em todos os parâmetros avaliados.

Os resultados do grupo controle apresentam maior variabilidade, enquanto os resultados do grupo ácido tranexâmico demonstram maior homogeneidade. Os resultados de cada parâmetro avaliado são também, individualmente, representados nos diagramas de caixas (*box-plot*) ([figs. 1-4](#)).

No grupo controle seis pacientes foram submetidos a hemotransfusão. Não houve transfusões nos pacientes que usaram o ácido tranexâmico.

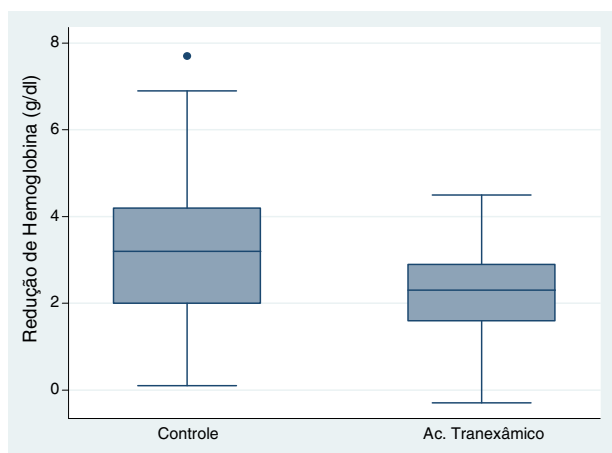


Figura 1 – Box plot dos resultados da redução da hemoglobina.

A linha central de cada grupo representa a sua mediana e os retângulos (caixas) representam 50% dos pacientes de cada grupo, compreendidos entre o 1° e o 3° quartil. As linhas que saem das caixas determinam as margens superior e inferior dos resultados “típicos” encontrados em cada grupo. O ponto encontrado no grupo controle representa um outlier.

Grupo controle: valor mínimo = 0,1; valor máximo = 7,7; 1° quartil = 2,0; 3° quartil = 4,2; mediana = 3,2.

Grupo ác. tranexâmico: valor mínimo = -0,3; valor máximo = 4,5; 1° quartil = 1,6; 3° quartil = 2,9; mediana = 2,3.

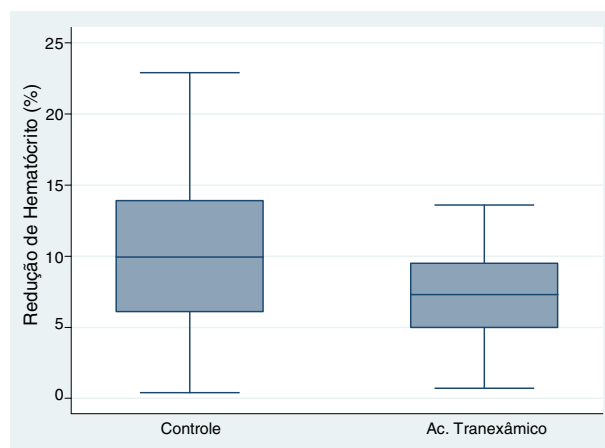


Figura 2 – Box plot dos resultados da redução do hematócrito (%).

Grupo controle: valor mínimo = 0,4; valor máximo = 22,9; 1° quartil = 6,1; 3° quartil = 13,9; mediana = 9,9.

Grupo ác. tranexâmico: valor mínimo = 0,7; valor máximo = 13,6; 1° quartil = 5,0; 3° quartil = 9,5; mediana = 7,3.

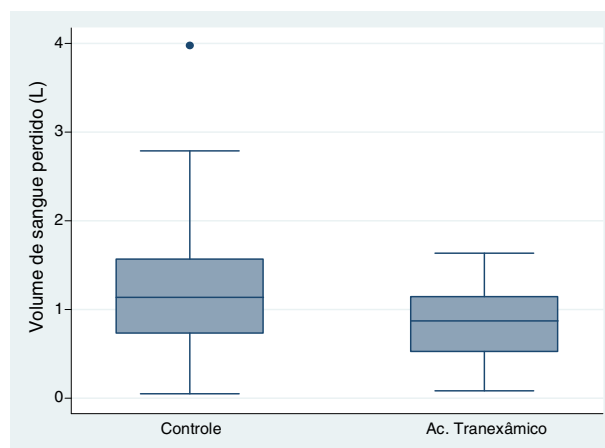


Figura 3 – Box plot da perda de volume sanguíneo estimado (l).

Grupo controle: valor mínimo = 0,1; valor máximo = 4,0; 1° quartil = 0,7; 3° quartil = 1,6; mediana = 1,1. Um outlier no grupo.

Grupo ác. tranexâmico: valor mínimo = 0,1; valor máximo = 1,6; 1° quartil = 0,5; 3° quartil = 1,1; mediana = 0,9.

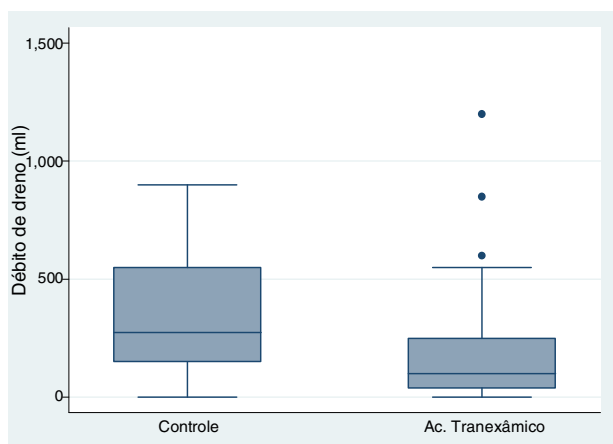


Figura 4 – Box plot da comparação do débito do dreno (ml). Grupo controle: valor mínimo = 0,0; valor máximo = 900; 1º quartil = 150; 3º quartil = 550; mediana = 275. Grupo ác. tranexâmico: Valor mínimo = 0,0; valor máximo = 1.200; 1º quartil = 40; 3º quartil = 250; mediana = 100. Presentes três outliers no grupo.

Discussão

Atualmente cerca de 450 mil artroplastias totais de joelho são feitas anualmente nos EUA.²¹ Os resultados satisfatórios encontrados na literatura, a melhoria da técnica e o envelhecimento populacional têm estimulado a elevação do número de procedimentos.²² Kurtz et al.²³ estimam uma elevação de cerca de 670% no número de artroplastias totais de joelho feitas, total aproximado de 3,5 milhões anualmente somente nos EUA em 2030. A elevada perda sanguínea,³ resultante em alta taxa transfusional,⁵ acarreta elevação dos custos de internação hospitalar.³ Com a perspectiva de aumento crescente do número de cirurgias a serem feitas anualmente, é previsto importante impacto econômico decorrente dos custos hospitalares. O valor médio de apenas uma unidade de concentrado de hemácias nos EUA é de US\$ 950²⁴ e de uma ampola de ácido tranexâmico é de US\$ 6.⁵ É esperado que a redução do sangramento pelo uso do ácido tranexâmico acarrete economia para o sistema de saúde, o que torna nossa pesquisa relevante.

A aplicação venosa do ácido tranexâmico foi escolhida com base em diversos estudos que demonstram eficácia semelhante ou superior à forma tópica.^{25,26} Essa forma ainda permitiu cegar a equipe cirúrgica quanto ao grupo ao qual pertencia o paciente por ela operado. A administração intravenosa de ácido tranexâmico tem como vantagem a aplicação mais rápida, sem a necessidade de aguardar o efeito da medicação, característica do método tópico.¹³ Da mesma forma, não estão claros na literatura quais os efeitos do ácido tranexâmico por via tópica em contato com o tecido ósseo ou muscular,¹³ além de não haver consenso sobre a quantidade da concentração da solução na aplicação tópica.²⁷ Em função disso, optamos por analisar somente a administração da droga por via intravenosa associada a um grupo controle.

A padronização da dose única de 1 g IV em nosso estudo e os resultados encontrados assemelham-se aos achados de Levine et al.²⁸

O ácido tranexâmico venoso apresenta contraindicações severas em pacientes com história prévia de trombose venosa profunda, insuficiência renal, doença cardíaca ou doença cerebrovascular,⁴ o que torna essencial uma boa avaliação clínica pré-operatória e uma visita pré-anestésica. Dessa forma, há minimização de erros na indicação do uso dessa droga, previnem-se possíveis complicações. Nosso estudo teve um pequeno número de pacientes excluídos devido a uma boa anamnese no pré-operatório. Reafirmamos que a avaliação pré-operatória por equipe multidisciplinar gera uma segurança no uso desse medicamento.

Tzatzairis et al.²⁷ afirmam que o uso do ácido tranexâmico pode ser usado em pacientes submetidos a ATJ sem uso do manguito pneumático. Consideramos que o manguito pneumático pode ser usado rotineiramente durante a cirurgia de substituição articular do joelho. As vantagens no seu uso seriam promover um campo operatório mais limpo, diminuir o sangramento perioperatório, melhorar a qualidade da cimentação do implante e tornar a cirurgia mais rápida,²⁹ além de reduzir o risco de o cirurgião adquirir doenças transmissíveis por acidentes biológicos.²⁹ Em nosso estudo, o manguito pneumático foi usado em todos os casos.

Em nossa pesquisa, o uso do ácido tranexâmico IV foi eficaz para minimizar o sangramento decorrente da ATJ, o que corrobora os achados de Alshryda et al.²⁵ e Seo et al.,²⁶ com uma significativa diminuição da perda sanguínea estimada e da redução dos índices hematimétricos. Na comparação entre os grupos, o parâmetro que evidenciou maior disparidade foi o sangramento aparente, representado pela medição do débito do dreno.

Os pacientes do grupo intervenção-ácido tranexâmico apresentaram um padrão mais uniforme, com resultados mais homogêneos pela ação do medicamento. Os resultados do grupo controle-placebo, por não sofrer a influência do uso do ácido, apresentaram-se mais heterogêneos, com maior susceptibilidade a outras variáveis de menor importância, tais como: sexo, idade, peso, volemia e tempo de ativação de protrombina pré-operatória cujas influências sobre o sangramento final não foram individualizadas, uma vez que os grupos apresentavam homogeneidade na distribuição das características.

A ocorrência de hemotransfusão em seis pacientes do grupo controle e em nenhum paciente do grupo intervenção demonstra uma menor tendência à necessidade de transfusão nos casos que usaram o ácido tranexâmico e apresenta-se condizente com o resultado esperado do uso desse medicamento.¹³

Consideramos que o estudo feito em nosso serviço apresenta como limitação o não seguimento dos pacientes ao longo do pós-operatório tardio para avaliar a incidência de complicações nos grupos e a comparação entre eles. Isso se deve à segurança do uso do ácido tranexâmico já ter sido comprovada em metanálise de Zhang et al.,³⁰ que não demonstraram aumento das complicações entre pacientes que fizeram uso da medicação e pacientes submetidos à ATJ sem o uso do mesmo.

De acordo com os resultados acima expostos, observamos que o uso do ácido tranexâmico intravenoso em dose única de 1g no per-operatório é eficaz para minimizar de forma relevante a queda dos índices hematimétricos no pós-operatório, além da redução do débito do dreno e do volume de sangramento estimado, o que acarretou menor taxa de hemotransfusão nos pacientes submetidos à artroplastia total de joelho.

Conclusão

O uso de ácido tranexâmico intravenoso é eficaz para reduzir o sangramento dos pacientes submetidos à ATJ.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Diduch DR, Insall JN, Scott WN, Scuderi GR, Font-Rodriguez D. Total knee replacement in young, active patients, Long-term follow-up and functional outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(4):575-82.
- Berman AT, Geissele AE, Bosacco SJ. Blood loss with total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(234):137-8.
- Levine BR, Haughom B, Strong B, Hellman M, Frank RM. Blood management strategies for total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(6):361-71.
- Liu D, Dan M, Martinez Martos S, Beller E. Blood management strategies in total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(3):179-87.
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(15):2503-13.
- Volpato SE, Ferreira JS, Ferreira VL, Ferreira DC. Transfusão de concentrado de hemácias em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27:179-82.
- Malta MC, Motta Filho G, Barretto JM, Santos MA. Incidência de hemotransfusão na artroplastia total primária unilateral do joelho. *Rev Bras Ortop.* 2000;35(10):416-8.
- Kumar N, Saleh J, Gardiner E, Devadoss VG, Howell FR. Plugging the intramedullary canal of the femur in total knee arthroplasty: reduction in postoperative blood loss. *J Arthroplasty.* 2000;15(7):947-9.
- Juelsgaard P, Larsen UT, Sørensen JV, Madsen F, Søballe K. Hypotensive epidural anesthesia in total knee replacement without tourniquet: reduced blood loss and transfusion. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(2):105-10.
- Gibbons CE, Solan MC, Ricketts DM, Patterson M. Cryotherapy compared with Robert Jones bandage after total knee replacement: a prospective randomized trial. *Int Orthop.* 2001;25(4):250-2.
- Roy N, Smith M, Anwar M, Elsworth C. Delayed release of drain in total knee replacement reduces blood loss. A prospective randomised study. *Acta Orthop Belg.* 2006;72(1):34-8.
- Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG, et al. Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(10):1503-5.
- Sadigurski D, Andion D, Boureau P, Ferreira MC, Carneiro RJE, Colavolpe PO. Efeito do ácido tranexâmico na prevenção do sangramento na artroplastia total de joelho. *Acta Ortop Bras.* 2016;24(3):131-6.
- Gasparini G, Papaleo P, Pola P, Cerciello S, Pola E, Fabbriani C. Local infusion of norepinephrine reduces blood losses and need of transfusion in total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2006;30(4):253-6.
- Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007;31(3):309-13.
- Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-33.
- Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK. Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization. *Anesth Analg.* 1998;87(2):258-65.
- Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(20):2278-83.
- Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology.* 1983;58(3):277-80.
- Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty, Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(4):561-5.
- Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). HCUP Facts and Figures: Statistics on Hospital-Based Care in the United States, 2007 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53001/>.
- Ritter MA. The anatomical graduated component total knee replacement: a long-term evaluation with 20-year survival analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(6):745-9.
- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-5.
- Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010;50(4):753-65.
- Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(21):1961-8.
- Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(8):1869-74.
- Tzatzairis TK, Drosos GI, Kotsios SE, Ververidis AN, Vogiatzaki TD, Kazakos KI. Intravenous vs topical tranexamic acid in total knee arthroplasty without tourniquet application: a randomized controlled study. *J Arthroplasty.* 2016;31(11):2465-70.
- Levine BR, Haughom BD, Belkin MN, Goldstein ZH. Weighted versus uniform dose of tranexamic acid in patients undergoing primary, elective knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplasty.* 2014;29 9 Suppl:186-8.

-
29. Vivacqua T, Barroso M, Matos P, Albuquerque RP, Cavanellas N, Barretto JM. O uso do manguito pneumático em pacientes submetidos a artroplastia total do joelho com ou sem calcificação da artéria poplítea [internet]. Rev Bras Ortop. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2016.12.005>.
 30. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(9):1742-52.