



## Artigo Original

# Estudo comparativo com uso do ácido tranexâmico tópico e intravenoso em relação à perda sanguínea na artroplastia total do joelho<sup>☆</sup>



Ari Zekcer<sup>a,\*</sup>, Ricardo Del Priori<sup>b</sup>, Clauber Tieppo<sup>c</sup>, Ricardo Soares da Silva<sup>a</sup>  
e Nilson Roberto Severino<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Clínica Ortopédica Tatuapé, Grupo de Cirurgia de Joelho, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Clínica Santa Maria, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Ortopedia Campo Belo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

## Histórico do artigo:

Recebido em 13 de agosto de 2016

Aceito em 20 de setembro de 2016

On-line em 3 de fevereiro de 2017

## Palavras-chave:

Ácido tranexâmico

Artroplastia

Artroplastia de substituição

Joelho

Moduladores de fibrina

Antifibrinolíticos

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar o uso de ácido tranexâmico (AT) tópico e intravenoso na artroplastia total de joelho com relação à perda de sangue e necessidade de transfusão.

**Métodos:** Foram randomizados 90 pacientes para receber AT por via intravenosa (20 mg/kg em 100 mL de solução salina; grupo IV), tópico (1,5 g em 50 mL de solução salina, antes de soltar o torniquete; grupo tópico) ou solução salina intravenosa (100 mL com anestesia; grupo controle). O volume de sangue drenado em 48 horas, a quantidade de sangue transfundido e as concentrações sérias de hemoglobina e hematócrito foram avaliados antes e depois da cirurgia.

**Resultados:** Os grupos eram semelhantes quanto a sexo, idade, lateralidade e concentrações pré-operatórias de hemoglobina e hematócrito ( $p > 0,2$ ). A concentração de hemoglobina diminuiu em todos os grupos quando as avaliações pré-operatória e em 48 horas foram comparadas: o grupo controle teve redução média de 3,8 mg/dL, enquanto o grupo IV teve diminuição de 3,0 e o grupo tópico, de 3,2 ( $p = 0,019$ ). A diferença entre os grupos controle e IV foi confirmada pelo teste de Bonferroni ( $p = 0,020$ ). A diferença entre os grupos controle e tópico não foi significativa ( $p = 0,130$ ), apesar de haver uma menor diminuição da hemoglobina no grupo tópico; a comparação entre os grupos IV e tópico também não foi significativa ( $p = 1,000$ ).

<sup>☆</sup> Trabalho desenvolvido no Hospital AACD, São Paulo, SP, Brasil; e Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ariz@uol.com.br](mailto:ariz@uol.com.br) (A. Zekcer).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.09.012>

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/>).

**Conclusão:** O uso de AT tópico e IV reduziu as perdas sanguíneas e a necessidade de transfusão na artroplastia total do joelho. O uso tópico mostrou resultado semelhante ao uso IV em relação à necessidade de transfusão sanguínea, porém sem os possíveis efeitos colaterais da administração IV.

© 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/>).

## Comparative study of topical vs. intravenous tranexamic acid regarding blood loss in total knee arthroplasty

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Tranexamic acid  
Arthroplasty  
Replacement arthroplasty  
Knee  
Fibrin modulating agents  
Antifibrinolytic

**Objective:** To compare topical vs. intravenous tranexamic acid (TA) in total knee arthroplasty regarding blood loss and transfusion.

**Methods:** Ninety patients were randomized to receive TA intravenously (20 mg/kg in 100 mL of saline; IV group), topically (1.5 g in 50 mL of saline, sprayed over the operated site, before release of the tourniquet; topical group), or intravenous saline (100 mL with anesthesia; control group). The volume of drained blood in 48 h, the amount of transfused blood, and the serum levels of hemoglobin and hematocrit before and after surgery were evaluated.

**Results:** The groups were similar for sex, age, weight, laterality, and preoperative hemoglobin and hematocrit levels ( $p > 0.2$ ). The hemoglobin level dropped in all groups when comparing the preoperative and the 48-hour evaluations: the control group decreased 3.8 mg/dL on average, while the IV group had a decrease of 3.0, and the topical group, of 3.2 ( $p = 0.019$ ). The difference between the control and IV groups was confirmed by Bonferroni test ( $p = 0.020$ ). The difference between the control group and the topical group was not significant ( $p = 0.130$ ), although there was less reduction in hemoglobin in the topical group; the comparison between the IV group and the topical group was also not significant ( $p = 1.000$ ).

**Conclusion:** Using tranexamic acid topic and an IV decreased blood loss and the need for transfusion in total knee arthroplasty. Topical application showed results similar to using an IV regarding the need for blood transfusion, but without the possible side effects of IV administration.

© 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 de joelho é uma cirurgia ortopédica de grande porte, que envolve perda considerável de sangue. Apesar do uso comum de torniquetes, estima-se que o volume de perda sanguínea durante essa cirurgia esteja entre 800 e 1.200 mL.<sup>1-5</sup>

O sangramento durante o trauma cirúrgico induz a ativação da cascata de coagulação<sup>3,6</sup> e, em seguida, a fibrinólise.<sup>1,7-9</sup> O ácido tranexâmico, um agente antifibrinolítico, demonstrou capacidade de reduzir a perda sanguínea, mas ainda há controvérsia quanto à dose e à via de administração. O ácido tranexâmico inibe a fibrinólise ao competir com a molécula de lisina nos locais de ligação do fibrinogênio.<sup>7,10,11</sup> É usado com sucesso em cirurgia cardíaca, transplantes de órgãos e cirurgias ginecológicas, procedimentos que envolvem grande quantidade de perda sanguínea.<sup>10-14</sup> Na artroplastia de joelho, o ácido tranexâmico intravenoso mostrou reduzir a perda de sangue e a necessidade de transfusões.<sup>1,15-19</sup> Contudo, a dose e as vias de administração ainda são controversas e possíveis efeitos colaterais como náuseas, cefaleias e hipercoagulação,

apesar de raros, podem ocorrer.<sup>18,20-22</sup> Um estudo que mediu a dosagem de plasminogênio no sangue periférico sugeriu que o efeito do ácido tranexâmico é maior no local da ferida cirúrgica do que no sangue periférico.<sup>7</sup>

Desenhemos este estudo clínico randomizado e controlado para verificar se havia alguma diferença entre a administração tópica e a intravenosa do ácido tranexâmico na artroplastia total de joelho, no que se refere ao volume de perda sanguínea e à necessidade de transfusão. As hipóteses testadas aqui foram: 1) a perda sanguínea seria maior no grupo controle em comparação com os outros; 2) as administrações tópica e intravenosa do fármaco deveriam ser igualmente eficazes para reduzir a perda de sangue e a necessidade de transfusão sanguínea.

## Material e métodos

### Desenho do estudo e cenário

Estudo clínico randomizado, monocego, controlado por simulação, feito em um grande hospital, entre junho e

novembro de 2014. O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o protocolo do estudo (número 27270814.0.0000.0085) e os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de marcar a data da cirurgia, depois de serem totalmente informados sobre os procedimentos e desenho do estudo. O estudo está registrado em [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (registro do protocolo NCT02323373).

### Participantes e técnica cirúrgica

Pacientes com indicação de artroplastia total de joelho (ATJ) unilateral em decorrência de artrose de grau III, IV e V de Ahlbäck foram elegíveis e recrutados em clínicas particulares dos autores do estudo. Todos os pacientes foram submetidos à mesma técnica cirúrgica com ressecção total do ligamento cruzado posterior, artroplastia patelar e fechamento do canal femoral com um *plug* ósseo. Nenhum paciente foi submetido à liberação lateral da patela. Os critérios de exclusão foram: história ou risco identificado de trombose venosa profunda ou de embolia pulmonar ou história de transtornos de coagulação ou cardiovasculares; doenças vasculares ou uso atual de medicações anticoagulantes; cirurgias ortopédicas prévias nos membros inferiores.

A mesma prótese foi usada em todos os casos (Genesys 2, Smith & Nephew, Memphis, EUA). Os torniquetes foram usados em todos os pacientes. Todos os pacientes receberam hidratação intravenosa em bolo (8 ml/kg) imediatamente antes da cirurgia e 4 ml/kg/hora de solução salina durante a operação. A mesma equipe de anestesia participou de todas as cirurgias. A mesma equipe de cirurgia de joelho, com cirurgiões experientes (isto é, não havia cirurgião residente ou em treinamento na equipe) fez todas as operações. A hemostasia foi feita após a liberação do torniquete, antes do fechamento dos tecidos. Um dispositivo de drenagem por sucção foi instalado e usado por 48 horas (3,2 mm, Portovac, Zammi), o volume drenado foi registrado a cada seis horas.

Os pacientes receberam anestesia regional (duplo bloqueio) ou geral (quando a punção lombar não foi possível). O protocolo de anestesia regional incluiu anestesia espinal (4 ml de bupivacaína a 0,5%) e colocação de cateter epidural. Uma bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP) permitiu o controle da dor por 48 horas depois da cirurgia, com 165 ml de solução salina (0,9%), fentanil (15 ml) e ropivacaína (20 ml, 1%), com administração de 4 ml por hora, bolo de 6 ml, intervalo de repetição de 20 minutos e dose máxima de 60 ml em 24 horas. A anestesia geral foi feita com propofol, fentanil e besilato de cisatracúrio para intubação traqueal. Foram mantidas bombas de infusão intravenosa com propofol e opiáceos. A ACP para analgesia intravenosa incluiu solução salina (0,9%, 95 ml), morfina (50 mg, 1-2 mg/hora, bolo de 1 mg a cada 15 minutos) e dose máxima de 6 mg/hora.

Todos os pacientes nos três grupos receberam o mesmo protocolo de atendimento no pós-operatório, inclusive fisioterapia com equipamento de movimento passivo contínuo (por 1 hora, 3 vezes por dia), com aumento gradual da flexão, iniciada com 60 graus de flexão do joelho; prevenção de trombose venosa com meias elásticas e enoxiparina sódica (Clexane<sup>®</sup>, Sanofi) administrada por via subcutânea uma vez por dia durante 10 dias.

**Tabela 1 – Parâmetros para o cálculo do tamanho da amostra**

Parâmetros	Hb	Ht	TTP	INR
Diferença	1	10	3.5	0.06
Desvio	1.2	4	6	0.10
Alpha	5%	5%	5%	5%
Poder do teste	80%	80%	80%	80%
Amostra	14	4	26	24

Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; INR, coeficiente internacional normalizado; TTPA, tempo de tromboplastina parcial.  
Teste t pareado (comparação das médias).

### Desfechos

O desfecho primário analisado neste estudo foi o volume de perda sanguínea na artroplastia total do joelho. Isso foi apurado pelo dreno de sucção, com registro do volume total em mililitros, medido em 48 horas a partir do fim da cirurgia, quando os sistemas de drenagem foram removidos. Os desfechos secundários foram necessidade de transfusão (paciente recebeu duas unidades de concentrado de hemácias todas as vezes em que os níveis de hemoglobina ficaram abaixo de 8,0 g/dl). Um mês antes da cirurgia e 24 e 48 horas depois dela, todos os pacientes fizeram exame dos níveis séricos de hemoglobina e hematócritos, assim como se mediu o coeficiente internacional normalizado e se calculou o tempo de coagulação. A idade e o sexo dos pacientes também foram registrados. Portanto, as variáveis analisadas neste estudo foram: nível de hemoglobina, hematócrito, tempo de tromboplastina parcial (TTP), coeficiente internacional normalizado (INR, sigla em inglês), volume de perda sanguínea pelo dreno portovac e necessidade de transfusão.

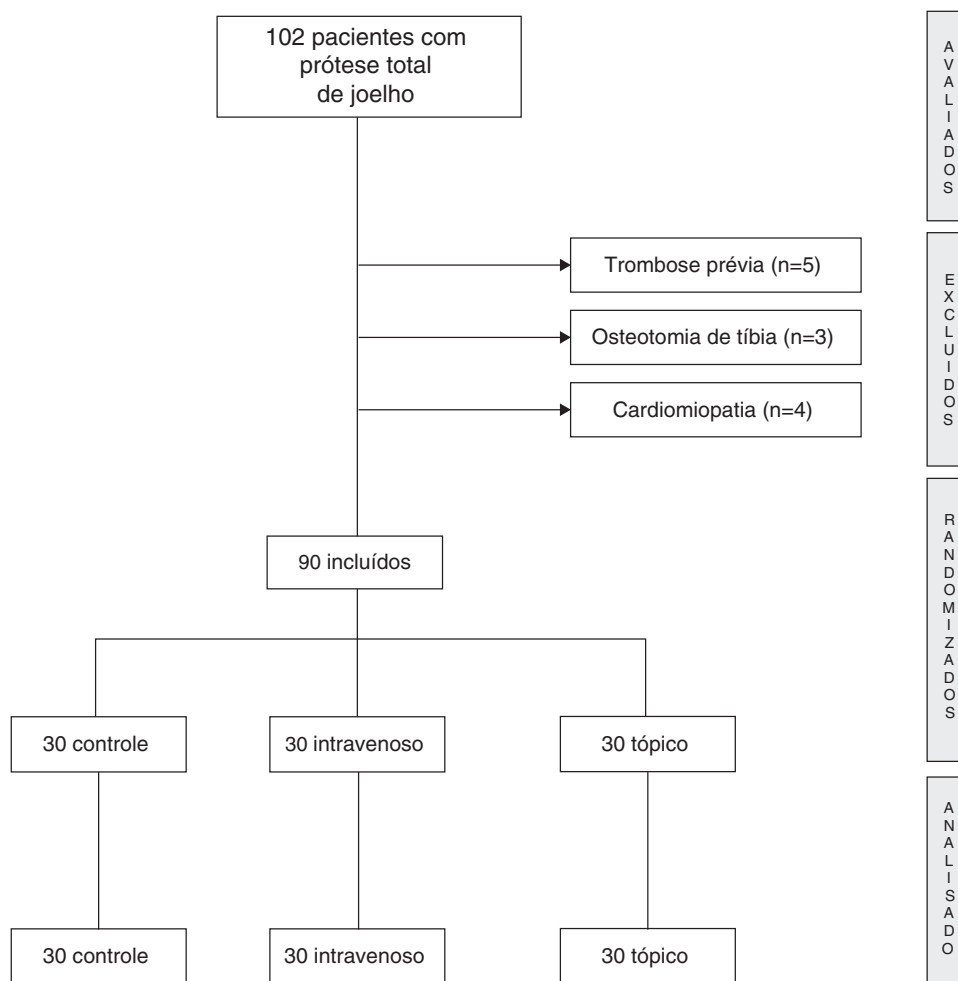
### Tamanho da amostra

Usamos os parâmetros primários para detectar as diferenças e presumir os desvios padrão com valor de  $\alpha=0,05$  e com poder de 80%; calculou-se que o tamanho da amostra para cada grupo era 26 (tabela 1). Na suposição de desistências e saídas de cerca de 10%, decidimos inscrever 30 pacientes em cada grupo.

### Randomização, alocação e intervenções

A randomização foi feita pelo anestesista através de sorteio de envelopes lacrados, previamente alocados em um recipiente com 90 envelopes semelhantes (30 de cada grupo), preparados com antecedência com razão de alocação de 1:1:1.

Cada paciente foi alocado em um dos três grupos: o tópico consistiu em pacientes que recebiam uma solução de 1,5 g de ácido tranexâmico (50 mg/ml, Transamin<sup>®</sup>, Zydus NIKKHO) diluído em 50 ml de solução salina (a 0,9%), que cobria toda a área operada mantido por 5 minutos para absorção, antes da liberação do torniquete. O intravenoso recebeu 20 mg/kg de ácido tranexâmico diluído em 100 ml de solução salina a 0,9%, administrado com anestesia em 10 minutos. Por último, o controle consistiu em pacientes que receberam somente 100 ml de



**Figura 1 – Fluxograma de inscrição dos pacientes. Avaliados 102 pacientes com prótese total de joelho**

solução salina, também administrada no momento da anestesia para correr em 10 minutos.

#### Análise estatística

Para a análise estatística, foi usado o *software* SPSS, versão 13.0. A significância foi estabelecida em 5%. Usamos o teste *t* para as análises pareadas, o teste do qui-quadrado e os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. Também empregamos a análise de variância (Anova) com o método de comparações múltiplas de Bonferroni.

#### Resultados

No período do estudo, 102 pacientes foram convidados a participar. No entanto, tivemos de excluir quatro pacientes em decorrência de cardiomiopatia, cinco devido a eventos prévios de tromboembolismo e três submetidos anteriormente a osteotomias tibiais (fig. 1). Portanto, concluímos as avaliações com 90 pacientes, 30 em cada grupo. Desses pacientes, 80 foram operados com anestesia regional (duplo bloqueio) e 10 com anestesia geral (devido a artrodese de coluna prévia ou outro problema anatômico que impediu uma nova punção). Não

ocorreram complicações cirúrgicas, não houve lesões ou efeitos colaterais e nenhuma perda de paciente (nenhum morreu) ou desistência.

A maioria dos pacientes era de mulheres (24 no grupo intravenoso, 21 no grupo tópico e 25 no grupo controle). A média foi de 65,7 anos (de 48 a 88). Os três grupos foram homogêneos com relação a idade, sexo, peso corporal, lateralidade ( $p > 0,05$ ), concentrações pré-operatórias de hemoglobina ( $p = 0,549$ ) e hematócrito ( $p = 0,295$ ) e tempo de coagulação ( $p = 0,143$ ). O coeficiente internacional normatizado (INR) foi ligeiramente diferente entre os grupos (1,01 no grupo controle, 1,07 no grupo intravenoso e 1,03 no grupo tópico;  $p = 0,020$ ). No teste de Mann-Whitney, o coeficiente internacional normatizado mostrou-se significativamente diferente entre os grupos controle e intravenoso ( $p = 0,008$ ) e entre os grupos intravenoso e tópico ( $p = 0,042$ ), mas foi similar na comparação dos grupos tópico e controle ( $p = 0,470$ ). O hematócrito e o TTP não foram significativamente diferentes entre os grupos. A [tabela 2](#) mostra os valores médios do início do estudo e os desvios padrão em cada grupo.

A concentração de hemoglobina diminuiu em todos os grupos ao se comparar as avaliações pré-operatória e em 48 horas: teve redução de 27,40% no grupo controle, de 23,18% no grupo tópico e 22,30% no grupo intravenoso ( $p = 0,001$  para todos).

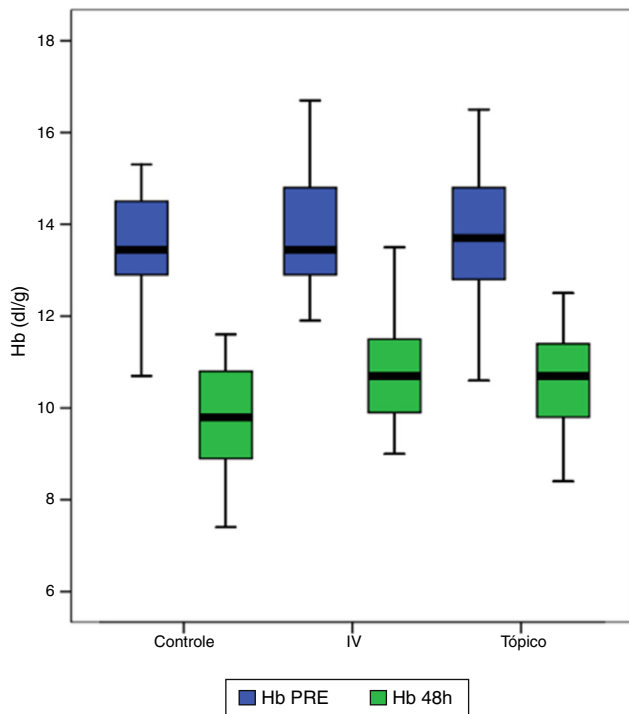
**Tabela 2 – Valores basais médios e desvio padrão (DP) para cada grupo e comparação entre os grupos**

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	p
Hb	Controle	13,5	13,5	1,1	10,7	15,3	0,549 <sup>a</sup>
	IV	13,9	13,5	1,2	11,9	16,7	
	Tópico	13,8	13,7	1,3	10,6	16,5	
Ht	Controle	41,1	41,2	3,0	32,3	46,2	0,295 <sup>a</sup>
	IV	42,1	42,3	3,8	30,9	50,5	
	Tópico	42,5	42,6	3,3	35,5	48,4	
TTP	Controle	28,2	27,5	3,8	23,4	37,1	0,143 <sup>a</sup>
	IV	29,8	29,5	3,3	24,7	40,0	
	Tópico	29,9	29,3	3,8	24,4	39,4	
INR	Controle	1,01	1,01	0,07	0,80	1,20	0,020 <sup>b</sup>
	IV	1,07	1,07	0,08	0,99	1,32	
	Tópico	1,03	1,02	0,06	0,86	1,18	

INR, coeficiente internacional normatizado; IV, grupo intravenoso; Hb, hemoglobina; Ht, hematócrito; TTP, tempo de tromboplastina parcial

<sup>a</sup> análise de variância – Anova.

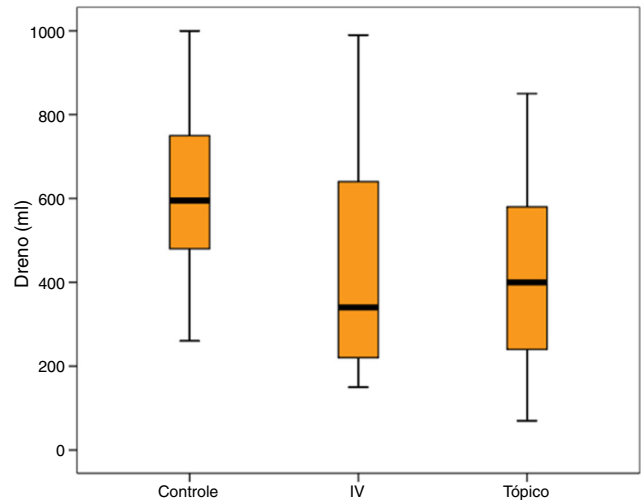
<sup>b</sup> teste de Kruskal-Wallis.



**Figura 2 – Gráfico que mostra a comparação dos níveis de hemoglobina no pré-operatório (caixas azuis) e 48 horas após a cirurgia (caixas verdes).**

A diferença entre os grupos foi significativa: o grupo controle diminuiu 3,8 mg/dl em média, enquanto o grupo intravenoso teve redução de 3,0 e no grupo tópico, de 3,2 ( $p=0,019$ ). Outra comparação de Bonferroni mostrou que havia diferença significativa entre os grupos controle e intravenoso ( $p=0,020$ ), ao passo que não se verificou diferença entre os grupos controle e tópico ( $p=0,130$ ) e intravenoso e tópico ( $p=1,000$ ). A [figura 2](#) mostra um diagrama de caixas com essas comparações.

O volume de sangue no dispositivo de drenagem 48 horas depois da cirurgia foi significativamente diferente entre os grupos, como mostra a [tabela 3](#). O teste de Bonferroni que comparou pares mostrou que a diferença entre os grupos controle



**Figura 3 – Gráfico que mostra a comparação do débito do dreno efetivo nos três grupos.**

e intravenoso e entre os grupos controle e tópico foi significativa, mas a diferença entre o grupo tópico e o intravenoso não foi significativa. Isso está ilustrado na [figura 3](#).

Apenas seis pacientes precisaram de transfusões de sangue, todos pertencentes ao grupo controle (20%).

## Discussão

A maior parte do sangramento depois de artroplastia total de joelho ocorre após a remoção do torniquete.<sup>9,23-26</sup> Apesar das controvérsias referentes aos desfechos pós-operatórios, como função e dor, os torniquetes são amplamente usados na cirurgia de artroplastia total do joelho e realmente reduzem a perda de sangue à metade.<sup>27</sup> Porém, eles ainda acarretam riscos de lesões nos nervos e opções para reduzir a perda sanguínea estão sendo investigadas.

Fizemos um estudo randomizado e controlado em grupo de estudo populacional brasileiro, que comparou a administração tópica com a intravenosa de um antifibrinolítico, o ácido tranexâmico, que em alguns estudos é administrado antes

**Tabela 3 – Volume médio de sangue drenado e desvio padrão (DP) para cada grupo e comparação entre os grupos (análise de variância e teste de comparações múltiplas de Bonferroni)**

Teste	Grupo	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	p
Anova	Controle	609	595	203	260	1.000	0,001
	IV	421	340	246	150	990	
	Tópico	409	400	213	70	850	
Bonferroni	Controle versus IV						0,004
	Controle versus tópico						0,004
	IV versus tópico						1.000

IV, grupo intravenoso.

da aplicação do torniquete para desacelerar o início da fibrinólise,<sup>17</sup> e que mostrou reduzir a perda sanguínea pós-operatória na cirurgia ortopédica, sem eventos tromboembólicos ou outras complicações.<sup>28,29,17,30,31</sup> O fármaco foi também estudado na série Crash de estudos multicêntricos, com pacientes de trauma, reduziu o risco de morte por hemorragia quando administrado em três horas do trauma.<sup>29,17,32,33</sup>

Neste estudo, pudemos confirmar a hipótese de que a perda de sangue seria maior no grupo controle, não tratado com ácido tranexâmico, em comparação com dois outros grupos que usaram o medicamento. Esse achado é compatível com a literatura, comprova o efeito antifibrinolítico do ácido tranexâmico.<sup>1,15-19,30,34,35</sup> Além disso, também confirmamos a segunda hipótese, mostramos que as administrações tópica e intravenosa do fármaco são igualmente eficazes para reduzir a perda de sangue.

A administração tópica de ácido tranexâmico tem algumas vantagens, a principal delas é a possibilidade de usar doses mais baixas.<sup>36</sup> Além disso, evita os riscos associados à absorção sistêmica da medicação, com o possível risco de estado de hipercoagulação,<sup>37</sup> com o uso apenas da ação local, e também desacelera o início da fibrinólise.<sup>9,21</sup> Também podem ser administrados por injeção intra-articular, através do dreno, logo após o fechamento, com efeitos claros sobre a perda total de sangue e o edema da articulação do joelho.<sup>38</sup> Contudo, nosso estudo é um dos primeiros a comparar diretamente a administração do medicamento, por via intravenosa, com a administração local na artroplastia total do joelho em grupo populacional brasileiro. Nosso estudo demonstrou que a dose tópica de 1,5 g foi tão eficaz quanto a dose intravenosa de 20 mg/kg de ácido tranexâmico em relação à necessidade de transfusão sanguínea.

Maniar et al.<sup>22</sup> conduziram um estudo randomizado e controlado que comparou vários esquemas de doses de ácido tranexâmico e incluíram um grupo que recebeu uma única aplicação de dose local de 3 g/100 ml de solução salina em pacientes submetidos a artroplastia total do joelho. Os autores compararam a administração local com a intravenosa do fármaco, mas foi um estudo de dose, no qual vários esquemas de administração intravenosa foram comparados com apenas um esquema e dose de administração local. O resultado deste estudo relatou que o uso do ácido tranexâmico, se IV, para ter eficácia, deverá receber pelo menos uma dose inicial na indução anestésica. Como ocorreu em nosso estudo, eles encontraram diferenças significantes entre a administração local de ácido tranexâmico e os controles.

Opções para minimizar o sangramento nas artroplastias totais de joelho são descritas na literatura, dentre elas: o uso local de adrenalina, o uso de sistema de navegação para os cortes ósseos e/ou o uso de agentes hemostáticos (FloSeal<sup>®</sup>, Baxter).<sup>39</sup>

Uma das limitações do nosso estudo é não ter sido duplo cego. Outra foram as avaliações pré-operatórias feitas em laboratórios diferentes, porém usaram a mesma metodologia.

## Conclusões

Este estudo clínico randomizado e controlado demonstrou que o uso do ácido tranexâmico IV teve a menor perda de sangue em relação ao tópico e controle, mas o uso tópico foi suficiente para diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas, sem os possíveis efeitos colaterais do uso IV, na artroplastia total do joelho.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;178(3):434-40.
- Cushner FD, Friedman RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(269):98-101.
- Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mäntylä S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1995;74(5):534-7.
- Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML. Blood loss after total knee replacement. Effects of tourniquet release and continuous passive motion. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73(7):1037-40.
- Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty? Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee.* 2000;7(3):151-5.
- Zohar E, Fredman B, Ellis M, Luban I, Stern A, Jedeikin R. A comparative study of the postoperative allogeneic blood-sparing effect of tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. *Anesth Analg.* 1999;89(6):1382-7.

7. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res.* 1997;85(3):195-206.
8. Kambayashi J, Sakon M, Yokota M, Shiba E, Kawasaki T, Mori T. Activation of coagulation and fibrinolysis during surgery, analyzed by molecular markers. *Thromb Res.* 1990;60(2):157-67.
9. Petäjä J, Myllynen P, Myllylä G, Vahtera E. Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand.* 1987;153(11-12):647-51.
10. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-32.
11. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(3):132-8.
12. 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.
13. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology.* 1996;85(5):1043-8, discussion 30A-31A.
14. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-33.
15. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, Martin A, Sánchez M, Ricós P, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):576-82.
16. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90(5):596-9.
17. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jochmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1999;83(4):596-601.
18. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(5):702-5.
19. Ralley FE, Berta D, Binns V, Howard J, Naudie DD. One intraoperative dose of tranexamic Acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(7):1905-11.
20. Engel JM, Hohaas T, Ruwoldt R, Menges T, Jürgensen I, Hempelmann G. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg.* 2001;92(3):775-80.
21. 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.
22. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(9):2605-12.
23. Fahmy NR, Patel DG. Hemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63(3):461-5.
24. Klenerman L, Chakrabarti R, Mackie I, Brozovic M, Stirling Y. Changes in haemostatic system after application of a tourniquet. *Lancet.* 1977;1(8019):970-2.
25. Nakahara M, Sakahashi H. Effect of application of a tourniquet on bleeding factors in dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1967;49(7):1345-51.
26. Tsumara N, Yoshiya S, Chin T, Shiba R, Kohso K, Doita M. A prospective comparison of clamping the drain or post-operative salvage of blood in reducing blood loss after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(1):49-53.
27. Ejaz A, Laursen AC, Kappel A, Laursen MB, Jakobsen T, Rasmussen S, et al. Faster recovery without the use of a tourniquet in total knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2014;85(4):422-6.
28. Wang Q, Liu J, Fan R, Chen Y, Yu H, Bi Y, et al. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss of degenerative lumbar instability with stenosis in posterior approach lumbar surgery: a randomized controlled trial. *Eur Spine J.* 2013;22(9):2035-8.
29. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;345:e5839.
30. Charoencholvanich K, Siri wattanasakul P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(10):2874-80.
31. Lin PC, Hsu CH, Chen WS, Wang JW. Does tranexamic acid save blood in minimally invasive total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(7):1995-2002.
32. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013;17(10):1-79.
33. Ker K, Kiriya J, Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Avoidable mortality from giving tranexamic acid to bleeding trauma patients: an estimation based on WHO mortality data, a systematic literature review and data from the CRASH-2 trial. *BMC Emerg Med.* 2012;12:3.
34. Singh J, Ballal MS, Mitchell P, Denn PG. Effects of tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2010;18(3):282-6.
35. Hynes MC, Calder P, Rosenfeld P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total hip arthroplasty: an observational study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87(2):99-101.
36. Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, Woratanarat P, Wechmongkolgorn S, Wibulpolprasert B, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:340.
37. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2010;104(1):23-30.
38. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35(11):1639-45.
39. Helito CP, Gobbi RG, Castrillon LM, Hinkel BB, Pécora JR, Camanho GL. Comparison of Floseal<sup>®</sup> and electrocautery in hemostasis after total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bras.* 2013;21(6):320-2.