



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Uso do ácido tranexâmico em artroplastia total primária de joelho: repercussões na perda sanguínea perioperatória



Daniel Volquind^{a,b,c,*}, Remi Antônio Zardo^d, Bruno Costamilan Winkler^d, Bruno Bertagnolli Londero^e, Natália Zanelatto^e e Gisele Perondi Leichtweis^e

^a Unidade de Ensino Médico Propedêutica Anestésico Cirúrgica da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Clínica de Anestesiologia de Caxias do Sul (CAN), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Hospital Pompeia de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

^e Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil

Recebido em 17 de setembro de 2014; aceito em 4 de novembro de 2014

Disponível na Internet em 30 de julho de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Anestesia;
Ácido tranexâmico;
Prótese do joelho;
Sangramento;
Transfusão de sangue

Resumo

Justificativa e objetivos: O uso do ácido tranexâmico, em cirurgias de artroplastia total primária de joelho, tem sido objeto de constante estudo. As estratégias para redução de sangramento visam à redução da necessidade de transfusão de sangue devido aos riscos que apresentam. Neste estudo, propomos a avaliação do uso do ácido tranexâmico na redução do sangramento, na necessidade de transfusão de sangue e na prevalência de trombose venosa profunda (TVP) pós-operatória em artroplastia total primária de joelho.

Método: Foram estudados 62 pacientes submetidos à artroplastia primária total de joelho, de junho de 2012 a maio de 2013, randomizados para receber ácido tranexâmico 2,5 g endovenoso (grupo AT), em dose única, ou soro fisiológico (grupo GP), cinco minutos antes da abertura do torniquete pneumático, respectivamente. Foram feitas dosagens de hemoglobina e hematócrito e medida a perda sanguínea 24 horas após a cirurgia. A TVP foi pesquisada durante a internação do paciente, 15 e 30 dias após a cirurgia nas consultas de revisão.

Resultados: Não houve diferenças demográficas entre os grupos estudados. O grupo GT apresentou queda do hematócrito 13,89% ($p=0,925$) comparado com o grupo placebo. O grupo GT apresentou diminuição de 12,28% ($p=0,898$) da hemoglobina comparado com o grupo GP. O grupo GT apresentou uma diminuição média de 187,35 ml nas perdas sanguíneas (25,32%) quando comparado com o grupo GP ($p=0,027$). O número de transfusões sanguíneas foi maior no grupo GP ($p=0,078$). Eventos tromboembólicos não foram evidenciados neste estudo.

* Autor para correspondência.

E-mail: danielvolquind@gmail.com (D. Volquind).

Conclusões: O ácido tranexâmico diminuiu o sangramento pós-operatório sem promover eventos tromboembólicos.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Anesthesia;
Tranexamic acid;
Knee prosthesis;
Bleeding;
Blood transfusion

Use of tranexamic acid in primary total knee replacement: effects on perioperative blood loss

Abstract

Background and objectives: The use of tranexamic acid in primary total knee replacement surgeries has been the subject of constant study. The strategies to reduce bleeding are aimed at reducing the need for blood transfusion due to the risks involved. In this study we evaluated the use of tranexamic acid in reducing bleeding, need for blood transfusion, and prevalence of postoperative deep vein thrombosis (DVT) in primary total knee replacement.

Method: 62 patients undergoing primary total knee replacement were enrolled in the study, from June 2012 to May 2013, and randomized to receive a single dose of 2.5 g of intravenous tranexamic acid (Group TA) or saline (Group GP), 5 minutes before opening the pneumatic tourniquet, respectively. Hemoglobin, hematocrit, and blood loss were recorded 24 hours after surgery. DVT was investigated during patient's hospitalization and 15 and 30 days after surgery in review visits.

Results: There was no demographic difference between groups. Group TA had 13.89% decreased hematocrit ($p=0.925$) compared to placebo. Group TA had a decrease of 12.28% ($p=0.898$) in hemoglobin compared to Group GP. Group TA had a mean decrease of 187.35 mL in blood loss (25.32%) compared to group GP ($p=0.027$). The number of blood transfusions was higher in Group GP ($p=0.078$). Thromboembolic events were not seen in this study.

Conclusion: Tranexamic acid reduced postoperative bleeding without promoting thromboembolic events.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A proposta de uso do ácido tranexâmico como estratégia de redução das perdas sanguíneas, em cirurgias de artroplastia total primária de joelho, tem sido objeto de constante estudo, por ser esse um procedimento relacionado a volumes significativos de sangramento que podem atingir 20% da volemia em pacientes que apresentam, devido às características epidemiológicas da osteoartrose/artrite de joelho, comorbidades significativas relacionadas ao sistema cardiovascular, vascular encefálico e metabólico.¹

Nesses pacientes, a perda sanguínea que conduz a um quadro de anemia perioperatória promove a elevação da morbimortalidade.² Pacientes com anemia perioperatória apresentam maior tempo de internação hospitalar associado a maior necessidade do uso dos recursos, incluindo transfusões de sangue, hemoderivados e internação no centro de terapia intensiva.³⁻⁵

As estratégias para redução de sangramento têm sido usadas para diminuir a necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados devido aos riscos que apresentam.⁴ Não só a transmissão de doenças virais e bacterianas, mas a imunomodulação relacionada à transfusão homóloga tem sido uma preocupação crescente, principalmente quando evidenciamos uma elevação na prevalência de infecções de

próteses implantadas, imunossupressão e a relação já evidenciada do surgimento de neoplasias em pacientes que receberam esse tipo de transfusão.^{4,6-8}

Neste estudo, propomos a avaliação do uso do ácido tranexâmico na redução do sangramento, na necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados e na prevalência de trombose venosa profunda pós-operatória em artroplastia total primária de joelho.

Métodos

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Pompeia e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 62 pacientes submetidos à artroplastia primária total de joelho devido à osteoartrose ou à artrite reumatoide, de junho de 2012 a maio de 2013, foram randomizados para receber ácido tranexâmico 2,5 g endovenosa (grupo AT), em dose única, ou soro fisiológico (grupo GP), cinco minutos antes da abertura do torniquete pneumático, respectivamente. Os critérios de exclusão foram a recusa do paciente em participar do estudo, alergias aos fármacos usados, alterações relacionadas à coagulação, uso de anti-inflamatórios não esteroides ou antiplaquetários sete dias antes da cirurgia, insuficiência renal ou hepática, gestação

e história prévia de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

A randomização foi feita por meio do software <http://www.randomizer.org> pela farmacêutica hospitalar, não participante do estudo e de forma confidencial. Para cada paciente de ambos os grupos foi entregue uma bolsa de solução fisiológica 0,9% de 100 mL, sem identificação, com ácido tranexâmico ou solução fisiológica. Todos os participantes do estudo foram cegos para o que continha a bolsa de soro fisiológico oferecida pela farmácia hospitalar. A técnica anestésica foi de livre escolha entre os participantes do estudo. A técnica cirúrgica foi igual para todos os pacientes. A artroplastia total de joelho foi feita com prótese cimentada sob o uso de torniquete pneumático insuflado com ar comprimido com pressão de 150 mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente. Todos os pacientes receberam profilaxia para trombose venosa profunda com heparina não fracionada na dose de 5000 UI pela via subcutânea a cada oito horas após a primeira dose aplicada antes da insuflação do torniquete pneumático e fizeram uso de meias compressivas em ambos membros inferiores nos sete dias subsequentes à cirurgia.

A perda sanguínea pós-operatória foi medida no sistema de drenagem instalado pelo cirurgião na ferida operatória e registrada nas primeiras 24 horas após a cirurgia. As dosagens de hematócrito e hemoglobina foram feitas 24 horas após a cirurgia. A necessidade de transfusão de sangue foi verificada para ambos os grupos em 24 horas após a cirurgia. Os critérios para transfusão foram estabelecidos de acordo com o protocolo usado pelo cirurgião: sangramento superior a 20% da volemia ou hemoglobina pós-operatória menor do que 8 g/dL.

A trombose venosa profunda (TVP) pós-operatória foi pesquisada por meio da anamnese e do exame físico, durante a internação do paciente, e foi feita ultrassonografia com análise de fluxo com *doppler* na região na qual estivesse a suspeita clínica de TVP. Nas consultas de revisão, 15 e 30 dias após a cirurgia, a sistemática de investigação foi repetida pelo cirurgião.

A análise estatística foi feita com *software* SPSS versão 22e.0. Os dados foram analisados com o teste *t* de Student para as variáveis quantitativas e qui-quadrado para as variáveis qualitativas.

Resultados

Analisamos os dados de 62 pacientes, 30 no grupo placebo (GP) e 32 no grupo ácido tranexâmico (GT), onde 30,64% (n=19) dos pacientes foram do sexo masculino e 69,35% (n=43) do feminino. Não houve diferenças demográficas entre os grupos estudados (tabela 1).

O hematócrito inicial (Hti) teve uma média de 40,03% ± 0,006 no grupo GT e a média do hematócrito final (Htf) foi de 31,19% ± 0,017, o que demonstra uma redução de 22,08% do hematócrito. No grupo GP, o Hti foi de 42,08% ± 0,024 e o Htf de 31,27% ± 0,010 e apresentou-se uma redução de 25,64% do hematócrito nesse grupo. O grupo GT apresentou uma queda do hematócrito 13,89% (p = 0,925) comparado com o grupo placebo.

A média da hemoglobina inicial (Hbi) no grupo GT foi de 13,36 g/dL ± 0,05. A média da hemoglobina após o

Tabela 1 Dados demográficos

	Grupo placebo n = 30	Grupo ácido tranexâmico n = 32	p
Idade (anos)	63,96 ± 4	67,87 ± 5	0,180
Sexo			
Masculino	9	10	
Feminino	21	22	
Peso (Kg)	82,96 ± 3	83,46 ± 11	0,729
ASA			
I/II	3/27	0/22	0,212

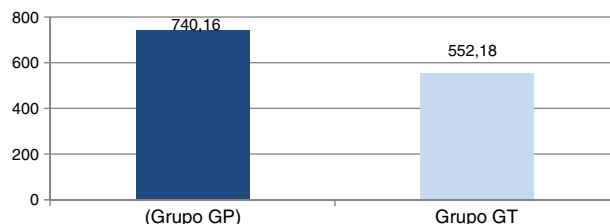


Figura 1 O gráfico mostra a diferença no volume de sangramento (mL) em 24 horas entre os grupos estudados (p = 0,027). Volume de sangramento em 24 horas (mL).

procedimento (Hbf) foi de 10,52 g/dL ± 1,342 e evidenciou uma queda de 21,26% da Hb nesse grupo após a cirurgia. No grupo GP, a Hbi foi de 13,96 g/dL ± 1 e a Hbf de 10,57 g/dL ± 0,95 e apresentou-se queda de 24,29% da hemoglobina nesse grupo. O grupo GT apresentou diminuição de 12,28% (p = 0,898) da hemoglobina comparado com o grupo GP.

O sangramento médio pós-operatório no grupo GT foi de 552,81 mL ± 107 e no grupo GP foi de 740,16 mL ± 205. O grupo GT apresentou uma diminuição média de 187,35 mL nas perdas sanguíneas (25,32%) quando comparado com o grupo GP (p = 0,027) (fig. 1).

O grupo GP necessitou do dobro de unidades de CHAD transfundidas (oito) comparado com o grupo GT (quatro) (p = 0,078).

A trombose venosa profunda não foi evidenciada em ambos os grupos estudados.

Discussão

O presente estudo mostrou uma redução no sangramento pós-operatório nos pacientes que receberam ácido tranexâmico devido aos fármacos antifibrinolíticos promoverem a diminuição da fibrinólise. O trauma cirúrgico libera o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e o sistema fibrinolítico é ativado. O t-PA é a principal enzima responsável pela conversão do plasminogênio em plasmina. A trombina também ativa a fibrinólise por meio da liberação do t-PA do endotélio vascular.⁹ O estresse cirúrgico aumenta a liberação de plasmina no sítio do dano vascular e amplifica a fibrinólise.

O ácido tranexâmico (ácido trans-4-aminomethyl cyclohexano carboxílico), o qual é um inibidor sintético da fibrinólise, atua por meio da inibição competitiva da ativação do plasminogênio em plasmina,^{10,11} o que resulta em um retardo da fibrinólise devido à não formação de plasmina, não ocorre a ligação ao fibrinogênio ou aos monômeros de

fibrina e resulta em uma estabilização do coágulo.⁴ A escolha desse fármaco para o estudo foi embasada no seu perfil de segurança e na sua eficácia relatada na literatura.

Dentre as estratégias de redução do sangramento perioperatório em artroplastias de joelho está o uso do torniquete pneumático durante o transoperatório.¹² No entanto, esse torniquete diminui a perda sanguínea intraoperatória, mas ao ser desinflado o que se observa é um aumento no sangramento explicado pela hiperfibrinólise decorrente da liberação de plasmina do leito cirúrgico.^{13,14}

Vários autores estudaram o ácido tranexâmico para estabelecer seu efeito na redução do sangramento e na necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados na artroplastia total primária de joelho. No entanto, não houve um consenso em relação à dose e ao momento de administrar o fármaco em estudo.¹⁵⁻¹⁷

Orpen et al. evidenciaram uma significativa redução da perda sanguínea na ordem de 43,5% ($p=0,006$), no pós-operatório imediato, no grupo em que foram administrados $15\text{ mg}^{-1}\text{ Kg}^{-1}$ de ácido tranexâmico endovenoso no momento da colocação da prótese cimentada de joelho, comparado com o grupo que recebeu solução fisiológica no mesmo momento. No seu estudo não houve relatos de trombose venosa profunda em ambos os grupos.¹²

Em um estudo feito com pacientes com fratura de quadril, o ácido tranexâmico reduziu a necessidade de transfusão de sangue ao ser administrado na dose de $15\text{ mg}^{-1}\text{ Kg}^{-1}$ endovenosa no momento da incisão da pele e repetido três horas depois, total de $30\text{ mg}^{-1}\text{ Kg}^{-1}$ pela via endovenosa.¹⁸

Estudando a eficácia dos antifibrinolíticos, Camarasa usou o ácido tranexâmico na dose de $10\text{ mg}^{-1}\text{ Kg}^{-1}$ endovenosa, antes de desinsuflar o torniquete pneumático, repetiu três horas após na mesma dose endovenosa e demonstrou a diminuição da perda sanguínea em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho.¹⁹

Recente revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados concluiu que o uso do ácido tranexâmico como estratégia de redução do sangramento diminuiu a necessidade de transfusões sanguíneas em no mínimo 50% e suas complicações, ao indicar que tal fármaco reduz as perdas sanguíneas em no mínimo 300 mL, achados esses semelhantes ao encontrado pelos autores.²⁰

No presente estudo, usamos o ácido tranexâmico em dose igual para todos os pacientes (2,5 g), o que resultou em uma média de $30\text{ mg}^{-1}\text{ Kg}^{-1}$ administrados cinco minutos antes da abertura do torniquete pneumático em infusão rápida. Estudo sobre a redução de sangramento em cirurgias em que ocorre a ativação da fibrinólise preconizou a administração de doses entre 2–7 g de ácido tranexâmico.²¹

Quanto aos níveis de hematócrito e hemoglobina, no presente estudo, embora tenha ocorrido uma queda maior da Hb no grupo GT, essa queda não foi suficiente para necessitar transfusão de sangue de acordo com o protocolo adotado pelo cirurgião. No protocolo cirúrgico, os pacientes que apresentassem Hb inferior a 8 g/dL ou perda sanguínea superior a 20% da volemia, no pós-operatório, seriam submetidos à transfusão de sangue.

Essa conduta vem de encontro à literatura quando se pretende diminuir a exposição dos pacientes à transfusão homóloga de sangue. Ao usar um protocolo simples, semelhante ao proposto pelo cirurgião no presente estudo,

Ballantyne et al. mostraram uma redução de 31% nas transfusões de sangue quando adotou como critério de transfusão uma Hb de 8,5 g/dL comparada com uma Hb de 11 g/dL.²²

Nesse mesmo propósito, Zadzilka et al. recomendam, como estratégia de redução de transfusão de sangue e hemoderivados o estabelecimento pré-operatório de um nível de Hb a ser tolerado para que se proceda à transfusão.²³

No presente estudo, a necessidade de unidades de sangue transfundidas foi o dobro no grupo GP. No entanto, não podemos afirmar uma relação com o uso ou não do ácido tranexâmico, devido ao resultado não mostrar significância estatística.

Estudos relatam a possibilidade do aumento dos eventos tromboembólicos relacionados ao uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de médio e grande porte. Esse aumento está fundamentado nos efeitos antifibrinolíticos de fármacos associados ao repouso prolongado no leito e a atividade protrombótica da resposta inflamatória ao trauma cirúrgico. No entanto, no presente estudo, no qual foi usada a profilaxia farmacológica (heparina não fracionada 5000 UI subcutânea a cada oito horas) associada ao uso de meias compressivas por sete dias no período perioperatório, não houve evidências de eventos tromboembólicos nos pacientes estudados, de ambos os grupos.

Estudo que verificou a eficácia e segurança de doses progressivas de ácido tranexâmico (1000 mg, 2000 mg e 3000 mg) endovenoso em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho não evidenciou eventos tromboembólicos nos grupos estudados.²⁴

Vários estudos falharam em demonstrar uma associação entre o uso de ácido tranexâmico e a ocorrência de eventos tromboembólicos.^{9,13} A provável explicação para esses achados reside no fato de o ácido tranexâmico não afetar a atividade fibrinolítica nas paredes das veias e não promover atividade protrombótica nos grupos estudados.¹³

Neste estudo concluímos que o uso do ácido tranexâmico diminuiu o sangramento pós-operatório, em artroplastia total primária de joelho, com a ausência de eventos tromboembólicos. No entanto, necessita-se de estudos posteriores para verificar sua repercussão na necessidade de transfusão de sangue e hemoderivados.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Serviço de Farmácia do Hospital Pompeia pelo preparo e pela randomização dos fármacos usados neste trabalho.

Referências

1. Michel JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:152–62.
2. Carlson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA.* 1998;279:199–205.

3. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014;113:416–23.
4. Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *The Knee.* 2003;10:375–7.
5. Kotzé A, Carter LA, Scally AJ. Effect of patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip and knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth.* 2012;108:943–52.
6. Snyder GL, Grinberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105:106–15.
7. Wheatley T, Veitch PS. Effect of blood transfusion on postoperative immunocompetence. *Br J Anaesth.* 1997;78:489–92.
8. Garneti N, Field J. Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid. *J Arth.* 2004;19:488–92.
9. Jansen J, Andreica S, Claeys M, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1999;83:596–601.
10. MacGillivray RG, Tarabichi SB. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty – A prospective, randomized double blind study. *J Arth.* 2011;26:24–8.
11. McConnel JS, Shewale S, Munro NA, et al. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray. *The Knee.* 2012;19:295–8.
12. Orpen NM, Little C, Walker G, et al. Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of 29 patients. *The Knee.* 2006;13:106–10.
13. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb Res.* 1997;85:195–206.
14. Tarwala R, Dorr LD, Gilbert PK, et al. Tourniquet use during cementation only during total knee arthroplasty: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:169–74.
15. 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;469:2874–80.
16. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:2605–12.
17. Gandhi R, Evans HMK, Mahomed SR, et al. Tranexamic acid and reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Research Notes.* 2013;6:184, doi:<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/184>.
18. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2010;104:23–30.
19. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acid in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2006;96:576–82.
20. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123:687–96.
21. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med.* 2007;356:2301–11.
22. Ballantyne A, Walmstey P, Brenkel I. Reduction of blood transfusion rates in unilateral total knee arthroplasty by the introduction of a simple blood transfusion protocol. *The Knee.* 2003;10:379–84.
23. Zadzilka JD, Stulberg BN. Blood conservation in total knee arthroplasty: hedging your bets. *Semin Arthro.* 2011;22:150–2.
24. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014;349:g4829, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4829>.