

ESTUDOS CLÍNICOS

Eficácia de diferentes doses e esquemas de administração de ácido tranexâmico em cirurgias ortopédicas de grande porte: estudo randomizado



Ravi Saravanan, Rajagopalan Venkatraman *, Krishnamoorthy Karthik e Anand Pushparani

SRM Medical College Hospital and Research Centre, Department of Anaesthesia, Tamilnadu, India

Recebido em 26 de junho de 2019; aceito em 20 de março de 2020
Disponível na Internet em 8 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Perda sanguínea;
Transfusão de sangue;
Dosagem;
Posologia;
Ácido tranexâmico

Resumo

Justificativa: O ácido tranexâmico foi avaliado em quatro esquemas com diferentes posologias, comparando-se a eficácia de cada esquema quanto a redução na perda sanguínea perioperatória, necessidade de transfusão sanguínea e ocorrência de Trombose Venosa Profunda (TVP).

Método: Duzentos pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de grande porte foram divididos em cinco grupos de 40 pacientes de acordo com o esquema de administração de ácido tranexâmico: grupo placebo, grupo baixa dose (bolus de 10 mg.kg⁻¹, grupo baixa dose e manutenção (bolus de 10 mg.kg⁻¹ + manutenção de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹), grupo alta dose (bolus de 30 mg.kg⁻¹), e grupo alta dose e manutenção (bolus de 30 mg.kg⁻¹ + manutenção de 3 mg.kg⁻¹.h⁻¹). A perda sanguínea cirúrgica foi medida no intraoperatório. Além disso, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, foi medido o volume de sangue coletado no dreno. Era realizada transfusão de sangue se o valor do hematócrito fosse inferior a 25%. Foi realizada avaliação quanto à ocorrência de TVP no pós-operatório.

Resultados: A perda sanguínea intraoperatória foi de 440 ± 207,54 mL no grupo placebo, 412,5 ± 208,21 mL no grupo baixa dose, 290 ± 149,6 mL no grupo baixa dose e manutenção, 332,5 ± 162,33 mL no grupo alta dose, e 240,7 ± 88,15 mL no grupo alta dose e manutenção ($p < 0,001$). A redução na perda sanguínea pós-operatória pelo dreno nas primeiras 24 horas foi de 80 ± 44,44 mL no grupo placebo; 89,88 ± 44,87 mL no grupo baixa dose, 56,7 ± 29,12 mL no grupo baixa dose e dose de manutenção, 77,9 ± 35,74 mL no grupo alta dose e 46,7 ± 19,9 mL no grupo alta dose e manutenção ($p < 0,001$). TVP não foi observada em nenhum paciente.

Conclusão: O ácido tranexâmico administrado em baixa dose combinado à manutenção foi mais eficaz em reduzir a perda sanguínea cirúrgica e a necessidade de transfusão de sangue.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 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/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: drvenkat94@gmail.com (R. Venkatraman).

KEYWORDS

Blood loss;
Blood transfusion;
Dosage;
Timing;
Tranexamic acid

Efficacy of different doses and timing of tranexamic acid in major orthopedic surgeries: a randomized trial

Abstract

Background: Tranexamic acid was studied in four different dosage regimens and their efficacy was compared for perioperative blood loss reduction, blood transfusion requirements and deep vein thrombosis (DVT) complication.

Methods: Two hundred patients undergoing major orthopedic procedures were divided into five groups containing 40 each: placebo, low dose (bolus 10 mg.kg^{-1}), low dose + maintenance (bolus 10 mg.kg^{-1} + maintenance $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$), high dose (bolus 30 mg.kg^{-1}) and high dose + maintenance (bolus 30 mg.kg^{-1} + maintenance $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$). Surgical blood loss was measured intraoperatively and drains collection in the first 24 hours postoperative period. Blood transfusion was done when hematocrit falls less than 25%. DVT screening was done in the postoperative period.

Results: The intraoperative blood loss was $440 \pm 207.54 \text{ mL}$ in the placebo group, $412.5 \pm 208.21 \text{ mL}$ in the low dose group, $290 \pm 149.6 \text{ mL}$ in the low dose plus maintenance group, $332.5 \pm 162.33 \text{ mL}$ in the high dose group and $240.7 \pm 88.15 \text{ mL}$ in the high dose maintenance group ($p < 0.001$). The reduction in postoperative blood loss in the drain for the first 24 hours was $80 \pm 44.44 \text{ mL}$ in the placebo group, $89.88 \pm 44.87 \text{ mL}$ in the low dose group, $56.7 \pm 29.12 \text{ mL}$ in the low dose plus maintenance group, $77.9 \pm 35.74 \text{ mL}$ in the high dose group and $46.7 \pm 19.9 \text{ mL}$ in the high dose maintenance group ($p < 0.001$). DVT was not encountered in any patient.

Conclusion: Tranexamic acid was most effective in reducing surgical blood loss and blood transfusion requirements in a low dose + maintenance group.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 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

As cirurgias ortopédicas de grande porte, como instrumentação da coluna vertebral, Artroplastia Total de Quadril (ATQ) e fixação interna de fratura de fêmur estão associadas à perda sanguínea grave e podem exigir transfusão sanguínea. Os custos e riscos da transfusão sanguínea, juntamente com a dificuldade na obtenção de sangue e hemoderivados, impulsionaram a pesquisa no desenvolvimento de estratégias de preservação de sangue.¹ Evidenciou-se a efetividade do ácido tranexâmico na redução da perda de sangue durante cirurgias ortopédicas de grande porte.² O Ácido Tranexâmico (AT) é um análogo da lisina que inibe a ativação da plasmina, inibindo, desta maneira, a fibrinólise do tecido com consequente estabilização do coágulo. Demonstrou-se que o ácido tranexâmico reduz um terço da perda de sangue nos procedimentos ortopédicos de grande porte e diminui a incidência de transfusão de sangue.³

A dosagem de ácido tranexâmico varia de 10 a 135 mg.kg^{-1} e o esquema de administração varia de bolus único a infusões múltiplas durante período de até três dias.⁴ O ácido tranexâmico tem sido empregado com sucesso em cirurgias cardíacas, hepáticas, ginecológicas e ortopédicas.⁵ Embora a eficácia do ácido tranexâmico na redução da perda sanguínea tenha sido demonstrada em numerosos estudos, ainda não há consenso sobre a dosagem e o esquema de administração. Os agentes anti-fibrinolíticos, como a aprotinina, associam-se à incidência aumentada de complicações

trombóticas, como trombose cerebral, infarto do miocárdio e disfunção renal.

O objetivo principal do presente estudo foi comparar o efeito de quatro esquemas diferentes de administração de ácido tranexâmico na redução da perda sanguínea intraoperatória e nas primeiras 24 horas pós-operatórias. O objetivo secundário foi comparar a necessidade de transfusão sanguínea e a incidência de Trombose Venosa Profunda (TVP).

Pacientes e método

Este estudo clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado em hospital-escola terciário associado a uma faculdade de medicina após obter a aprovação do comitê de ética institucional e consentimento informado por escrito de todos os pacientes. O estudo foi registrado no *Clinical Trials Registry-Índia* (CTRI n° 2018/01/011156). Incluímos 200 pacientes consecutivos submetidos à cirurgia de grande porte de quadril, coluna e fêmur, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, classe ASA I e II. Excluímos do estudo pacientes a serem submetidos a cirurgias de revisão, alérgicos ao ácido tranexâmico ou heparina, pacientes com provas de coagulação alteradas, anemia com nível de Hemoglobina (Hb) $< 10 \text{ gm.}\%$, disfunção renal, disfunção hepática, gestantes, lactantes, e com antecedentes pessoais de trombose venosa profunda ou de complicações trombóticas.

Foram selecionados pacientes submetidos à instrumentação da coluna, ATQ e cirurgia para fixação

de fratura de fêmur. Cada tipo de cirurgia foi realizado por um mesmo cirurgião com experiência naquele tipo de cirurgia. A randomização empregou números aleatórios gerados por computador. As preparações medicamentosas para doses em bolus e de manutenção foram realizadas por um anestesiológico fora da sala de cirurgia empregando seringas de 50 mL de aspecto idêntico. A dose de ácido tranexâmico foi diluída em 50 mL de solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% isotônica (SF) de acordo com o grupo randomizado, e foi preparada separadamente, tanto para o bolus, como para a infusão de manutenção. No grupo placebo, as seringas de 50 mL continham apenas SF e o procedimento cego foi assegurado pelo processo de preparação das seringas de 50 mL de aspecto idêntico usadas na injeção em bolus e na infusão de manutenção. Um segundo anestesiológico, cego ao grupo envolvido, administrou a solução preparada separadamente para a injeção em bolus e para a infusão de manutenção e monitorou o paciente. A anestesia geral foi padronizada para todos os pacientes, e houve prescrição de analgesia controlada pelo paciente com morfina para analgesia pós-operatória. De acordo com as doses de ácido tranexâmico a serem administradas, os pacientes foram divididos aleatoriamente em cinco grupos:

Grupo B (Baixa Dose)-Ácido tranexâmico em dose bolus de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ antes da incisão na pele + infusão de SF 0,9% até o final da cirurgia.

Grupo BM (Baixa dose no bolus e Manutenção)-Ácido tranexâmico em dose bolus de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + infusão de $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia.

Grupo A (Alta dose) – Ácido tranexâmico em dose bolus de $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ antes da incisão na pele + infusão de SF 0,9% até o final da cirurgia.

Grupo AM (Alta dose no bolus e Manutenção)-Ácido tranexâmico em dose bolus de $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ antes da incisão na pele + infusão de $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia.

Grupo P (Placebo)-SF antes da incisão na pele + infusão de SF até o final da cirurgia.

A perda sanguínea intraoperatória foi calculada por meio da pesagem das compressas e gazes cirúrgicas e da medida do volume de sangue coletado nos drenos. O hematócrito foi medido no intraoperatório em intervalos de uma hora, e transfusão sanguínea era iniciada quando o valor do hematócrito ficava abaixo de 25%. Durante as primeiras 24 horas pós-operatórias foi medida a quantidade de sangue coletada no dreno. A quantidade de perda de sangue foi comparada entre os grupos. A necessidade de transfusão sanguínea e o número de unidades de concentrado de hemácias utilizado no intraoperatório e nas primeiras 24 horas pós-operatórias foram registrados e comparados entre os grupos.

Iniciava-se administração de heparina de baixo peso molecular para profilaxia de TVP 24 horas após a cirurgia. Sinais clínicos de TVP eram pesquisados diariamente até a alta hospitalar dos pacientes. O exame com Doppler era realizado nos casos com suspeita clínica de TVP. Os pacientes tiveram acompanhamento semanal por telefone, que se estendeu por 6 semanas, com o objetivo de identificar complicações trombóticas como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia coronariana ou acidente vascular cerebral.

A estimativa do tamanho da amostra foi realizada com base em estudo anterior de Maniar et al.⁵ Para identificar uma diferença média de 250 mL de perda sanguínea intraoperatória entre os grupos, com desvio padrão de 50 mL, poder de 80% e erro alfa de 0,05%, foi calculada a necessidade de no mínimo 36 pacientes em cada grupo. Por isso, decidimos incluir 40 pacientes em cada grupo para compensar perdas de participantes durante o estudo. Os dados foram registrados em planilha MS-Excel (2010) e analisados usando o pacote estatístico para ciências sociais versão 20. A estatística descritiva, incluindo proporções, medidas de dispersão e medidas de tendência central foi usada para descrever os dados. Os parâmetros demográficos e os valores de hemoglobina foram analisados pelo teste de análise de variância unidirecional (ANOVA). Dados categóricos, como sexo, foram analisados pelo teste do qui-quadrado. A comparação entre os grupos com relação à perda sanguínea intra e pós-operatória e necessidades médias de transfusão foi realizada pelo teste de análise de variância unidirecional (ANOVA). Se fosse encontrada diferença significativa entre os grupos, as diferenças entre pares eram examinadas pelo teste de Scheffe. Um valor de p de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo, e $< 0,001$ altamente significativo.

Resultados

Foram recrutados 222 pacientes para o estudo. A [figura 1](#) mostra o diagrama de fluxo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), representando a passagem dos participantes pelo estudo ([fig. 1](#)). Não houve diferenças nos parâmetros demográficos, como idade, sexo e peso, assim como na duração da cirurgia. Não houve diferença entre os grupos quanto à taxa de hemoglobina no pré-operatório e no quarto dia de pós-operatório. A [tabela 1](#) resume os resultados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao tipo de cirurgia ([tabela 2](#)). Todos os dados obtidos apresentaram distribuição normal sem assimetria.

A perda sanguínea intraoperatória foi de $440 \pm 207,54 \text{ mL}$ no grupo placebo (P), $412,5 \pm 208,21 \text{ mL}$ no grupo baixa dose (B), $290 \pm 149,6 \text{ mL}$ no grupo baixa dose e manutenção (BM), $332,5 \pm 162,33 \text{ mL}$ no grupo alta dose (A), e $240,7 \pm 88,15 \text{ mL}$ no grupo alta dose e manutenção (AM). O valor de $p < 0,001$ de alta significância estatística. A perda sanguínea intraoperatória foi significativamente menor no grupo BM ($p \leq 0,001$), no grupo A ($p = 0,011$) e no grupo AM ($p \leq 0,001$), quando comparada à do grupo placebo. Não houve diferença entre o grupo placebo e baixa dose ($p = 0,555$). A perda também foi menor no grupo BM, com uso de infusão de manutenção, em comparação com os grupos B ($p = 0,034$) e A ($p = 0,227$), em que a infusão de manutenção não foi usada. Os pacientes do grupo AM também apresentaram valor de p menos significativo que o grupo B ($p \leq 0,001$) e o grupo A ($p = 0,023$). Não houve diferença entre dose baixa e alta administradas em bolus ($p = 0,059$). Houve diferença significativa na perda sanguínea quando a infusão de manutenção foi usada em alta dose quando comparada ao grupo só alta dose ($p = 0,002$). Também não houve diferença entre os grupos BM e AM ($p = 0,076$), indicando que baixa dose de ácido tranexâmico associada à infusão de manutenção é o esquema ideal para

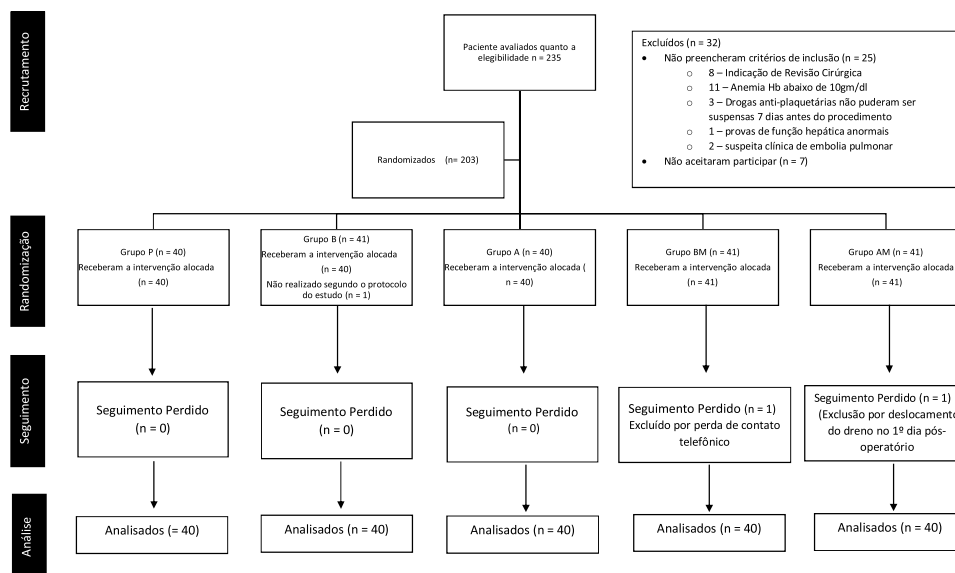


Figura 1 Fluxo dos pacientes segundo o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

Tabela 1 Parâmetros demográficos e Concentração de Hemoglobina

	Grupo P	Grupo B	Grupo BM	Grupo A	Grupo AM	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	51,15 (15,4)	53,7 (16,72)	52,8 (15,9)	53,32 (19,99)	51 (15,4)	0,927 ^a
Peso (kg)	58,8 (2,5)	57,3 (5,84)	59,25 (6)	57,7 (9,9)	59,6 (5,6)	0,441 ^a
Sexo (M/F)	25/15	26/14	22/18	20/20	21/19	0,603 ^a
Duração da cirurgia (minutos)	151,25 (55,15)	148,25 (53,91)	135,8 (44,7)	161,6 (49,6)	139,7 (34,3)	0,136 ^a
Hemoglobina pré-operatória (g.dL ⁻¹)	11,19 (1,12)	11,6 (1,26)	11,7 (1,1)	11,52 (1,1)	11,4 (0,89)	0,267 ^a
Hemoglobina 4 ^o dia pós-operatória (g.dL ⁻¹)	10,59 (0,989)	10,86 (1,20)	10,84 (1,15)	10,7 (1,03)	10,4 (1,75)	0,453 ^a

^a *p* não significativa.

Valores descritos como média (desvio padrão). Teste Qui-quadrado usado para sexo e ANOVA para os demais parâmetros.

Tabela 2 Tipo de cirurgia

Tipo de cirurgia	Grupo P	Grupo B	Grupo B + M	Grupo A	Grupo A + M	Valor de <i>p</i>
Instrumentação de coluna	18 (45%)	16 (40%)	19 (47,5%)	22 (55%)	20 (50%)	
Artroplastia total de quadril	9 (22,5%)	10 (25%)	7 (17,5%)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	0,999 ^a
Fixação de fratura de fêmur	13 (32,5%)	14 (35%)	17 (42,5%)	11 (27,5%)	11 (27,5%)	

^a *p* não significativa.

Valores descritos como número de pacientes (porcentagem de pacientes).

Tabela 3 Perda sanguínea intraoperatória. Comparação entre grupos

	Grupo P	Grupo B	Grupo BM	Grupo A	Grupo AM	Valor de <i>p</i>
Média (DP) mL	440 (207,54)	412,5 (208,21)	290 (149,6)	332,5 (162,33)	240,7 (88,15)	<0,001 ^a
Valor de <i>p</i> (Comparação entre grupos)						
Grupo B	0,556 ^b					
Grupo BM	<0,001 ^a	0,003 ^a				
Grupo A	0,0118 ^a	0,059 ^b	0,227 ^b			
Grupo AM	<0,001 ^a	<0,001 ^a	0,076 ^b	0,002 ^a		

^a Valor de *p* significativa.

^b Valor de *p* não significativa.

Valores descritos como média (desvio padrão).

ANOVA para comparação entre Grupos; Teste de Scheffe para comparação pareada.

Tabela 4 Perda sanguínea coletada no dreno em 24 horas

	Grupo P	Grupo B	Grupo BM	Grupo A	Grupo AM	Valor de <i>p</i>
Média (DP) mL	80 (44,44)	89,88 (44,87)	56,7 (29,12)	77,9 (35,74)	46,7 (19,9)	0,001 ^a
Valor de <i>p</i> (Comparação entre grupos)						
Grupo B	0,325 ^b					
Grupo BM	0,006 ^a	<0,001 ^a				
Grupo A	0,816 ^b	0,19 ^b	0,004 ^a			
Grupo AM	<0,001 ^a	<0,001 ^a	0,076 ^b	<0,001 ^a		

^a Valor de *p* significativo.

^b Valor de *p* não significativo.

Valores descritos como média (desvio padrão).

ANOVA para comparação entre Grupos; Teste de Scheffe para comparação pareada.

Tabela 5 Necessidade média de transfusão sanguínea

	Grupo P	Grupo B	Grupo BM	Grupo A	Grupo AM	Valor de <i>p</i>
Média (DP) unidades de CH	31 (77,5%)	27 (67,5%)	9 (22,5%)	17 (42,5%)	9 (22,5%)	0,001 ^a
Valor de <i>p</i> (Comparação entre grupos)						
Grupo B	0,62 ^b					
Grupo BM	0,001 ^b	0,021 ^a				
Grupo A	0,06 ^b	0,62 ^b	3,13 ^b			
Grupo AM	0,001 ^a	0,02 ^a	4,51 ^b	0,92 ^b		

^a Valor de *p* significativo.

^b Valor de *p* não significativo.

Valores descritos como número de unidades de Concentrado de Hemácias transfundidos (porcentagem de pacientes).

ANOVA para comparação entre Grupos; Teste de Scheffe para comparação pareada.

reduzir a perda sanguínea intraoperatória. Os resultados são apresentados na [tabela 3](#).

A redução na perda pós-operatória de sangue no dreno nas primeiras 24 horas foi de $80 \pm 44,44$ mL no grupo placebo; $89,88 \pm 44,87$ mL no grupo B, $56,7 \pm 29,12$ mL no grupo BM; $77,9 \pm 35,74$ mL no grupo A; e $46,7 \pm 19,9$ mL no grupo AM. O valor de *p* foi $< 0,001$, de alta significância estatística. A perda sanguínea pós-operatória nos drenos foi significativa nos grupos BM ($p = 0,006$) e AM ($p \leq 0,001$) em relação ao grupo placebo. Não houve diferença nos grupos B ($p = 0,325$) e A ($p = 0,826$) em comparação ao grupo placebo. A perda sanguínea pós-operatória foi significativamente menor nos grupos BM ($p \leq 0,001$) e AM ($p \leq 0,001$) do que no grupo B. Não houve redução significativa na perda sanguínea nos grupos BM e AM ($p = 0,076$). A perda sanguínea foi significativamente menor nos grupos BM ($p = 0,004$) e AM ($p \leq 0,001$) do que no grupo A. Os resultados são apresentados na [tabela 4](#).

A necessidade média de transfusão foi descrita pelo número de unidades de concentrado de hemácias transfundidos. No grupo placebo foram transfundidas 31 unidades, 27 unidades no grupo B, 17 unidades no grupo A, nove unidades no grupo BM e nove unidades no grupo AM. A necessidade de transfusão foi significativamente menor nos grupos BM ($p \leq 0,001$) e AM ($p \leq 0,001$) do que no grupo placebo. Não houve diferença entre grupos B ($p = 0,62$) e A ($p = 0,06$) em relação ao grupo placebo. Comparado ao grupo B, não houve diferença com o grupo A ($p = 0,62$), mas houve redução estatisticamente significativa nos grupos BM ($p = 0,021$) e AM ($p = 0,02$). Não houve diferença entre os grupos BM e A ($p = 3,13$), grupos AM e A ($p \leq 0,001$), grupos BM e AM

($p = 0,92$). Os resultados são apresentados na [tabela 5](#). Não houve relato de caso de TVP ou qualquer complicação trombótica durante o estudo.

Discussão

O ácido tranexâmico é um análogo sintético do aminoácido lisina (ácido 4-aminoetilciclohexano carboxílico) e exerce seus efeitos antifibrinolíticos bloqueando os locais de ligação da lisina no plasminogênio, impedindo sua conversão em plasmina.^{6,7} O uso do ácido tranexâmico em cirurgias ortopédicas é interessante devido à sua capacidade de penetrar nos espaços articulares.⁸ O ácido tranexâmico também tem sido utilizado em neurocirurgia, cirurgias cardiovasculares e maxilofaciais.⁹⁻¹² Embora vários estudos tenham sido publicados sobre o uso do ácido tranexâmico em cirurgia para fraturas de quadril, próteses e coluna, o esquema de dosagem ideal não foi descrito.¹³⁻¹⁵ Realizamos este estudo randomizado duplo-cego para comparar os efeitos da administração de placebo com ácido tranexâmico administrado em quatro esquemas (somente bolus em baixa dose, bolus em baixa dose associada a manutenção, somente bolus em alta dose e bolus de alta dose associada a manutenção). Avaliamos a redução na perda sanguínea intraoperatória e na perda pelos drenos no pós-operatório e a necessidade de transfusão sanguínea.

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à hemoglobina pré-operatória e hemoglobina no quarto dia pós-operatório. Isso sugere uso de hemoderivados idêntico em todos os grupos. A perda de sangue no

intraoperatório e pelos drenos nas 24 horas pós-operatórias foi significativamente menor nos dois grupos em que foram utilizadas infusões de manutenção. Não houve redução significativa na perda de sangue quando doses mais altas foram usadas, indicando que doses mais altas eram desnecessárias. McHugh et al. compararam dois esquemas de administração de ácido tranexâmico em Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM). No primeiro, a dose administrada de ácido tranexâmico foi baixa (15 mg.kg^{-1} de dose inicial seguida de infusão de $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia, combinada com 1 mg.kg^{-1} de dose inicial no circuito da circulação extracorpórea), e no segundo esquema foi empregada dose alta de ácido tranexâmico (30 mg.kg^{-1} de dose seguida por infusão de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia, combinada com 2 mg.kg^{-1} de dose inicial no circuito da circulação extracorpórea).⁶ Os autores concluíram que o protocolo de baixa dose de ácido tranexâmico é tão eficaz quanto o protocolo de alta dose, visando a anti-fibrinólise em pacientes submetidos à CRM primária.

Aytuluk et al. estudaram a efetividade do ácido tranexâmico em doses mais baixas e infusão em pacientes submetidos à Artroplastia Total do Joelho (ATJ). Eles concluíram que uma dose total de 10 mg.kg^{-1} de infusão intravenosa de ácido tranexâmico iniciada 15 minutos antes da cirurgia até o fechamento da ferida pode diminuir significativamente a perda total de sangue, e que o esquema de infusão intraoperatória é mais eficaz do que o esquema com dose dividida.³ Maniar et al. estudaram diferentes dosagens, horários e modos de administração para definir o esquema de ácido tranexâmico mais eficaz na obtenção de redução máxima da perda de sangue na ATJ. Eles observaram que o ácido tranexâmico era mais eficaz quando administrado no pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório, tanto na redução da perda sanguínea através do dreno quanto na perda total de sangue.⁵

Thippampall et al. concluíram que bolus de ácido tranexâmico (10 mg.kg^{-1}) seguido de infusão ($1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) é mais útil do que dose única na diminuição da perda sanguínea perioperatória em pacientes submetidos a cirurgias de quadril. O esquema reduz a transfusão de hemoderivados sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos.⁸ Zufferey et al. estudaram se a combinação de infusão intravenosa à dose em bolus seria mais eficaz na redução da perda sanguínea na artroplastia primária de quadril, e concluíram que a administração complementar de ácido tranexâmico perioperatória não alcançou nenhuma redução adicional na perda sanguínea.³

A necessidade média de transfusão também foi menor nos grupos baixa dose e manutenção e alta dose e manutenção, sem diferença entre eles. O principal risco associado ao uso de ácido tranexâmico é a alta incidência de complicações trombóticas. Todos os pacientes foram acompanhados por seis semanas por entrevista telefônica. Não foram relatadas complicações em nenhum dos casos. Ker et al. realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise cumulativa sobre o efeito do ácido tranexâmico no sangramento cirúrgico. Eles incluíram 129 estudos realizados entre 1972 e 2011, totalizando 10,488 pacientes. As razões de risco para diferentes complicações trombóticas relatadas com o uso de ácido tranexâmico foram as seguintes: infarto do miocárdio – 0,68; acidente vascular cerebral – 1,14; trombose venosa

profunda – 0,86 e embolia pulmonar – 0,61. Os autores concluíram que o efeito do ácido tranexâmico nos eventos tromboembólicos e na mortalidade permanece incerto, o que sugere nenhum risco direto documentado. É indispensável que os pacientes estejam cientes dessas evidências para que possam fazer uma escolha informada.

A primeira limitação do estudo foi a precisão na estimativa da perda de sangue. A perda sanguínea foi estimada medindo-se o peso de gazes e compressas, o volume coletado no reservatório do aspirador do campo cirúrgico e através da avaliação clínica do campo cirúrgico. Ainda que o método forneça uma estimativa boa, pode não ser preciso. No entanto, a transfusão de sangue não foi realizada com base na estimativa de perda de sangue, mas pelo resultado do hematócrito de hora em hora. A medida do hematócrito também pode ter sido afetada pela hemodiluição, dependendo do volume de cristaloides administrados, o que não foi padronizado. A segunda limitação foi a inclusão de três diferentes tipos de procedimentos ortopédicos de grande porte que se associam a diferentes perdas sanguíneas, e os procedimentos foram realizados por três cirurgiões diferentes. Como queríamos que os benefícios do ácido tranexâmico fossem utilizados para todos os pacientes, incluímos todos os procedimentos ortopédicos de grande porte em nosso hospital. Também garantimos que toda a instrumentação da coluna fosse realizada por um primeiro cirurgião, a ATQ por um segundo cirurgião e a fixação interna de fratura do fêmur fosse realizada por um terceiro cirurgião. Não houve diferença estatística nos tipos de cirurgia entre os grupos. Não incluímos a ATJ, pois o uso de torniquetes em apenas alguns pacientes de um grupo criaria um viés no estudo. A terceira limitação refere-se à ausência de avaliação custo-benefício em nosso estudo. Quanto à quarta limitação, nós acompanhamos os pacientes por apenas seis semanas. O acompanhamento no longo prazo não pôde ser realizado devido a dificuldades práticas.

Para concluir, o ácido tranexâmico foi eficaz na redução da perda sanguínea perioperatória e na necessidade de transfusão sanguínea em cirurgias ortopédicas de grande porte. A redução foi significativa quando a infusão de manutenção foi usada juntamente com dose em bolus. Não houve benefício adicional quando doses mais altas foram usadas. Portanto, recomendamos dose de ácido tranexâmico em bolus de 10 mg.kg^{-1} com infusão de manutenção de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ até o final da cirurgia. Complicações trombóticas não foram observadas em nosso estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Irisson E, Hémon Y, Pauly V, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98:477–83.
2. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.
3. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Chapelle C, et al., investigators of the PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO)

- Study. Intravenous tranexamic acid bolus plus infusion is not more effective than a single bolus in primary hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;127:413–22.
4. Aytuluk HG, Yaka HO. Tranexamic acid is effective in lower doses with infusion in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019;53:81–5.
 5. Maniar RN, Kumar G, Nayak RM. 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.
 6. McHugh SM, Kolarczyk L, Lang RS, et al. A comparison of high-dose and low-dose tranexamic acid antifibrinolytic protocols for primary coronary artery bypass surgery. *Indian J Anaesth*. 2016;60:94–101.
 7. Zimmerman LH. Causes and consequences of critical bleeding and mechanisms of blood coagulation. *Pharmacotherapy*. 2007;27:45–56.
 8. Thippampall AK, Gurajala I, Gopinath R. The effect of different dose regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during hip surgery. *Indian J Anaesth*. 2017;61:235–9.
 9. Goobie SM, Meier PM, Pereira LM, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostomosis surgery: A double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2011;114:862–71.
 10. Thiagarajamurthy S, Levine A, Dunning J. Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:489–94.
 11. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, et al. Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:25.
 12. Choi WS, Irwin MG, Samman N. The effect of tranexamic acid on blood loss during orthognathic surgery: A randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:125–33.
 13. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31:529–37.
 14. Gill JB, Chin Y, Levin A, et al. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:2399–407.
 15. Huang F, Wu D, Ma G, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopaedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2014;186:318–27.