



Comparação da perda sanguínea com a utilização do ácido tranexâmico endovenoso e intra-articular *versus* intra-articular isolado em artroplastia primária de joelho*

Comparison of Blood Loss with the Use of Intravenous Plus Intraarticular Tranexamic Acid versus Isolated Intraarticular in Primary Knee Arthroplasty

Elemar da Silva Resch¹ Leandro Silvestro Lemos² José Salvador Pantoja dos Santos³
João Fernando Argento Pozzi³ Ewerton Renato Konkevicz³

¹ Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Endereço para correspondência Elemar da Silva Resch, MD, Rua Um, 227, Santa Maria, RS, 97110755, Brasil (e-mail: elemarsr@gmail.com).

² Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Clínica Millenarium Multi Especialidades, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Serviço P&K de Cirurgia do Joelho, Porto Alegre, RS, Brasil

Rev Bras Ortop 2023;58(2):320–325.

Resumo

Objetivo O objetivo desse trabalho é comparar a perda sanguínea durante a artroplastia primária de joelho, com a utilização do ácido tranexâmico endovenoso e intra-articular (EV + IA) *versus* intra-articular (IA) isolado.

Métodos Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego. Pacientes com indicação de artroplastia total primária de joelho foram captados em clínica especializada, onde foram operados pelo mesmo cirurgião, utilizando sempre a mesma técnica cirúrgica. Trinta pacientes foram alocados no grupo ácido tranexâmico EV + IA e 30 pacientes, no grupo IA, conforme randomização. Foi comparada a perda sanguínea através dos níveis de hemoglobina, hematócrito, volume do dreno e estimativa da perda sanguínea (EBL) (cálculo de Gross e Nadler).

Palavras-chave

- ▶ artroplastia do joelho
- ▶ ácido tranexâmico
- ▶ perda sanguínea

Resultados Após a coleta, foram analisados os dados de 40 pacientes, sendo 22 do grupo IA isolado e 18 do grupo EV + IA. Ocorreram 20 perdas por erro de coleta. Entre os grupos IA e EV + IA, não ocorreram diferenças significativas em 24 horas entre os níveis de hemoglobina (10,56 vs. 10,65 g/dL; $F_{1,39} = 0,63$, $p = 0,429$), eritrócito (3,63

* Trabalho realizado no Hospital Regina, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

recebido

29 de Dezembro de 2021

aceito

12 de Setembro de 2022

DOI <https://doi.org/>

10.1055/s-0042-1757958.

ISSN 0102-3616.

© 2023. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

vs. 3,73 milhões/mm³; $F_{1,39}=0,90$, $p=0,346$), hematócrito (32,14 vs. 32,60%; $F_{1,39}=1,39$; $p=0,240$), volume de dreno (197,0 vs. 173,6 mL; $F_{1,39}=3,38$; $p=0,069$) e estimativa de perda sanguínea (EBL) (1.002,5 vs. 980,1; $F_{1,39}=0,09$; $p=0,770$). O mesmo ocorreu nas comparações realizadas 48 horas pós-operatório. O tempo foi fator significativo para a mudança de todas as variáveis de desfecho. Porém, o tratamento não modificou o efeito do tempo nesses desfechos. Nenhum indivíduo apresentou qualquer evento tromboembólico durante o período do trabalho.

Conclusões O uso do ácido tranexâmico EV + IA não demonstrou vantagem em redução de perda sanguínea quando comparado ao uso de ácido tranexâmico IA isolado nas artroplastias primárias de joelho. Esta técnica demonstrou-se segura, visto que nenhum evento tromboembólico ocorreu durante o desenvolvimento do trabalho.

Abstract

Objective The objective of this work is to compare blood loss during primary knee arthroplasty with the use of intravenous and intraarticular (IV + IA) tranexamic acid versus intraarticular (IA) tranexamic acid alone.

Methods This is a randomized, double-blind clinical trial. Patients with indication for primary total knee arthroplasty were recruited in a specialized clinic, where they were operated by the same surgeon, always using the same surgical technique. Thirty patients were allocated in the IV + IA tranexamic acid group and 30 patients in the IA tranexamic acid group, according to randomization. Blood loss was compared through hemoglobin, hematocrit, drain volume, and blood loss estimation (Gross and Nadler calculus).

Results After collection, data from 40 patients were analyzed, 22 in the IA group and 18 in the IV + IA group. There were 20 losses due to collection error. Between groups IA and IV + IA, there were no significant differences in 24 hours between hemoglobin levels (10.56 vs. 10.65 g/dL; $F_{1,39}=0,63$, $p=0,429$), erythrocyte (3.63 vs. 3.73 million/mm³; $F_{1,39}=0,90$, $p=0,346$); hematocrit (32.14 vs. 32.60%; $F_{1,39}=1,39$, $p=0,240$); drainage volume (197.0 vs. 173.6 mL; $F_{1,39}=3,38$ $p=0,069$); and estimated blood loss (1,002.5 vs. 980.1; $F_{1,39}=0,09$, $p=0,770$). The same occurred in comparisons conducted after 48 hours postoperatively. Time was a significant factor for the change of all outcome variables. However, the treatment did not modify the effect of time on these outcomes. No individual presented any thromboembolic event during the work period.

Conclusions The use of IV + IA tranexamic acid showed no advantage in reducing blood loss when compared to the use of IA tranexamic acid alone in primary knee arthroplasties. This technique proved to be safe, since no thromboembolic event occurred during the development of the work.

Keywords

- ▶ arthroplasty, replacement, knee
- ▶ tranexamic acid
- ▶ blood loss

Introdução

O sangramento intra e pós-operatório continua sendo uma questão essencial na artroplastia total do joelho, pois, além de impactar no tempo de internação e nos aspectos econômicos, pode causar dor, edema, anemia e risco de necessidade de transfusão sanguínea, que, por sua vez, pode gerar transtornos, como reação imunológica, transmissão de patógenos e complicações cardíacas e pulmonares.¹⁻⁴ Diversas estratégias já foram propostas na tentativa de diminuir a dependência do sangue alogênico em cirurgias de grande porte. Dentre elas estão o armazenamento de sangue autólogo pré-operatório, a hemodiluição normovolêmica, a anes-

tesia hipotensiva, o uso da máquina de recuperação celular e o uso de drogas com propriedades antifibrinolíticas, como a aprotinina, o ácido épsilon-aminocaproico e o ácido tranexâmico (ATX).²

O ATX é uma droga anti-fibrinolítica sintética, cujo efeito resulta da formação de um complexo reversível com o plasminogênio e a plasmina, inibindo a fibrinólise e prevenindo a lise do coágulo de fibrina. Além de atuar, também, no bloqueio parcial da agregação plaquetária induzida pela plasmina.⁴⁻⁶

Diversos trabalhos vêm sendo realizados para comprovar a eficácia e a segurança dessa medicação durante os

procedimentos de artroplastia total de joelho (ATJ).⁵ Em uma metanálise recente,⁷ foi demonstrado que a quantidade de perda sanguínea e o número de transfusões por paciente foram menores, e a proporção de pacientes que necessitaram de uma transfusão de sangue foi menor no grupo que fez uso de ácido tranexâmico em comparação com o grupo placebo. Do mesmo modo, não foi encontrada diferença significativa no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, trombose venosa profunda e embolia pulmonar.⁷ Um estudo prospectivo e randomizado chegou à conclusão que o uso do ATX pode reduzir não só a perda sanguínea, mas também o derrame articular pós operatório.⁸ Da mesma forma, em um trabalho retrospectivo,⁹ no qual comparou-se, em pacientes com história prévia de trombose venosa profunda (TVP), o uso de ácido tranexâmico, ou não, em pacientes em artroplastia de joelho ou quadril, não se encontrou evidente aumento de risco de recorrência naqueles que usaram o ATX.

Diferentes metodologias de estudos também já foram utilizadas para a comprovação da eficácia do medicamento. A maioria destas pesquisas não demonstrou superioridade das técnicas em relação à aplicação IA ou EV.¹⁰⁻¹⁵

Em uma metanálise de 2018,¹⁶ afirmou-se que fortes evidências suportam a eficácia do ATX para diminuir a perda de sangue e o risco de transfusão após a ATJ primária; porém, nenhuma formulação, dosagem, ou número de doses forneceu vantagem evidente do uso do ATX. Nesta mesma metanálise, os autores relataram que evidências moderadas suportam a administração pré-incisão de ATX para melhorar a eficácia desta substância.

O objetivo desse trabalho é comparar a perda sanguínea em pacientes submetidos à ATJ, utilizando o ATX endovenoso e intra-articular (EV + IA) versus intra-articular isolado (IA). Desta forma, pretende-se, verificar se há diferença nos marcadores de perda sanguínea entre os grupos de tratamento e colaborar no conhecimento sobre o uso dessa importante droga para o aperfeiçoamento da cirurgia de artroplastia de joelho.

Materiais e métodos

O desenho do presente estudo consiste em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado.

O protocolo de pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos e aprovados pelo comitê de ética do hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (CAEE nº: 63283216.6.0000.5330). Foram incluídos pacientes com indicação de artroplastia primária de joelho, sem deformidades complexas, que necessitem próteses com maiores graus de restrição (prótese primária utilizada). Estes foram captados em clínica especializada e avaliados sempre pelo mesmo profissional. Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico do nosso hospital, pelo mesmo cirurgião, através da mesma técnica cirúrgica, utilizando garrote pneumático, e dreno portovac no pós-operatório.

Durante o procedimento, utilizou-se abordagem para patelar medial, seguida de balanceamento de tecidos moles e cortes ósseos (utilizou-se sempre o mesmo instrumental e o mesmo tipo de prótese), com o objetivo de atingir a

equalização dos espaços de flexão e extensão e a estabilidade da prótese. Utilizou-se, em todos os procedimentos, tampão ósseo no canal femoral. Não foi realizado, em nenhum caso, liberação do retináculo lateral, e em todos os procedimentos a patela foi substituída.

O tempo máximo de garrote considerado foi 120 minutos. A soltura ocorreu sempre após o fechamento final da pele.

Os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo pós-operatório, já com início de fisioterapia e mobilização no 1º dia. O dreno portovac, mantido fechado por 2 horas, e então aberto, foi retirado e quantificado em 24 horas, sempre pelo mesmo avaliador. Essa conduta não apresenta forte respaldo na literatura, visto que não há evidência forte quanto ao uso do dreno, ou o tempo para mantê-lo fechado e quando abri-lo.¹⁷⁻¹⁹

Os indivíduos selecionados foram randomizados, com a utilização do site *RESEARCH RANDOMIZER* (www.randomizer.org) para dois grupos: O grupo intra-articular + endovenoso (IA + EV) foi submetido à aplicação de ATX EV, 15 mg/kg, após a indução anestésica e antes da incisão cirúrgica e infiltração IA de 2 g (8 ampolas), após o fechamento do retináculo articular. O grupo intra-articular (IA) isolado foi submetido apenas à aplicação de ATX IA, 2 g, após o fechamento do retináculo medial. Ressalta-se, que nem o cirurgião e nem o paciente tinham conhecimento sobre a composição dos grupos. As doses utilizadas foram baseadas na literatura, onde não se encontra consenso absoluto sobre as doses exatas a serem utilizadas. Estudos mostram que doses de 1 a 3 g IA têm efeitos similares, assim como doses de 10 a 20 mg/kg.^{20,21}

A randomização foi controlada por técnica auxiliar, que informava o anestesista sobre quais pacientes deveriam receber a medicação com aplicação EV.

Não foi utilizado grupo controle, pois já é bem estabelecido na literatura o benefício do ATX durante o procedimento de artroplastia de joelho, restando dúvidas apenas quanto à metodologia de uso.^{7,8,10,15,16}

Para a coleta de dados, foi aplicado um questionário aos pacientes, foram solicitados hemogramas de 24 e 48 horas, e o volume do dreno portovac foi mensurado após 24 horas de pós-operatório, sempre pelo mesmo avaliador.

A comparação da perda sanguínea foi realizada através de hemograma pré-operatório e pós-operatório (24 e 48 horas), quantificação do volume total de sangue drenado em 24 horas pós-operatório, e da estimativa da perda sanguínea (cálculos de GROSS e NADLER). Para fim de padronização, adotou-se a conduta de tolerar um tempo de 2 horas, para mais ou para menos, na coleta do exame de hemograma 24 e 48 horas pós-operatório.

Sessenta pacientes se enquadraram nos requisitos para realização do procedimento, mas apenas 40 indivíduos tiveram todos os dados disponíveis no final da coleta para a realização das comparações necessárias. Vinte pacientes foram excluídos por problemas na coleta dos dados, gerados por erros na mesma. Desses, 8 pacientes tiveram exame de hemograma de 24 horas PO coletados fora do prazo de tolerância, 6 dos exames de 48 horas foram coletados fora do prazo, e 6 pacientes tiveram o conteúdo do dreno portovac descartado de forma incorreta ou mensurado por outro

profissional. Não foi realizado cálculo amostral para determinação do número de participantes.

Foram considerados como critérios de exclusão história de lesão neurovascular, história de evento tromboembólico, coagulopatias, uso contínuo de medicação que interfira na cascata de coagulação e diagnóstico de doença articular degenerativa secundária, além de qualquer erro ocasionado na coleta dos dados.

Para a análise estatística, foi realizado teste *t* para avaliação das diferenças entre as variáveis pré-operatórias, a fim de avaliar as condições de igualdade dos grupos em peso, altura, nível de hemoglobina, eritrócitos e hematócrito.

Para avaliar a diferença entre os grupos de tratamento, bem como a interação entre o tratamento e o tempo, foi realizada uma análise de variância (ANOVA). O valor de probabilidade (valor de *p*) foi definido como $\alpha = 0,05$.

Resultados

Dentre os 40 pacientes da amostra, 18 foram alocados no grupo IA + EV, e 22 no grupo IA isolado

A **Tabela 1** mostra os dados da amostra antes da realização dos procedimentos, evidenciando que não existiram diferenças entre os grupos no que diz respeito à altura ($t_{46} = -0,585$; $p = 0,562$), peso ($t_{44} = -0,306$; $p = 0,761$), nível de hemoglobina ($t_{48} = -0,536$, $p = 0,595$), eritrócitos ($t_{48} = -0,925$, $p = 0,360$) e hematócrito ($t_{48} = -0,616$, $p = 0,541$).

A **Tabela 2** mostra as diferenças dos desfechos entre os grupos de tratamento no período pós-operatório.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos IA e IA + EV quando comparados os níveis de hemoglobina, tanto no período de 24 horas de pós-operatório (PO), quanto no período de 48 horas ($F_{1,39} = 0,63$, $p = 0,429$). Da mesma forma, não houve diferença nos níveis de hematócritos no período de 24 horas e 48 horas PO ($F_{1,39} = 1,39$, $p = 0,240$), EBL no período de 24 horas e 48 horas PO ($F_{1,39} = 0,09$, $p = 0,770$), níveis de eritrócitos no período 24 horas PO ($F_{1,39} = 0,90$, $p = 0,346$) e volume de sangue drenado no período de 24 horas PO ($F_{1,39} = 3,38$ $p = 0,069$).

Foi realizada ainda uma ANOVA para verificar a interação entre o tempo e os grupos de tratamento. O tempo foi fator significativo para a mudança de níveis médios de hemoglobina ($F_{1,39} = 116,45$; $p < 0,001$), hematócrito ($F_{1,39} = 132,78$; $p < 0,001$), eritrócitos ($F_{1,39} = 99,61$; $p < 0,001$) e EBL ($F_{1,39} = 4,00$; $p = 0,049$). Porém, não houve interação entre o fator tempo e tratamento, demonstrando que o tratamento não modificou o efeito do tempo para mudança de níveis médios de hemoglobina ($F_{1,39} = 0,02$; $p = 0,877$), hematócrito ($F_{1,39} = 0,01$; $p = 0,928$), eritrócitos ($F_{1,39} = 0,00$; $p = 0,990$) e EBL ($F_{1,39} = 0,00$ $p = 0,990$).

Durante o período do trabalho, não existiu qualquer ocorrência de evento trombo embólico ou necessidade de transfusão sanguínea nos indivíduos envolvidos.

Discussão

A presente pesquisa teve o objetivo de comparar o efeito da aplicação do ATX EV + IA com a aplicação IA isolada no

Tabela 1 Descrição da amostra antes do procedimento

	Média (±SD)		Valor de <i>p</i>
	IA	IA + EV	
Altura (m)	1,63 (±0,096)	1,64 (±0,093)	0,761
Peso (Kg)	81,36 (±11,26)	83,48 (±13,27)	0,562
Hemoglobina (g/dL)	13,23 (±1,20)	13,43 (±1,41)	0,595
Eritrócitos (millions/mm ³)	4,48 (±0,38)	4,59 (±0,45)	0,360
Hematócrito (%)	39,92 (±3,43)	40,54 (±3,77)	0,541

Abreviaturas: IA, infiltração intra-articular de ácido tranexâmico; IA + EV, infiltração endovenosa e intra-articular de ácido tranexâmico. As diferenças entre os grupos foram analisadas usando t-testes. Fonte: autores.

Tabela 2 Resultados pós-operatórios

	IA	IA + EV	IA	IA + EV
	24h		48h	
Hemoglobina (g/dL)	10,56 (±1,00)	10,65 (±1,27)	10,31 (±1,22)	10,49 (±1,07)
Hematócrito (%)	32,14 (±3,10)	32,60 (±3,57)	30,91 (±3,43)	31,86 (±3,25)
EBL	1.002,46 (±226,59)	980,092 (±429,89)	1.161,92 (±279,00)	1.137,51 (±466,85)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	3,627 (±0,37)	3,734 (±0,46)		
Volume do dreno (mL)	197,0 (±81,32)	173,6 (±76,66)		

Abreviaturas: IA, infiltração intra-articular de ácido tranexâmico; IA + EV, infiltração endovenosa e intra-articular de ácido tranexâmico. A diferença entre os grupos foi analisada utilizando ANOVA com medidas repetidas com interação dos grupos por tempo. Fonte: autores.

procedimento de artroplastia primária de joelho. Como resultado do trabalho, não foi encontrada diferença nos parâmetros de perdas sanguíneas, avaliados dentro do grupo de aplicação combinada, quando comparada a aplicação isolada IA.

Durante a última década, foi dada maior atenção ao manejo da perda sanguínea nos procedimentos de ATJ em virtude dos desfechos desfavoráveis possivelmente associados.²²

Estima-se que a perda sanguínea durante o procedimento varie entre 1.450 e 1.790 mL levando muitos pacientes à anemia e necessidade de transfusões pós-operatórias.²³ Estudos podem confirmar a hipótese de que a perda de sangue é maior em pacientes submetidos à artroplastia de joelho não tratados com ATX.²⁴

Em pesquisa recente, a eficácia e segurança do ATX em reduzir a perda sanguínea e a necessidade de transfusões foi evidenciada,²⁵ o que entrou em concordância com metanálises sobre o assunto.^{7,16,26} Inúmeras metodologias já foram utilizadas para avaliar o efeito e a segurança da medicação. A aplicação tópica comparada ao grupo controle demonstrou uma redução de 20 a 25% na perda sanguínea, sem elevar o risco de eventos tromboembólicos.¹⁰ Este resultado corrobora o achado de um estudo duplo cego randomizado que fez a mesma comparação e demonstrou redução da necessidade de transfusão sanguínea, e diminuição da perda sanguínea, sem alterar significativamente os efeitos adversos.¹¹ Quando comparada a aplicação EV com a aplicação IA isolada, não se demonstrou qualquer superioridade entre as duas metodologias.^{12,13,27}

Em um estudo,²⁸ comparou-se o uso de ácido IV isolado, com o uso IA isolado e com a formulação por via oral. Este estudo controlado randomizado indicou que 2 g de ATX oral resulta em perda de sangue semelhante à perda registrada com o uso de 20 mg/kg de ATX IV ou 2 g de ATX IA em ATJ sem dreno de sucção fechado e torniquete.

Em uma pesquisa na qual comparou-se a utilização da aplicação IV + IA, com aplicação IA isolada e IV isolada, constatou-se que a aplicação combinada levou a uma menor perda sanguínea total, perda oculta, menor redução da hemoglobina pós-operatória, bem como redução nos produtos de degradação da fibrina e d-dímeros, indicando uma superioridade na prevenção da perda sanguínea e hiperfibrinólise durante a ATJ.²⁹

Quando comparado à aplicação combinada, IV + IA, dividindo o grupo em dose de 1 ou 2 g de aplicação IA, um estudo duplo cego randomizado não demonstrou maior eficácia com aumento da dose.³⁰

Em um trabalho recente, afirmou-se que a administração tópica de ATX tem algumas vantagens, sendo a principal delas a possibilidade de usar doses mais baixas. Além disso, podendo evitar os riscos associados à absorção sistêmica da medicação, com o possível risco de estado de hipercoagulação.²⁷

Em relação a sua segurança, em metanálise já citada, demonstrou-se que o ATX não ocasionou diferenças no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e na prevalência de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar.⁷ No entanto, o mesmo trabalho cita que estudos randomizados controlados de maior

qualidade são necessários para fortalecer a conclusão de que o ATX não aumenta as taxas de complicações durante a ATJ.

No presente estudo, os desfechos tiveram uma direção semelhante à literatura disponível. Nos 40 pacientes avaliados, em nenhum ocorreu desfecho desfavorável, como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou necessidade de transfusão sanguínea. Também, quando comparados os grupos, não houve diferenças nos parâmetros avaliados: volume do dreno, estimativa de perda sanguínea em 24 e 48 h PO, níveis de hemoglobina 24 e 48 h PO, hematócrito 24 e 48 h PO e eritrócitos 48 h PO.

Porém, este estudo deve ser interpretado à luz de suas limitações. Primeiro, o fato deste estudo não apresentar grupo controle com placebo pode limitar a interpretação da eficácia do ATX. Porém, vasta literatura prévia demonstra sua eficácia, e gerar um grupo de tratamento apenas com placebo, pode ser considerado como um problema ético, no sentido de haver um grupo em benefício de tratamento já estabelecido. Em segundo lugar, este ensaio clínico possui amostra de apenas um centro de pesquisa com limitado tamanho amostral, visto que não foi aplicado cálculo de tamanho de amostra. É possível que o tamanho de efeito da adição do ATX EV seja pequeno e maior amostra seja necessária para detectar diferença.

Desta forma, pode-se concluir que é provável que o uso isolado do ATX IA, na dose de 2 g, infiltrado após o fechamento do retináculo medial do joelho, pode ser usado de forma segura, e sem necessidade de adição de dose EV, para reduzir o sangramento nos procedimentos de artroplastia, evitando possíveis efeitos sistêmicos do uso endovenoso da substância.

Conclusão

O ácido tranexâmico é um fármaco que vem sendo estudado de forma mais frequente nas últimas décadas, com o intuito de minimizar as perdas sanguíneas nas cirurgias ortopédicas de grande porte. Várias pesquisas, com diferentes metodologias, já demonstraram a sua eficácia e segurança. Este estudo contribui com a literatura ao demonstrar que o uso isolado do ATX intra-articular pode ser utilizado para reduzir as perdas sanguíneas nas artroplastias primárias de joelho, minimizando a necessidade de dose adicional EV durante o procedimento.

Suporte Financeiro

Não houve suporte financeiro de fontes públicas, comerciais, ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Nielsen CS, Jans Ø, Ørsnes T, Foss NB, Troelsen A, Husted H. Combined Intra-Articular and Intravenous Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(10):835-841

- 2 Maempel JF, Wickramasinghe NR, Clement ND, Brenkel IJ, Walmsley PJ. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogenic blood transfusion after total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B(04):490–497
- 3 Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SM, Tokarski AT, Maltenfort MG, Parvizi J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(19):1777–1783
- 4 Panni AS, Cerciello S, Vasso M, Del Regno C. Knee flexion after total knee arthroplasty reduces blood loss. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22(08):1859–1864
- 5 da Rocha VM, de Barros AG, Naves CD, et al. Use of tranexamic acid for controlling bleeding in thoracolumbar scoliosis surgery with posterior instrumentation. *Rev Bras Ortop* 2015;50(02):226–231
- 6 McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012;72(05):585–617
- 7 Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(13):1153–1159
- 8 Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, 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):1639–1645
- 9 Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty* 2017;32(9S):S246–S250
- 10 Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, 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):2503–2513
- 11 Alshryda S, Mason J, Vaghela M, 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):1961–1968
- 12 Gomez-Barrena E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanoska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(23):1937–1944
- 13 Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2014;29(08):1528–1531
- 14 Sassoon A, Nam D, Jackups R, Johnson SR, Nunley RM, Barrack RL. Tranexamic acid: optimal blood loss management in surface replacement arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B(02):173–178
- 15 Almeida MDC, Albuquerque RPE, Palhares GM, Almeida JPC, Barretto JM, Cavanellas N. Evaluation of the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop* 2018;53(06):761–767
- 16 Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2018;33(10):3090–3098.e1
- 17 Goes RFA, Silva AF, Lyra FS, Lourdes FB, Palma IM, Cobra HAAB, et al. Estudo prospectivo randomizado após uso de dreno na artroplastia total do joelho com implante. *Rev Bras Ortop* 2013;48(03):257–262
- 18 Andrade MAP, Campos TVO, Silva BFA, Assis ME, Boechat LC, Biondi LF, et al. Avaliação prospectiva dos pacientes submetidos à artroplastia total de joelho com e sem colocação de dreno de sucção. *Rev Bras Ortop* 2010;45(06):549–553
- 19 Leão MGS, Souza HAP, Ferreira YMC. Avaliação da perda sanguínea após a liberação precoce ou tardia da isquemia em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho. *Rev Bras Ortop* 2013;48(02):152–158
- 20 Mi B, Liu G, Zhou W, et al. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid application in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137(07):997–1009
- 21 Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, et al. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017;45:77–84
- 22 Su EP, Su S. Strategies for reducing peri-operative blood loss in total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2016;98-B(1, Suppl A):98–100
- 23 Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(03):281–287
- 24 Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(21):1836–1844
- 25 Aguilera X, Martinez-Zapata MJ, Bosch A, et al. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(22):2001–2007
- 26 Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(01):CD001886
- 27 Zekcer A, Priori RD, Tieppo C, Silva RSD, Severino NR. Comparative study of topical vs. intravenous tranexamic acid regarding blood loss in total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop* 2017;52(05):589–595
- 28 Wang D, Wang HY, Cao C, et al. Tranexamic acid in primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized, controlled trial of oral versus intravenous versus topical administration. *Sci Rep* 2018;8(01):13579
- 29 Zhang YM, Yang B, Sun XD, Zhang Z. Combined intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total knee arthroplasty for preventing blood loss and hyperfibrinolysis: A randomized controlled trial. [published correction appears in *Medicine (Baltimore)* 2019;98(12):e15000] *Medicine (Baltimore)* 2019;98(07):e14458
- 30 Souza Neto EP, Usandizaga G. Comparison of two doses of intra-articular tranexamic acid on postoperative bleeding in total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol* 2020;70(04):318–324