

ÁCIDO TRANEXÂMICO NA ARTROPLASTIA DE QUADRIL

TRANEXAMIC ACID IN HIP ARTHROPLASTY

Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹; Márcio N. M. de Q. Guimarães²

¹Graduando do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

²Orientador. Médico Intensivista e Professor de Medicina do UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A fratura de quadril é uma afecção importante e debilitante em todo o mundo, afetando principalmente mulheres idosas. As principais morbidades que levam a artroplastias de quadril são a fratura de quadril e a osteoartrite degenerativa de quadril. As artroplastias de quadril são cirurgias ortopédicas com grande perda sanguínea. O ácido tranexâmico (ATX) é um antifibrinolítico efetivo no manejo de hemorragias. Um fármaco que reduz a perda sanguínea e, conseqüentemente, a taxa de transfusões, traz consigo muitos benefícios clínicos e financeiros nas artroplastias de quadril, além de atender a demanda de pacientes que rejeitam transfusões, como as Testemunhas de Jeová. **Objetivos:** O objetivo primário deste estudo foi avaliar a efetividade do uso de ATX na redução da perda sanguínea nas artroplastias de quadril. Os objetivos secundários foram analisar o efeito do ATX nas taxas de transfusão sanguínea e na incidência de eventos tromboembólicos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura. Usando a base de dados MEDLINE® da plataforma PubMed®, foram pesquisados ensaios clínicos controlados randomizados e metanálises publicados entre 2018 e 2021, e foram incluídos seis ensaios clínicos controlados randomizados e quatrometanálises, sendo duas metanálises em rede. **Resultados:** Em todos os estudos, o ATX se mostrou eficaz em reduzir a perda sanguínea e as taxas de transfusão sanguínea. Em todos os estudos, o ATX mostrou-se seguro por não alterar o risco de eventos tromboembólicos. **Conclusão:** O ATX é efetivo e seguro na redução da perda sanguínea e das taxas de transfusão sanguínea na artroplastia de quadril.

Descritores: Ácido Tranexâmico; Artroplastia de Quadril; Perda Sanguínea; Transfusão de Sangue; Testemunhas de Jeová

ABSTRACT

Background: Hip fracture is an important and debilitating condition worldwide, affecting mainly elderly women. The main morbidities that lead to hip arthroplasties are hip fracture and degenerative hip osteoarthritis. Hip arthroplasties are orthopedic surgeries with significant blood loss. Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic drug that is effective in the management of hemorrhages. A drug that reduces blood loss and, consequently, the rate of transfusions, brings many clinical and financial benefits in hip arthroplasties, in addition to meeting the needs of patients who refuse transfusions, such as Jehovah's Witnesses. **Objectives:** The primary objective of this study was to evaluate the effectiveness of the use of TXA in reducing blood loss in hip arthroplasties. Secondary objectives were to assess the effect of TXA on blood transfusion rates and the incidence of thromboembolic events. **Methods:** This is a review of the literature. Through the MEDLINE® database from PubMed® platform, randomized controlled clinical trials and meta-analyses published between 2018 and 2021 were searched, and six randomized controlled clinical trials and four meta-analyses were included, two of which were network meta-analyses. **Results:** In all studies, TXA was shown to be effective in reducing blood loss and blood transfusion rates. In all studies, TXA was shown to be safe as it did not change the risk of thromboembolic events. **Conclusions:** TXA is effective and safe in reducing blood loss and blood transfusion rates in hip arthroplasty.

Keywords: Tranexamic Acid; Hip Arthroplasty; Blood Loss; Blood Transfusion; Jehovah's Witnesses

INTRODUÇÃO

A fratura de quadril é uma afecção importante e debilitante em todo o mundo, sendo uma das doenças mais comuns em idosos, afetando principalmente mulheres.^{1,2} O termo fratura de quadril inclui as fraturas de colo de fêmur (CID-10 código S72.0), as fraturas trocântéricas (CID-10 código S72.1) e as fraturas subtrocântéricas (CID-10 código S72.2).³ Hoje, a incidência anual mundial da fratura de quadril está na casa dos milhões, e estima-se que 18% das mulheres e 6% dos homens sofrerá fratura de quadril em algum momento da vida.¹ Um importante fator de risco relacionado à fratura de quadril é o nível sérico de vitamina D. Uma evidência disso é que foi observada maior incidência de fratura de quadril principalmente em países mais distantes da linha do Equador e em países onde os

indivíduos, por práticas culturais, mantêm extensas partes do corpo cobertas. Pessoas viventes na região do Mediterrâneo têm menor incidência de fraturas, o que parece ser atribuível a diversos fatores, particularmente níveis mais altos de 25-hidróxi-vitamina D e estilo de vida mais saudável, como a dieta Mediterrânea (padrão dietético associado com menores níveis de inflamação, menor adiposidade e diminuição no risco de quedas, fatores importantes no desenvolvimento da fratura de quadril). Em países desenvolvidos, as taxas de fratura de quadril parecem ter se estabilizado ou diminuído nas últimas duas décadas; já no mundo em desenvolvimento, as taxas têm aumentado em muitos países. Em estudos que relataram uma menor incidência de fratura de quadril específica para idade e sexo com o passar do tempo, possíveis explicações para essa diminuição na incidência incluem uma maior aderência a drogas

anti-osteoporóticas, maior utilização da suplementação de cálcio e vitamina D, evitação de tabagismo e álcool, e estratégias mais eficazes para prevenção de quedas.^{4,5}

O manejo desta afecção demanda altos custos financeiros, pois requer longos períodos de hospitalização e reabilitação, e a fratura de quadril e seu tratamento cirúrgico predis põem idosos frágeis a descompensação de doenças crônicas e a complicações como anemia, pneumonia, *delirium*, infecção do trato urinário e eventos tromboembólicos. Além disso, a fratura de quadril está associada com maior risco de desenvolver sarcopenia, incapacidade e depressão, aumentando ainda mais os custos relacionados a essa doença.^{1,4}

O tratamento efetivo para as fraturas de quadril é a cirurgia. Para as fraturas deslocadas do colo femoral (tipos Garden 3 e 4), as atuais recomendações cirúrgicas incluem a artroplastia (artroplastia parcial ou total de quadril) e o uso de haste cimentada.³

As artroplastias de quadril são divididas em (1) artroplastia parcial de quadril e (2) artroplastia total de quadril.

Na artroplastia parcial (ou hemiartroplastia) de quadril, há apenas o componente protético femoral, com preservação do acetábulo.⁶ A artroplastia parcial de quadril é a principal artroplastia realizada para tratar a fratura de colo do fêmur, chegando a representar mais de 70% das artroplastias realizadas em pacientes com fratura de colo femoral.⁷ A perda sanguínea perioperatória média na artroplastia parcial de quadril é de cerca de 1.100 mL.⁸

Na artroplastia total de quadril, há tanto o componente protético femoral quanto o componente protético acetabular.⁶ A artroplastia total de quadril está entre as cirurgias ortopédicas mais custo-efetivas e mais consistentemente bem-sucedidas. As principais doenças subjacentes que levam a artroplastia total de quadril são a osteoartrite degenerativa de quadril (também chamada de coxartrose, uma doença de etiologia multifatorial que afeta milhões de pessoas todos os anos, caracterizada por, entre outras coisas, estreitamento do espaço articular e formação de osteófitos, causando dor na região da articulação do quadril) e a fratura de colo femoral.^{9,10} A perda sanguínea perioperatória média na artroplastia total de quadril é de cerca de 2.500 mL, podendo ultrapassar 4.000 mL.¹¹

O ácido tranexâmico (ATX), o isômero *trans* do ácido 4-amino-metil-ciclohexano-1-carboxílico, é um antifibrinolítico, análogo da lisina, e acredita-se que funciona através da inibição competitiva do sítio de ligação à lisina do plasminogênio, proibindo a ativação do plasminogênio em plasmina e a quebra dos coágulos. Além disso, o ATX pode ligar-se ao sítio de ligação à lisina da plasmina, impedindo a ligação da plasmina à fibrina e a degradação da fibrina.^{12,13} O ATX é 10 vezes mais potente que outros análogos da lisina. Atualmente, o ATX é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em sangramento menstrual intenso, bem como em pacientes com hemofilia para reduzir ou prevenir a hemorragia durante procedimentos cirúrgicos. Além disso, seu uso na diminuição da perda sanguínea tem sido demonstrado em numerosos

estudos.^{12,14-16} Hoje, a Comissão de Atendimento Tático em Ferimentos de Combate, do Departamento de Defesa dos EUA (*Department of Defense's Committee on Tactical Combat Casualty Care – CoTCCC*), e as atuais Diretrizes Europeias para o Manejo de Hemorragia e Coagulopatia após Trauma (*The European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy Following Trauma*) recomendam a administração de ATX o mais cedo possível em até 3 horas após a lesão, se o paciente traumatizado estiver sangrando ou sob risco de hemorragia significativa (dose de ataque de 1g intravenoso infundido em 10 minutos, seguida de infusão intravenosa de 1g em 8 horas).^{13,17}

Sabe-se que as artroplastias de quadril têm perda sanguínea elevada e estão entre as cirurgias ortopédicas mais realizadas no mundo, e que o ATX é um antifibrinolítico com uso apoiado pelo Departamento de Defesa dos EUA e pelas Diretrizes Europeias no manejo de graves hemorragias, que reduz a quantidade de transfusões de sangue, ainda mais quando associado à epinefrina.¹⁸ Assim, um fármaco que permita a diminuição, com segurança, do número de transfusões sanguíneas é de grande valia, com muitos benefícios à prática médica, ao sistema de saúde e ao paciente, como (1) melhora nos desfechos pós-operatórios, com redução ou até mesmo evitação das complicações infecciosas, imunológicas, respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas relacionadas à transfusão de sangue,¹⁹⁻²⁹ (2) vantagens econômico-financeiras, também devidas à menor quantidade de transfusões²⁶⁻²⁹ e (3) atendimento às necessidades de pacientes que, por motivo religioso, rejeitam transfusões sanguíneas, caso das Testemunhas de Jeová.^{27,30} Assim, este trabalho se mostra importante na avaliação do uso do ATX especificamente nas artroplastias de quadril, e na difusão da informação sobre a sua aplicabilidade.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Analisar a efetividade do uso do ATX como droga para redução da perda sanguínea nas artroplastias de quadril.

Objetivos secundários

Avaliar a efetividade do uso do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea nas artroplastias de quadril.

Examinar a segurança do uso do ATX nas artroplastias de quadril quanto à incidência de eventos tromboembólicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura. Foi utilizada a base de dados MEDLINE®, da plataforma PubMed®. Optou-se pelo uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) do tesouro *Medical Subject Headings* (MeSH), que

foram: “*tranexamicacid*”, “*hip*” e “*arthroplasty*”.

Foram incluídos artigos que atendiam aos seguintes critérios: artigos que abordassem o uso do ATX em artroplastia de quadril, artigos que comparassem o ATX com grupo controle ou placebo (mesmo que o estudo também abrangesse outras comparações), artigos publicados entre 2018 e 2021, textos completos gratuitos, e somente metanálises ou ensaios clínicos controlados randomizados.

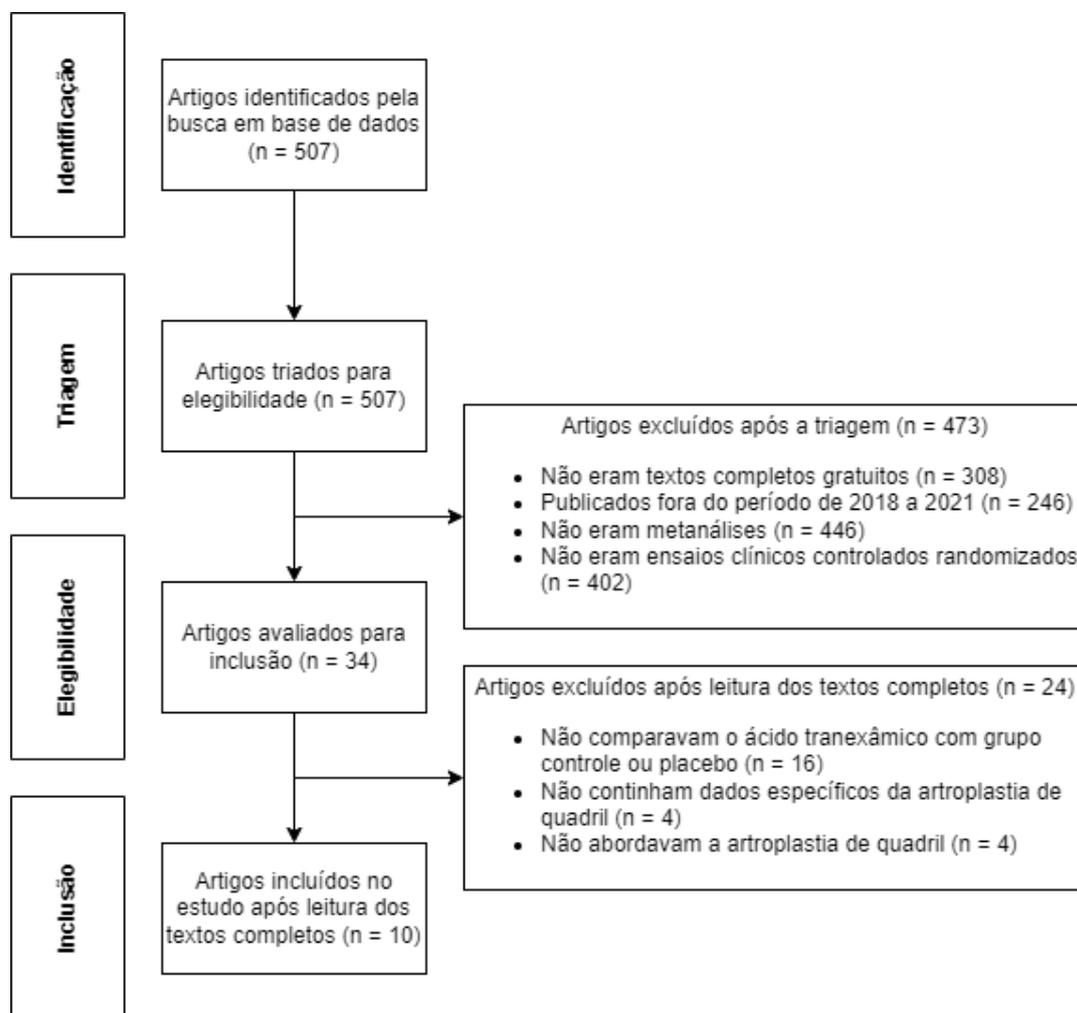
Os critérios de exclusão foram: artigos que não fossem metanálises ou ensaios clínicos controlados randomizados, que não fossem textos completos gratuitos, que fossem publicados fora do período estabelecido, que não comparassem o ATX com grupo controle ou placebo, que não abordassem a artroplastia de quadril, ou que não abordassem adequadamente o objetivo proposto. Não houve critérios de exclusão por idioma.

RESULTADOS

Foram encontrados 507 artigos. Destes, 308 não eram textos completos gratuitos, 246 não eram datados de 2018 a 2021, 446 não eram metanálises, 402 não eram

ensaios clínicos controlados randomizados. Assim, após o estabelecimento de todos esses filtros, foram excluídos 473 artigos. Desta forma, foram avaliados 34 artigos. Destes, após a leitura de todos os textos completos, foram selecionados 10 artigos, pois 16 artigos não comparavam o ATX com grupo controle ou placebo, 4 artigos não continham dados específicos da artroplastia de quadril, e 4 artigos não abordavam a artroplastia de quadril, de modo que os artigos excluídos não possuíam o enfoque necessário para atingir os objetivos do trabalho nem informações de grande relevância para o estudo (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos para esta revisão.



Ensaio clínico controlado randomizados

Foram incluídos nesta revisão seis ensaios clínicos controlados randomizados. A data de publicação variou de 2018 a 2021. As formas de administração envolveram administração intra-articular, administração intravenosa, administração sobre a ferida, e administração pelo tubo de drenagem, com cada dose variando de 10-20 mg/kg a 2-3 g de ATX (Tabela 1).

Tabela 1: Formas de administração do ATX nos ensaios clínicos controlados randomizados.

Ensaio Clínico Controlado Randomizado	Administração de ATX
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	2g de ATX administrados topicamente pelo tubo de drenagem mais profundo, que era subsequentemente clampeado durante os primeiros 30 minutos após a administração.
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	3g de ATX diluídos em 150 mL de solução salina eram administrados em 3 etapas: 50 mL eram administrados sobre o acetábulo e aspirados após 3 minutos, 50 mL injetados no canal femoral, e 50 mL administrados sobre a ferida.
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	15 mg/kg de ATX intravenoso diluídos em 100 mL de solução salina isotônica, injetados 30 minutos antes da incisão na pele.
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Injeção tópica intra-articular de 2g de ATX diluídos em 50 mL de solução salina, após a instalação da prótese e o fechamento da cápsula articular. Injeção intravenosa de 20 mg/kg de ATX diluídos em 100 mL de solução salina, 5 minutos antes da incisão na pele.
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Duas doses intravenosas de 10 mg/kg de ATX diluídos em 100 mL de soro fisiológico, a primeira dose injetada 15 minutos antes da incisão na pele, a segunda dose injetada 3 horas após a primeira dose. Administração tópica intra-articular de 3g de ATX diluídos em 60 mL de soro fisiológico por pelo menos 3 minutos antes de ser aspirado no fim da cirurgia.
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Duas doses intravenosas de 1g de ATX diluído em 100 mL de soro fisiológico, a primeira dose injetada antes da incisão na pele, a segunda dose injetada 3 horas depois da primeira dose. Injeção tópica intra-articular de 2g de ATX diluídos em 50 mL de soro fisiológico, sendo 25% da solução aplicado no acetábulo e tecido periacetabular, e o restante da solução usado para irrigar todas as áreas da ferida operatória com potencial de sangramento após a instalação da prótese. O ATX foi mantido no local por pelo menos 5 minutos, sendo removido antes do fechamento fascial.

ATX = ácido tranexâmico.

Metanálises

Foram incluídas quatro metanálises nesta revisão. Destas, duas eram metanálises em rede. A data de publicação variou de 2018 a 2021. As formas de administração de ATX nas metanálises incluíram administração intravenosa dose única, intravenosa múltiplas doses, intra-articular e administração combinada (intravenosa e intra-articular).

DISCUSSÃO

O ensaio clínico randomizado de Pérez-Jimeno *et al.*³¹ avaliou se o acréscimo da administração tópica de ATX dentro de um protocolo de conservação de sangue reduziria a perda sanguínea pós-operatória e as necessidades

de transfusão de hemácias na artroplastia total de quadril primária, sem elevar o risco de complicações tromboembólicas. Um total de 254 pacientes foram randomizados, sendo 129 no grupo controle e 125 no grupo ATX. Não houve diferenças nas taxas de complicação pós-operatória nem de tempo de internação entre os dois grupos. Não foi detectada nenhuma complicação tromboembólica clinicamente aparente durante o período de seguimento de 60 dias. A aplicação tópica de ATX resultou em redução na perda perioperatória de massa eritrocitária e nas taxas de transfusão de hemácias.

Por meio de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, Qiu *et al.*³² avaliaram o efeito da administração tópica (intra-articular e na ferida) de ATX na perda sanguínea e na taxa de transfusão sanguínea em

pacientes em uso contínuo de aspirina submetidos a artroplastia total de quadril. O placebo era solução salina. Todos os pacientes passaram por ultrassonografia com Doppler antes da alta médica. Foram incluídos 102 pacientes, sendo 55 no grupo ATX e 47 no grupo controle. A perda sanguínea estimada total e a taxa de transfusão sanguínea foram menores no grupo ATX em relação ao grupo controle. Somando os dois grupos, as complicações mais comuns em 90 dias foram equimose incisional, trombose venosa profunda e sangramento na ferida. A taxa global de complicações em 90 dias de seguimento foi significativamente menor no grupo ATX em relação ao grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de cada complicação entre os dois grupos.

O ensaio clínico randomizado de Zhang *et al.*³³ avaliou os efeitos do ATX intravenoso na coagulação sanguínea, e incluiu 174 pacientes que foram submetidos a artroplastia total de quadril. O grupo ATX continha 86 pacientes e o grupo controle continha 88 pacientes. Todos os pacientes passaram por Doppler de membros inferiores no dia 1 de pré-operatório, no dia 7 de pós-operatório e no dia 30 de pós-operatório, ou quando houve suspeita clínica de trombose venosa profunda dentro do seguimento de 30 dias. A média da perda sanguínea total, a média da perda sanguínea no dreno, as taxas de transfusão sanguínea e a média do volume de sangue transfundido foram menores no grupo ATX do que no grupo controle. Não houve diferença estatística entre os dois grupos na perda de sangue visível, na perda de sangue oculto, e na perda sanguínea calculada. No grupo ATX, 9 pacientes tiveram tromboembolismo venoso pós-operatório, sendo 2 tromboembolismos venosos profundos proximais e 7 tromboembolismos venosos profundos na panturrilha, enquanto no grupo controle 8 pacientes tiveram tromboembolismo venoso pós-operatório, sendo 1 trombose venosa profunda proximal e 7 tromboembolismos venosos profundos na panturrilha. Todos os 17 pacientes com trombose venosa profunda confirmada eram assintomáticos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na incidência de trombose venosa profunda.

O ensaio clínico controlado randomizado de Xu *et al.*³⁴ incluiu 207 pacientes que foram submetidos a artroplastia total de quadril primária e os dividiu aleatoriamente em três grupos: um grupo recebeu injeção tópica intra-articular de ATX (n = 72), um grupo recebeu ATX por meio de injeção intravenosa (n = 68), e um grupo recebeu apenas solução salina, como controle (n = 67). Todos os pacientes passaram por ultrassonografia de rotina para rastreamento de trombose venosa profunda nos dias 4 e 7 de pós-operatório. O seguimento foi de 6 meses. A perda sanguínea total média e as taxas de transfusão sanguínea foram significativamente menores no grupo ATX-tópico e no grupo ATX-intravenoso do que no grupo controle. O volume de drenagem pós-operatório total foi significativamente menor no grupo ATX-tópico do que no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na perda sanguínea intraoperatória média entre os grupos ATX-tópico, ATX-intravenoso e controle. Na análise de tromboelastografia,

comparado com o grupo controle, o grupo ATX intravenoso teve menores valores de TC (tempo de coagulação) e TFC (tempo de formação do coágulo) nos dias 1, 4 e 7 de pós-operatório, maior ângulo α nos dias 4 e 7 de pós-operatório, e maior valor de FMC (firmeza máxima do coágulo) nos dias 1 e 4 de pós-operatório; já o grupo ATX tópico, comparado com o grupo controle, teve apenas menor valor de TC no dia 1 de pós-operatório. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos na incidência de complicações tromboembólicas.

O ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego de Zhou *et al.*³⁵ avaliou a eficácia e a segurança de duas vias de administração de ATX, a via intravenosa e o uso tópico. Foram incluídos 170 pacientes submetidos a artroplastia total de quadril, divididos em três grupos na proporção 1:1:1: ATX intravenoso, ATX tópico, e placebo tópico. O placebo era solução salina. Comparado com o grupo placebo, o grupo ATX intravenoso teve significativamente menor perda sanguínea total, menor perda sanguínea no dreno e menor queda na concentração de hemoglobina. E o grupo ATX tópico teve significativamente menor perda sanguínea total e menor queda na concentração de hemoglobina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ATX e o grupo placebo na perda sanguínea intraoperatória, na necessidade de albumina e na coagulação pós-operatória. Houve três episódios de suspeita de trombose venosa profunda (1 no grupo controle e 2 no grupo ATX tópico); no entanto, todos os três casos suspeitos de trombose venosa profunda tiveram resultado negativo na avaliação com Doppler. As taxas de transfusão sanguínea foram 10,5% menores no grupo ATX intravenoso e 16,9% menores no grupo ATX tópico em relação ao placebo; porém, não atingiram significância estatística. Uma explicação para a ausência de significância estatística nos resultados das taxas de transfusão sanguínea é que pacientes anêmicos não foram excluídos do estudo, de modo que, a despeito da redução na perda sanguínea, para tais pacientes foi mais fácil atingir o gatilho transfusional determinado no protocolo do estudo (concentração de hemoglobina pós-operatória <8 g/dL, ou <10 g/dL associada a sintomas anêmicos).

O ensaio clínico randomizado controlado de Jurajet *et al.*³⁶ avaliou a eficácia e a segurança de duas formas de administração de ATX: a administração sistêmica e o uso tópico intra-articular. Foram incluídos 123 pacientes submetidos a artroplastia total de quadril primária, sendo divididos em 3 grupos na proporção 1:1:1: grupo controle sem o uso de ATX, grupo ATX intravenoso, e grupo ATX tópico intra-articular. Comparado com o grupo controle, o grupo ATX intravenoso teve menor perda sanguínea pós-operatória, menor taxa transfusional (4,9% vs 41,5%) e menor queda nos níveis de hemoglobina do 1º ao 4º dia após a cirurgia (22% vs 26%), todos com significância estatística; não houve diferença estatística na perda sanguínea intraoperatória. O grupo ATX tópico também teve menor perda sanguínea intraoperatória, menor perda sanguínea pós-operatória, menor taxa transfusional (17,1% vs 41,5%) e menor queda nos níveis de hemoglobina do

1º ao 4º dia após a cirurgia (18% vs 26%), com significância estatística. Houve menor incidência de complicações nos grupos ATX em relação ao grupo controle. Não houve evento trombotico nos grupos ATX, enquanto houve 1 caso de trombose venosa profunda no grupo controle.

A metanálise em rede de Yoon *et al.*³⁷ avaliou a eficácia e a segurança de três vias de administração do ATX na artroplastia total de quadril: intravenosa (dose única ou múltiplas doses), intra-articular (tópica), ou combinada (intravenosa e intra-articular). Foram incluídos 25 ensaios clínicos randomizados (n = 2.227). Os 25 ensaios avaliaram as taxas de transfusão sanguínea. Todas as quatro intervenções (intravenosa dose única, intravenosa em múltiplas doses, intra-articular e combinada) reduziram efetivamente as taxas de transfusão sanguínea em comparação com o placebo. Nos 18 ensaios que avaliaram a perda sanguínea total (n = 1.799), todas as quatro intervenções reduziram efetivamente a perda sanguínea total em comparação com o placebo. Nos 11 ensaios que avaliaram a perda no dreno total (n = 827), apenas a administração intravenosa múltipla reduziu a perda no dreno total de forma estatisticamente significativa em comparação com o placebo. Nos 23 ensaios que avaliaram a incidência de trombose venosa profunda (n = 1.982), não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo. Nos 18 ensaios que avaliaram a incidência de embolia pulmonar (n = 1.776), não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo.

A metanálise de Kuo *et al.*³⁸ avaliou a eficácia e a segurança do ATX em artroplastia total de revisão. A queda na concentração de hemoglobina, a taxa de transfusão sanguínea, e o número de unidades de hemácias transfundidas na artroplastia total de quadril de revisão foram significativamente menores no grupo ATX, comparado com o grupo controle. Não houve, porém, diferença estatística entre o grupo ATX e o grupo controle quanto à perda sanguínea na artroplastia total de quadril de revisão.

A metanálise em rede de Zhao *et al.*³⁹ avaliou a eficácia e a segurança de três diferentes intervenções (selante de fibrina, ATX tópico e ATX intravenoso) em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril. O grupo controle não recebeu nenhuma das três intervenções. O ATX tópico e o ATX intravenoso reduziram significativamente a perda sanguínea total e as taxas de transfusão sanguínea, em comparação com o controle. Além disso, o uso de ATX (tópico ou intravenoso) não foi associado a aumento na incidência de trombose venosa profunda.

A metanálise de Realet *et al.*⁴⁰ avaliou a segurança do ATX concernente a complicações tromboembólicas em procedimentos cirúrgicos ortopédicos em membros inferiores. No caso das artroplastias de quadril, um total de 2.655 pacientes dos grupos ATX foram comparados a 1.941 controles. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de eventos tromboembólicos, havendo incidência de 1,1% tanto nos grupos ATX quanto nos grupos controle. A comparação por forma de administração (intravenosa ou intra-articular) do ATX também não mostrou diferença significativa em relação aos controles.

Efeito na perda sanguínea

Todos os estudos que fizeram parte deste trabalho mostraram efetividade do ATX na redução da perda sanguínea, conforme a Tabela 2. As diferentes formas de administração, com diferentes doses, mostraram efetividade neste aspecto. Em todos os estudos, os resultados tiveram significância estatística, com exceção de um. A diferença média (DM) nos estudos variou de uma redução na perda sanguínea de 523,2 mL a 179,35 mL, em comparação com o controle. A razão de chances (RC) variou de 0,31 a 0,51, mostrando efetividade na redução da perda sanguínea, em comparação com o controle.

Tabela 2: Resultados do efeito do ATX na redução da perda sanguínea

Estudo	Tipo de Estudo	Resultados de redução na perda sanguínea (IC95%)
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 254)	DM na perda de massa eritrocitária, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • Absoluta: -189 mL (-128 mL a -250 mL) • Relativa: -9,7% (-6,2% a -13,1%)
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 102)	Perda sanguínea estimada total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 897±177 mL <i>vs</i> 1153±345 mL
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 174)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 752,5±462,4 mL <i>vs</i> 1032,2±604,0 mL
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 207)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 832,7±279,8 mL <i>vs</i> 1093,3±379,7 mL • ATX intravenoso: 834,8±322,9 mL <i>vs</i> 1093,3±379,7 mL
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 170)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX intravenoso: 1125±514 mL <i>vs</i> 1464±556 mL • ATX tópico: 1211±425 mL <i>vs</i> 1464±556 mL
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 123)	Perda sanguínea pós-operatória média, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 349,9±219,5 mL <i>vs</i> 791,7±302,2 mL • ATX intravenoso: 474,9±207,3 mL <i>vs</i> 791,7±302,2 mL Soma das perdas sanguíneas intra- e pós-operatória médias, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 568,5 mL <i>vs</i> 1091,7 mL • ATX intravenoso: 762,4 mL <i>vs</i> 1091,7 mL
Yoonet <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Metanálise em rede (n = 1799)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico e intravenoso: RC 0,31 (0,18–0,56) • ATX intravenoso múltiplas doses: RC 0,40 (0,29–0,57) • ATX tópico: RC 0,50 (0,34–0,74) • ATX intravenoso em dose única: RC 0,51 (0,37–0,69)
Kuoet <i>et al.</i> (2018) ³⁸	Metanálise (n = 70)	DM na perda sanguínea, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • -359 mL (-1422 mL a +704 mL)
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	Metanálise em rede (n = 1349)	DM na perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: -179,35 mL (-196,72 mL a -161,97 mL) • ATX intravenoso: -317,00 mL (-590,11 mL a -43,89 mL)

ATX = ácido tranexâmico. IC95% = intervalo de confiança de 95%. DM = diferença média. RC = razão de chances.

Efeito nas taxas de transfusão sanguínea

Todos os estudos que fizeram parte deste trabalho mostraram efetividade do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea, conforme a Tabela 3. As diferentes formas de administração, com diferentes doses, mostraram efetividade neste aspecto. Em todos os estudos os resultados tiveram significância estatística, com exceção de um. A RC nos estudos variou de 0,04 a 0,34, o que simboliza uma redução de 66% a 96% nas chances de haver transfusão sanguínea, em comparação com o controle.

Tabela 3: Resultados do efeito do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea

Estudo	Resultados de redução nas taxas de transfusão sanguínea (IC95%)
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Taxa de transfusão de hemácias, ATX <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • RR 0,37 (0,22–0,63)
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 10,9% <i>vs</i> Placebo 34,0%
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 24,4% <i>vs</i> Controle 40,9%
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX-tópico 8,3% <i>vs</i> Controle 26,9% • ATX-intravenoso 10,3% <i>vs</i> Controle 26,9%
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: redução de 16,9% em relação ao placebo, sem significância estatística • ATX intravenoso: redução de 10,5% em relação ao placebo, sem significância estatística
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX intravenoso 4,9% <i>vs</i> Controle 41,5% • ATX tópico 17,1% <i>vs</i> Controle 41,5%
Yoon <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Taxa de transfusão sanguínea, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico e intravenoso: RC 0,04 (0,01–0,19) • ATX intravenoso múltiplas doses: RC 0,23 (0,15–0,35) • ATX tópico: RC 0,30 (0,19–0,47) • ATX intravenoso dose única: RC 0,34 (0,25–0,48)
Kuo <i>et al.</i> (2018) ³⁸	Taxa de transfusão sanguínea, ATX <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • RC 0,19 (0,09–0,37)
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	Taxa de transfusão sanguínea, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: RC 0,24 (0,14–0,41) • ATX intravenoso: RC 0,19 (0,13–0,28)

ATX = ácido tranexâmico. IC95% = intervalo de confiança de 95%. RR = risco relativo. RC = razão de chances.

Efeito na incidência de complicações tromboembólicas

Como o ATX é um antifibrinolítico, é comum haver dúvidas quanto à sua segurança com relação a complicações tromboembólicas. No entanto, em todos os estudos que analisaram o efeito do ATX na incidência de complicações tromboembólicas, o ATX não foi associado a aumento na incidência de tais complicações. Em todas as diferentes formas de administração, com diferentes doses, não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados do efeito do ATX na incidência de complicações tromboembólicas.

Estudo	Incidência de complicações tromboembólicas
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Não foi detectada nenhuma complicação tromboembólica clinicamente aparente durante o período de seguimento de 60 dias.
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas.
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de trombose venosa profunda.
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas.
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Todos os três casos suspeitos de trombose venosa profunda (1 no grupo placebo e 2 no grupo ATX tópico) tiveram resultado negativo na avaliação com Doppler.

Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Não houve evento trombótico nos grupos ATX, enquanto houve 1 caso de trombose venosa profunda no grupo controle.
Yoonet <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em qualquer forma de administração do ATX em comparação com o placebo.
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	O uso de ATX (tópico ou intravenoso) não foi associado a aumento na incidência de trombose venosa profunda, em comparação com o controle.
Realet <i>et al.</i> (2021) ⁴⁰	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de tromboembolismo venoso.

ATX = ácido tranexâmico.

CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados obtidos nos ensaios clínicos controlados randomizados e nas metanálises, inclusive metanálises em rede, que fizeram parte deste trabalho, conclui-se que o ácido tranexâmico é efetivo na artroplastia de quadril, com resultados animadores. Assim, a administração de ácido tranexâmico se mostra uma potente e segura opção a ser incluída no pacote de gerenciamento de sangue do paciente na artroplastia de quadril, diminuindo a perda de sangue e a taxa de transfusões sanguíneas e, conseqüentemente, reduzindo complicações clínicas relacionadas à transfusão, economizando gastos financeiros e atendendo a demanda de pacientes que não aceitam as transfusões, tais como as Testemunhas de Jeová, sem elevar a incidência dos temidos eventos tromboembólicos. Desta forma, há potencial de maior difusão da sua utilização na prática cirúrgica ortopédica.

REFERÊNCIAS

- Veronese N, Maggi S. Epidemiology of Hip Fracture and Social Costs. In: Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: Practical Issues in Geriatrics*. Cham, Suíça: Springer; 2017. p.19-30. doi:[10.1007/978-3-319-43249-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43249-6_2)
- Aubrun F. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur du patient âgé : aspect épidémiologique, facteurs de risque. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(10):e37-e39. doi:[10.1016/j.annfar.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.annfar.2011.08.010)
- Kjærvik C, Stensland E, Byhring HS, Gjertsen JE, Dybvik E, Søreide O. Hip fracture treatment in Norway: deviation from evidence-based treatment guidelines: data from the Norwegian Hip Fracture Register, 2014 to 2018. *Bone Jt Open.* 2020;1(10):644-653. doi:[10.1302/2633-1462.110.BJO-2020-0124.R1](https://doi.org/10.1302/2633-1462.110.BJO-2020-0124.R1)
- Veronese N, Kolk H, Maggi S. Epidemiology of Fragility Fractures and Social Impact. In: Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures*. Cham, Suíça: Springer; 2021. p.19-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565577/>. doi:[10.1007/978-3-030-48126-1_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48126-1_2)
- Cortet B. Épidémiologie de l'ostéoporose: l'incidence des fractures de hanche diminue. *Rev Prat.* 2012;62(2):175-179.
- Bhandari M, Einhorn TA, Guyatt G, Schemitsch EH, Zura RD, Sprague S, *et al.* Total Hip Arthroplasty or Hemiarthroplasty for Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2019;381(23):2199-2208. doi:[10.1056/NEJMoa1906190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906190)
- Moerman S, Mathijssen NMC, Tuinebreijer WE, Vochteloo AJH, Nelissen RGHH. Hemiarthroplasty and total hip arthroplasty in 30,830 patients with hip fractures: data from the Dutch Arthroplasty Register on revision and risk factors for revision. *Acta Orthop.* 2018;89(5):509-514. doi:[10.1080/17453674.2018.1499069](https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1499069)
- Emara WM, Moez KK, Elkhouly AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of post-operative bleeding in hemiarthroplasty. *Anesth Essays Res.* 2014;8(1):48-53. doi:[10.4103/0259-1162.128908](https://doi.org/10.4103/0259-1162.128908)
- Varacallo M, Luo TD, Johanson NA. Total Hip Arthroplasty Techniques. [Updated 2021 Jul 25]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507864/>
- Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, *et al.* Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2018;22:17-084. doi:[10.7812/TPP/17-084](https://doi.org/10.7812/TPP/17-084)
- Fagotti L, Ejnisman L, Miyahara HS, Gurgel HMC, Croci AT, Vicente JRN. Use of closed suction drainage after primary total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Rev Bras Ortop.* 2018;53(2):236-243. doi:[10.1016/j.rboe.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.rboe.2018.01.001)
- Huebner BR, Dorlac WC, Cribari C. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2017;28(2 Suppl.):S50-S60. doi:[10.1016/j.wem.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.wem.2016.12.006)
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98. doi:[10.1186/s13054-019-2347-3](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3)
- Pinto MA, Silva JG, Chedid AD, Chedid MF. Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis

- of cost-effectiveness for use in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):282-286. doi:10.1590/0102-6720201600040017
15. Stein-Wit MA, Meijer K. Tranexaminezuur: breed toepasbaar, weinig risico's [Tranexamic acid: widely applicable, few risks]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021;165:D5209.
 16. Astrup J. Igantifibrinolytisk behandling af subaraknoidalblødning med tranexamsyre ["Ultra-early" antifibrinolytic treatment of subarachnoidal bleeding with tranexamic acid]. *Ugeskr Laeger.* 2006;168(11):1107-1111.
 17. Butler FK, Giebner SD, McSwain N, Pons P. *Prehospital Trauma Life Support, Military Edition.* 8th ed. Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning; 2014.
 18. Wang Z, Zhang HJ. Comparative effectiveness and safety of tranexamic acid plus diluted epinephrine to control blood loss during total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):242. doi:10.1186/s13018-018-0948-1
 19. Silva Junior JM, Rezende E, Amendola CP, Tomita R, Torres D, Ferrari MT, *et al.* Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(2):77-83. doi:10.1590/s1516-31802012000200002
 20. Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, Napolitano LM. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(4):395-404. doi:10.1089/sur.2004.5.395
 21. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-914. doi:10.1097/01.TA.0000022460.21283.53
 22. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):132-139. doi:10.1001/2013.jamainternmed.1001
 23. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840-1853. doi:10.1182/blood-2018-10-860809
 24. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):337-344. doi:10.1182/hematology.2019000036
 25. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood.* 2019;133(17):1831-1839. doi:10.1182/blood-2018-10-833988
 26. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, *et al.* Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347-1358. doi:10.1111/trf.14006
 27. Frank SM, Wick EC, Dezern AE, Ness PM, Wasey JO, Pippa AC, *et al.* Risk-adjusted clinical outcomes in patients enrolled in a bloodless program. *Transfusion.* 2014;54(10 Pt 2):2668-2677. doi:10.1111/trf.12752
 28. Freedman J, Luke K, Monga N, Lincoln S, Koen R, Escobar M, *et al.* A provincial program of blood conservation: The Ontario Transfusion Coordinators (ONTraC). *Transfus Apher Sci.* 2005;33(3):343-349. doi:10.1016/j.transci.2005.07.011
 29. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, Burrows SA, Hofmann A, Ienco R, *et al.* Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2015;55(5):1082-1089. doi:10.1111/trf.12958
 30. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania. *Por que as Testemunhas de Jeová não aceitam transfusão de sangue?*. Disponível em: <https://www.jw.org/pt/testemunhas-de-jeova/perguntas-frequentes/por-que-testemunhas-jeova-nao-transfusao-sangue/> [Acesso em 04 de maio de 2021].
 31. Pérez-Jimeno N, Muñoz M, Mateo J, Mayoral AP, Herrera A. Efficacy of topical tranexamic acid within a blood-saving programme for primary total hip arthroplasty: a pragmatic, open-label randomised study. *Blood Transfus.* 2018;16(6):490-497. doi:10.2450/2018.0133-18
 32. Qiu J, Sun X, Zhang W, Ke X, Yang G, Zhang L. Effect of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty patients who receive continuous aspirin for prevention of cardiovascular or cerebrovascular events: A prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(7):1327-1332. doi:10.1016/j.otsr.2019.06.018
 33. Zhang XC, Sun MJ, Pan S, Rui M, Zhao FC, Zha GC, *et al.* Intravenous administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty does not change the blood coagulopathy: a prospective thrombelastography analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020;28(3):2309499020959516. doi:10.1177/2309499020959516
 34. Xu X, Jiang J, Liu W, Li X, Lu H. Application of thrombelastography to evaluate the effect of different routes administration of tranexamic acid on coagulation function in total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):430. doi:10.1186/s13018-019-1497-y
 35. Zhou KD, Wang HY, Wang Y, Liu ZH, He C, Feng JM. Is topical or intravenous tranexamic acid preferred in total hip arthroplasty? A randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204551. doi:10.1371/journal.pone.0204551
 36. Juraj M, Jaroslav V, Gažová A, Žufková V, Kyselovič J, Šteňo B. Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic

- acid in primary unilateral total hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(26):e26565. doi:10.1097/MD.00000000000026565
37. Yoon BH, Kim TY, Ko YS, Lee YK, Ha YC, Koo KH. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206480. doi:10.1371/journal.pone.0206480
38. Kuo FC, Lin PY, Wang JW, Lin PC, Lee MS, Chen AF. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3163-3170. doi:10.2147/DDDT.S175407
39. Zhao Z, Ma J, Ma X. Comparative efficacy and safety of different hemostatic methods in total hip arthroplasty: a network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):3. doi:10.1186/s13018-018-1028-2
40. Reale D, Andriolo L, Gursoy S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6961540. doi:10.1155/2021/6961540