



**Politécnico  
de Viseu**

Escola Superior  
de Saúde de Viseu

Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica 8ª Edição

**Eficácia do Ácido Tranexâmico como agente  
hemostático em pessoas submetidas a artroplastia total  
primária do joelho e anca**

**Revisão sistemática da literatura**

Fábio André Tavares Loureiro

Viseu, março de 2023





# **Eficácia do Ácido Tranexâmico como agente hemostático em pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca: revisão sistemática da literatura**

Fábio André Tavares Loureiro

Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica 8ª Edição

Dissertação apresentada à Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viseu para obtenção do Grau de Mestre em Enfermagem Médico-Cirúrgica

Orientação:

Professor Doutor António Madureira Dias

Viseu, março de 2023



## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor António Madureira Dias, por toda a colaboração, motivação e disponibilidade sempre demonstradas.

Agradeço a todas as pessoas fantásticas que conheci ao longo deste meu percurso, professores, colegas e outros profissionais com quem tive o privilégio de trabalhar e partilhar experiências.

À minha família, presença granítica na minha vida, sempre disposta a apoiar-me nesta caminhada.

**Obrigado.**



## Resumo

**Enquadramento:** O ácido tranexâmico (TXA) é um agente anti-fibrinolítico normalmente utilizado para reduzir a perda de sangue e da necessidade de recorrer a transfusões na artroplastia total primária da anca e do joelho, contribuindo para um menor tempo de internamento e recuperação mais célere.

**Objetivos:** Evidenciar a eficácia do protocolo de administração profilática do ácido tranexâmico em pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca.

**Métodos:** Revisão sistemática da literatura realizada através da metodologia PRISMA, tendo por base os critérios PICO. A busca foi realizada nos bancos de dados *PubMed* e *Web of Science*, usando uma expressão de busca baseada nos seguintes termos MeSH: arthroplasty" AND ((Arthroplasty, Replacement, Hip) OR ((Arthroplasty, Replacement, Knee)) AND "tranexamic acid" AND "hemostatics" OR Hemostatics" (287 artigos). Após leitura, análise e aplicação dos critérios de inclusão estabelecidos resultaram 4 artigos que foram integrados neste estudo. Aplicadas as orientações da JBI à metodologia PRISMA tendo em conta os critérios PICO.

**Resultados:** As evidências dos estudos revelam que o TXA possui um antifibrinolítico no campo cirúrgico devido à acumulação no espaço extracelular. Todavia, não tem efeito sistémico de ação e, por conseguinte, não impedirá a formação de coágulos noutras zonas. O TXA não foi associado a um risco acrescido de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. A utilização profilática do TXA é igualmente eficaz na redução de hemorragias na ATA e na ATJ. Ambas as cirurgias tiveram um efeito semelhante na fibrinólise. O TXA, administrado na mesma dose, consegue uma redução comparável na hemorragia em doentes submetidos a ARA e ATJ. As alterações nos parâmetros de fibrinólise são semelhantes em ambas as cirurgias e isto pode explicar porque é que a mesma dose de TXA leva a uma redução semelhante na hemorragia.

**Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que as grandes cirurgias ortopédicas estimulam o sistema de fibrinólise e que o TXA pode neutralizar parcialmente este efeito, tanto local como sistemicamente.

**Palavras-chave:** Artroplastia primária total da anca; Artroplastia primária total do joelho; ácido tranexâmico.



## Abstract

**Background:** Tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic agent commonly used to reduce blood loss and the need for transfusions in primary total hip and knee arthroplasty, contributing to a shorter hospital stay and faster recovery.

**Objectives:** To demonstrate the efficacy of a prophylactic tranexamic acid administration protocol in people undergoing primary total knee and hip arthroplasty.

**Methods:** Systematic literature review using the PRISMA methodology, based on the PICO criteria. The search was performed in PubMed and Web of Science databases using a search expression based on the following MeSH terms: arthroplasty" AND ((Arthroplasty, Replacement, Hip) OR ((Arthroplasty, Replacement, Knee)) AND "tranexamic acid" AND "hemostatics" OR Hemostatics" (287 articles). After reading, analysis and application of the established inclusion criteria, 4 articles resulted that were integrated in this study. Applied the JBI guidelines to the PRISMA methodology taking into account the PICO criteria.

**Results:** Evidence from the studies reveals that TXA has an antifibrinolytic effect in the surgical field due to accumulation in the extracellular space. However, it has no systemic effect of action and therefore will not prevent clot formation in other areas. TXA has not been associated with an increased risk of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The prophylactic use of TXA is equally effective in reducing bleeding in ATA and TKA. Both surgeries had a similar effect on fibrinolysis. TXA, given at the same dose, achieves a comparable reduction in bleeding in patients undergoing both ATA and TKA. The changes in fibrinolysis parameters are similar in both surgeries and this may explain why the same dose of TXA leads to a similar reduction in bleeding.

**Conclusion:** The results obtained suggest that major orthopedic surgeries stimulate the fibrinolysis system and that TXA can partially counteract this effect, both locally and systemically.

**Keywords:** Primary total hip arthroplasty; Primary total knee arthroplasty; tranexamic acid.



## Sumário

Introdução.....	15
1. Enquadramento teórico.....	19
1.1. Artroplastia total da anca.....	19
1.2. Artroplastia total do joelho.....	21
1.3. Ácido Tranexâmico: descrição e eficácia.....	27
2. Métodos.....	33
2.1. Questão de investigação e estratégia de pesquisa.....	33
2.2. Seleção dos estudos.....	34
2.3. Localização e seleção dos estudos.....	35
2.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	36
3. Resultados.....	39
3.1. Discussão dos resultados.....	43
Conclusão.....	46
Referências bibliográficas.....	49
Anexos.....	54







## Introdução

A perda de sangue perioperatória é uma preocupação significativa no caso das pessoas submetidas a artroplastia total das articulações. Um conjunto crescente de evidências científicas demonstrou que o ácido tranexâmico (TXA) é eficaz na redução da perda de sangue perioperatória e dos requisitos transfusionais tanto na artroplastia primária como na artroplastia de revisão da anca e do joelho (Estcourt et al., 2016).

O TXA, também denominado de trans-ácido 4-amino-metil-ciclohexano carboxílico, é um fármaco sintético que limita a perda de sangue através da inibição da fibrinólise e da degradação do coágulo. Quer a administração tópica, quer intravenosa de TXA, numa variedade de regimes de dosagem, provou ser eficaz (Melvin et al., 2015). Todavia, ainda em conformidade com os mesmos autores, e necessária mais investigação para determinar a dose ideal e os regimes de dosagem. Não obstante, existem evidências científicas para recomendar uma dose intravenosa inicial antes de se iniciar o procedimento, com pelo menos uma dose intravenosa adicional administrada no pós-operatório (Fillingham et al., 2018). Adicionalmente, as doses tópicas de TXA >2g parecem ser mais eficazes do que as doses mais baixas. Poucas reações adversas foram relatadas em pessoas submetidas a Artroplastia Total da Anca (ATA) e a Artroplastia Total do Joelho (ATJ), sem nenhum estudo até à data ter demonstrado um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos nesta população de pessoas (Drain et al., 2020). A otimização da hemostasia com anti-fibrinolíticos está a tornar-se uma prática cirúrgica comum. Grandes estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança do ATX na população traumatizada para reduzir a perda de sangue e transfusões (Amaral, 2020).

A artroplastia total do joelho e da anca estão associadas a uma perda substancial de sangue que varia de 800 a 1500 mL. A superfície óssea exposta por corte e libertação de tecido mole para corrigir a deformidade do joelho e/ou anca é o principal fator que contribui para a perda de sangue pós-operatória (Li et al., 2021). O aumento da perda de sangue pós-operatório em torno do joelho está associado a um aumento da dor, hematoma, diminuição da amplitude de movimento do joelho, infeção da ferida e anemia. A anemia comporta um risco potencial de tromboembolismo e insuficiência cardíaca em doentes cirúrgicos com antecedentes de doença cardiovascular ou cerebrovascular (Li et al., 2021).

Recentemente, estudos demonstraram que o TXA, um inibidor da fibrinólise, administrado por via intravenosa ou tópica à articulação do joelho e anca após a artroplastia é eficaz na redução de perdas de sangue pós-operatórias (Amaral, 2020). No entanto, de

acordo com o mesmo autor, em doentes com risco de tromboembolismo, a aplicação tópica de TXA durante a artroplastia total do joelho e da anca é mais segura do que a administração sistémica. Floseal® (Baxter, Deerfield, Illinois), um agente hemostático à base de trombina, consiste num componente mecânico, que é uma matriz de gelatina bovina que funciona como adesivo e selante, e um componente químico, que é uma trombina de origem humana. A mistura destes componentes resulta na mistura atuando como hemostasia e selante, o que diminui a hemorragia no campo cirúrgico (Amaral, 2020).

As transfusões de sangue alogénico na artroplastia do joelho e da anca estão associadas a um aumento do risco de eventos adversos graves. A morbilidade e a mortalidade associadas a estas transfusões incluem o aumento do tempo do internamento, a trombose venosa profunda, problemas ao nível da cicatrização de feridas e a mortalidade em noventa dias, após a intervenção cirúrgica. Além disso, a sobrevivência global a longo prazo da artroplastia está em risco, uma vez que as transfusões alogénicas têm sido associadas a taxas acrescidas de infeção peri-prostética das articulações (Drain et al., 2021). Estas preocupações levaram a um esforço para diminuir a taxa de transfusões peri-operatórias na artroplastia do joelho e da anca.

O uso alargado de anti-fibrinolíticos, principalmente o TXA, resultou numa grande diminuição das transfusões alogénicas nos procedimentos da artroplastia. Ao longo da última década, as transfusões diminuíram em cerca de um terço de todas as artroplastias do joelho numa taxa atual de aproximadamente 2% (Shah et al., 2019). O objetivo final do TXA é reduzir as complicações associadas às transfusões e à infeção peri-prostética das articulações. Além disso, houve preocupações iniciais de que, como agente anti-fibrinolítico, a administração de TXA pode aumentar o risco de oclusão vascular pós-operatória e eventos tromboembólicos. Como o efeito de tratamento do TXA é grande, em conformidade com Drain et al. (2021), os estudos clínicos realizados necessitavam de amostras mais dilatadas de doentes para demonstrar o real efeito da aplicação do TXA.

A ATA e a ATJ são cirurgias que frequentemente requerem transfusões. Diferentes estudos têm verificado a eficácia do TXA na redução de hemorragias e transfusões, requisitos em pessoas submetidos a estas cirurgias (Zhou et al., 2013). No entanto, alguns aspetos do mecanismo de ação do TXA permanecem ainda por esclarecer corretamente com base em evidências científicas. De acordo com Chrouser et al. (2018), o TXA tem um efeito anti-fibrinolítico no campo cirúrgico devido à acumulação no espaço extracelular. Porém, não tem efeito sistémico de ação e, por conseguinte, não impedirá a formação de coágulos noutros territórios. Outros autores especulam que os garrotes induzem à isquemia durante a ATA gerando mais fibrinólise local, e, portanto, um anti-fibrinolítico seria mais eficaz (Alvarez et al., 2019).

As pessoas submetidas a artroplastia total primária de joelho e anca correm o risco de perdas de sangue superiores a 1500 ml, sendo submetidas a transfusão de sangue alogénico em 10%-38% dos casos. A transfusão de sangue alogénico não é um procedimento benéfico e está associado a complicações, tais como transmissão de doenças infecciosas, reações transfusionais, sobrecarga de fluidos e infeção periprotética (Tang et al., 2019). Além disso, ainda em conformidade com os mesmos autores, pode levar a um prolongamento da hospitalização, eventos tromboembólicos e ao aumento de mortalidade intra-hospitalar.

Diferentes estratégias têm sido utilizadas para reduzir a perda de sangue depois da artroplastia total primária de joelho e anca, como, por exemplo, a transfusão autóloga, à utilização de TXA. O processo fibrinolítico é uma das principais causas de hemorragia intraoperatória. Ao agir com a inibição da hiperfibrinólise, o TXA estabiliza o coágulo de fibrina e reduz as perdas de sangue. Mecanicamente, é um inibidor competitivo de enzimas ativadoras de plasminogénio, prevenindo a sua atividade proteolítica para evitar a formação de plasmina e a consequente degradação da fibrina (Alvarez et al., 2019; Tang et al., 2019).

Posto isto, formulou-se a seguinte questão de investigação para a presente revisão sistemática da literatura: *Qual a eficácia do TXA como agente hemostático em pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca?*

Como objetivo de investigação, delineou-se o seguinte: averiguar a eficácia do TXA como agente hemostático em doentes submetidos a artroplastia total primária do joelho e anca.



## 1. Enquadramento teórico

### 1.1. Artroplastia total da anca

O envelhecimento é um fenómeno transversal nas sociedades ocidentais e agrega inumeráveis determinantes. Em Portugal 15,6% das pessoas com idade  $\geq 65$  anos não consideravam ter um bom ou muito bom estado de saúde, em 2020. A comparação dos dados com os valores dos países da União Europeia, em 2019, coloca Portugal no grupo com perceção de saúde mais baixa (Instituto Nacional de Estatística, INE, 2021). Verificando-se nos últimos anos um aumento da perceção do estado de saúde em Portugal, ficou demonstrado que 73,8% da população com idade  $\geq 65$  anos em 2020 tinham doenças crónicas ou um problema de saúde prolongado, ou seja, duração igual ou superior a 6 meses, e destes 60,8% possuíam limitação na realização de atividades, devido a problemas de saúde, com maior relevância nas mulheres. O envelhecimento da população e o aumento da doença articular degenerativa são condições que no contexto da ATA e Artroplastia Total da Anca (ATA) favorecem a perda funcional e a dependência (INE, 2021).

A Artroplastia Total da Anca (ATA) é um procedimento cirúrgico eficaz e de baixo custo, comumente usado em todo o mundo (Barrett et al., 2013; Seeber et al., 2017). É uma das intervenções com maior sucesso ao nível da ortopedia e configura-se como a melhor solução para a artrose da anca, uma vez que a cartilagem não possui capacidade de regeneração e não outro tratamento que possa reproduzir a cartilagem hialina de maneira fisiologicamente apropriada (Viana, 2014). A artroplastia consiste num tipo de cirurgia donde emerge uma articulação artificial. Assim, é uma cirurgia que tem por finalidade maximizar a restauração da integridade e da funcionalidade da articulação. Tal como referido, assume-se como o maior progresso das cirurgias ortopédicas, cuja reconstrução de uma articulação se processa através da implementação de uma prótese (Seeber et al., 2017).

As próteses podem ser parciais e totais. No que se refere à prótese parcial, esta é realizada com a substituição do colo e da cabeça do fémur através de uma prótese metálica na qual o acetábulo fica intacto. Por norma, a prótese usada tem a configuração da cabeça do fémur de dimensão original mais estável do que uma prótese com cabeça menor, todavia, possibilitando um maior desgaste do acetábulo (Cunha, 2008). Em relação à prótese total, é realizada uma substituição do colo e da cabeça do fémur com um componente femoral, substituindo-se o acetábulo por um componente acetabular. A cabeça da prótese total é inferior à anatómica. Dá origem a uma menor pressão e baixo coeficiente de atrito, resultando num menor desgaste, com aumento da durabilidade da prótese. Nesta situação, em decorrência da cabeça da prótese ser inferior, a instabilidade também é menor. São vários os

tipos de próteses, mas os mais correntes os seguintes: prótese total da anca (componente acetabular e componente femoral); cimentada prótese de Wagner; cimentada prótese de Chamley Muller e não cimentada prótese de Lord (Cunha, 2008).

De acordo com a Direção-Geral da Saúde (DGS), na sua Norma n.º 014/2013 (p.1),

“1 - a ATA deve ser considerada em pessoas com artropatia da anca que mantenham dor ou limitação na realização das atividades de vida diárias, após tentativa de tratamento conservador ou de outras opções cirúrgicas prévias (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I).

2. A artroplastia total da anca na fratura do colo do fémur pode ser considerada como tratamento de primeira opção (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I).

3. Na artroplastia total da anca, a fixação dos componentes (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa): a) em pessoas com idade inferior a 65 anos ou com boa qualidade óssea deve considerar-se a realização de uma artroplastia total não cimentada; b) em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, com má qualidade óssea, com mau estado geral ou curta expectativa de vida deve considerar-se a realização de uma artroplastia total cimentada.

4. Na artroplastia total da anca o tipo de interface a utilizar é ajustado à especificidade de cada doente, devendo contudo privilegiar-se a utilização dos interfaces metal/polietileno ou cerâmica/polietileno por apresentar resultados sobreponíveis com um custo inferior (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa).

5. Na artroplastia total da anca está contra-indicada a utilização do interface metal-metal (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I): a) na mulher em idade fértil; b) no caso de insuficiência renal; c) no caso de antecedentes conhecidos de hipersensibilidade aos metais.

6. Na artroplastia total da anca: a) é absolutamente indicada a profilaxia da infeção aquando da indução anestésica (...) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I); b) a profilaxia antitrombótica é iniciada no pós-operatório imediato (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)”.

A mesma Norma descreve que a dor e a disfunção da anca estão na origem do maior número de indicações para artroplastia, nomeadamente: “i. osteoartrose primária ou secundária; ii. osteonecrose da cabeça femoral; iii. doença inflamatória da anca; iv. fratura do colo do fémur” (DGS, 2013, p. 2). Constituindo-se como contra-indicações para a realização da ATA: “i. contra-indicações absolutas: i. infeção ativa (local ou sistémica); ii. imaturidade esquelética; iii. paraplegia ou tetraplegia. ii. contra-indicações relativas: i. obesidade mórbida; ii. artropatia de Charcot; iii. doença neurológica ou neuromuscular incapacitante e/ou progressiva” (DGS, 2013, p. 2). O mesmo organismo refere que a idade não constitui uma contra-indicação, excetuando os casos de imaturidade esquelética, para realização de uma ATA.

Quanto à substituição da articulação da anca, existem duas formas de macro-fixação de implantes, que são alcançadas com a utilização e/ou não-utilização de cimento. O sucesso das próteses “cimentadas são significativamente superiores às observadas com as próteses não-cimentadas” (Santos, 2019, p. 36). A mesma autora refere que artroplastia cimentada consiste num dos procedimentos mais utilizados na cirurgia ortopédica para tratar fraturas e doenças da articulação da anca. “Durante o procedimento cirúrgico, a cabeça femoral é removida e o canal femoral é perfurado, para ser preenchido com o cimento ósseo. A haste metálica é inserida no canal femoral e a sua fixação é garantida após a polimerização do cimento. Também a atividade acetabular tem que ser redimensionada de forma a permitir a introdução correta do componente acetabular protésico” (Santos, 2019, p. 36).

Phipps et al. (2003) referem que as próteses podem ser de vários materiais: cromo-cobalto, titânio, polietileno de alta densidade, cerâmica, com baixa fricção e utilização mais continuada, bem como outros materiais sintéticos. No que diz respeito à maneira como esta é fixada, pode compreender dois tipos: a cimentada ou a não cimentada. Assim, no que se refere à cimentada, interpõem-se os componentes através de uma camada de cimento que assume o papel de expansor da superfície dos componentes protésicos, possibilitando que ocorra uma transmissão da força entre a prótese e o osso, permitindo, ainda, o apoio do peso corporal no período pós-operatório imediato, porém resulta numa dificuldade acrescida em termo de revisão protésica, ou seja, feita num período temporal de quinze anos. Optar por um destes tipo de próteses relaciona-se com as características da própria pessoa, como as características da articulação coxofemoral, peso, idade, entre outros fatores (Phipps et al., 2003).

## 1.2. Artroplastia total do joelho

O joelho consiste numa das articulações mais complexas a nível de biomecânica, sujeita a sofrer lesões, quer traumáticas quer degenerativas. Em situações de desgaste são diversas as formas de tratamento, desde o uso de terapêutica até aos casos mais graves nos quais a cirurgia é a única solução. A Artroplastia Total do Joelho (ATJ) consiste numa técnica cirúrgica executada para a diminuição da dor, correção de deformidades e para possibilitar uma amplitude de movimento funcional, mantendo a estabilidade e a função articular para as atividades de vida diária (AVD's) (Bhave & Baker, 2015).

O número de ATJ tem aumentado de forma significativa nos últimos anos e a sua maior incidência acontece em pessoas na faixa etária dos 65 e 79 anos, sendo maior a incidência em mulheres, com uma representatividade de cerca de 65% mulheres. O aumento da

longevidade da população portuguesa tende a aumentar o número de intervenções cirúrgicas para redução da dor e para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com osteoartrite do joelho (Ciolac & Greve, 2021).

A artrose do joelho é designada de gonartrose, cuja dor crónica na articulação do joelho é comumente causada pela osteoartrite, especialmente em pessoas idosas, mas pode ter outras etiologias, como a artrite reumatoide. O diagnóstico inclui um histórico médico exato da pessoa e um exame clínico, que muitas vezes já fornecem indicações claras da causa da dor no joelho. Posteriormente, diagnósticos adicionais podem ser considerados, como os procedimentos radiológicos e os diagnósticos laboratoriais. O tratamento é determinado pela causa e pela condição individual da pessoa e visa reduzir a dor e preservar a mobilidade da articulação. Geralmente, a intervenção consiste na gestão e controlo da dor e reabilitação, bem como em procedimentos terapêuticos alternativos, principalmente em combinação. A ATJ só deve ser considerada quando as opções de tratamento conservador estiverem esgotadas (Bender et al., 2017).

A osteoartrose é reconhecidamente uma patologia comum e debilitante, incluída no conjunto de doenças crónicas atuais e com elevado impacto social e económico. Sendo a articulação coxofemoral uma das mais atingidas pela osteoartrose, a ATJ surge como o tratamento cirúrgico com maior sucesso e com objetivo de promover a qualidade de vida das pessoas com esta afeção, através do alívio da dor e melhoria da função. No entanto, as alterações físicas e psíquicas decorrentes de um ato cirúrgico, e neste caso da ATA, originam um défice de autocuidado e conseqüentemente necessidades específicas à reintegração na comunidade. Uma das principais causas de incapacidade crónica, na população idosa, é o surgimento de doenças articulares, sendo a articulação do joelho a mais afetada (Varacallo et al., 2021).

A osteoartrose caracteriza-se por ser uma doença lenta e progressiva de etiologia idiopática das articulações sinoviais. Em termos clínicos, ocorrem episódios recidivantes de sintomatologia dolorosa, sinovite com derrame articular e restrição progressiva do movimento. Ao nível radiológico, observa-se um estreitamento da entrelinha articular e excrescências ósseas marginais (Hinterholz & Muhlen, 2003). Esta patologia tem tendência a aumentar progressivamente com a idade, com um aumento de 7% a partir dos 65 anos e cerca de 11,2% a partir dos 80 anos (Christensen et al., 2017). Este acréscimo da prevalência e incidência com a idade prende-se particularmente com o reunir de múltiplos fatores de risco e transformações biológicas que surgem e/ou têm um agravamento devido ao processo de envelhecimento. Importa também referir que o excesso de peso tem sido um dos fatores de risco mais referidos, principalmente para a gonartrose (Christensen et al., 2017).

São vários os autores que classificam a osteoartrose em vários graus, que, apesar de diferirem em alguns pontos, revelam alguma homogeneidade, revelando que “quanto mais avançado for o estadio, maior será a dor, a limitação funcional e a necessidade de tratamento cirúrgico” (Borges, 2015, p. 21). De acordo com a mesma autora, Kellgren e Lawrence (1957) classificam a progressão da osteoartrose em 5 graus, correspondendo o grau 0 à inexistência de qualquer alteração radiográfica característica da patologia; no grau 1 ocorre o osteófito mínimo sem redução do espaço articular; no grau 2 verifica-se a presença de osteófito mínimo com ínfima redução do espaço articular; no grau 3 há presença de osteófito moderado com moderada redução do espaço articular; no grau 4 o espaço articular revela-se quase ou completamente atenuado com esclerose do osso subcondral. De acordo com esta avaliação radiológica, sugere-se o tratamento cirúrgico a partir do grau 3 (Rejaili et al., 2005, cit. por Borges, 2015, p. 21).

A osteoartrose, igualmente conhecida como artrose, consiste numa doença de natureza degenerativa, que afeta predominantemente a cartilagem articular, resultando no seu desgaste progressivo. É multifatorial que envolve, a longo prazo, todos os elementos da articulação, sendo esta uma estrutura anatómica do esqueleto que possibilita o movimento das peças ósseas entre si, que se preservam ligadas através da cápsula articular. Para que estas peças possam deslizar, “são revestidas por uma camada lisa e resistente, a cartilagem articular, um tecido amortecedor que reveste as superfícies ósseas, permitindo o seu deslizamento sem contacto entre si, evitando o seu desgaste” (Narciso et al., 2019, p. 1). De acordo com os mesmos autores, a cartilagem é alimentada pelo líquido articular, igualmente denominado de líquido sinovial, sendo “muito viscoso e que lubrifica a articulação, facilitando os seus movimentos para que ocorram sem atrito”. Contudo, com o processo de envelhecimento, a cartilagem articular vai-se deteriorando, resultando “num espessamento do osso que se encontra por baixo da cartilagem (osso sub-condral), que origina os osteófitos. Neste processo degenerativo ocorrem frequentemente fenómenos de inflamação articular, que podem causar dor e muitas vezes aumento do volume da articulação” (Narciso et al., 2019, p. 1).

As articulações mais frequentemente envolvidas pela osteoartrose consistem nas pequenas articulações das mãos e as articulações que suportam o peso corporal (articulações de carga), nomeadamente: joelhos, ancas, coluna vertebral e pés. Trata-se de uma doença pouco frequente antes dos 40 anos, com maior incidência com a idade avançada. Acima dos 70 anos, mais de 85% das pessoas mostram sintomas de osteoartrose e quase 100% com alterações nas radiografias compatíveis com esta patologia. Porém, o seu aparecimento mais precoce ou noutras articulações pressupõe que “seja secundária a outros processos patológicos de natureza traumática, inflamatória ou metabólica” (Narciso et al., 2019, p. 1). De

acordo com os mesmos autores, na osteoartrose do joelho a principal manifestação consiste na dor na parte anterior do joelho, sobretudo ao subir ou descer escadas. Numa fase mais avançada, pode provocar uma limitação significativa dos movimentos e da marcha, dificultando a realização das AVD's. As mudanças na angulação contribuem bastante para o desenvolvimento da osteoartrose no joelho, como é o varismo ou valgismo dos joelhos (joelhos "arqueados").

As duas formas de osteoartrose são a primária (idiopática) e a secundária. Na primária, a etiologia é desconhecida, todavia a idade é um fator relevante no desenvolvimento da doença. Evidências científicas mostram que há uma componente genética. A doença articular secundária resulta de uma situação que destrói a cartilagem, sujeitando a articulação a um esforço crônico ou que origina instabilidade articular. Os sintomas criados pela artrose são sobretudo a dor e a dificuldade no movimento da articulação que é afetada, dando origem à dor é do tipo mecânico, que se exacerba com o movimento e o suporte de carga, com alívio em repouso. Este tipo de dor é mínimo ao acordar, agravando-se ao longo do dia, e interfere significativamente na realização das AVD's. A rigidez manifesta-se depois de períodos de repouso, desaparecendo com o movimento. Resulta também na limitação da marcha, que se agrava na gonartrose em estadios mais avançados, na medida em que há a desestruturação do osso subcondral e a redução da espessura da cartilagem resultam na deformidade articular, causando o desvio axial e a deformidade no apoio da marcha. Aquando da inspeção, a articulação tem o volume aumentado e a palpação pode demonstrar uma consistência dura em decorrência da presença de osteófitos. Os movimentos são dolorosos e crepitantes, sendo muito frequente a ocorrência de um maior déficit da extensão relativamente à flexão (Granito, 2017).

Devido à patologia, a dor crónica e a incapacidade funcional expressiva são resultado do desgaste da articulação, bem como a não resposta aos tratamentos conservadores, o que implica o tratamento cirúrgico com recurso à ATJ (Borges, 2015). A corroborar, Narciso et al. (2019, p. 17), referem que a cirurgia está recomendada nos estadios avançados da osteoartrose, devendo ser considerada nos casos em que existe dor intensa e redução incapacitante da mobilidade. Neste âmbito, são três os tipos de cirurgias: "osteotomia de correção de desalinhamentos do eixo articular; artroscopia diagnóstica e terapêutica; prótese total articular", sendo a colocação de prótese articular a cirurgia mais comum, a qual promove o "alívio da dor e melhoria da mobilidade, com conseqüente benefício na qualidade de vida". Contudo, a pessoa "deve evitar atividades que sobrecarreguem a prótese".

A ATJ consiste numa técnica cirúrgica que objetiva a redução da dor, a correção de deformidades e a possibilidade de uma amplitude de movimento (ADM) funcional, procurando-se manter a estabilidade e a função do joelho para a realização das atividades de vida diária

(Júnior et al., 2005). De acordo com os mesmos autores, a ATJ resulta na substituição artificial dos componentes anatómicos do joelho, instituindo-se como um procedimento eficaz para o tratamento da dor, assim como para a correção de deformidades relacionadas com a osteoartrose e a artrite reumatoide. A ATJ é uma das cirurgias mais económicas e consistentemente bem-sucedidas da ortopedia, com resultados confiáveis em pessoas que sofrem de osteoartrite degenerativa em estágio terminal. Especificamente pode aliviar a dor, restaurar a função e levar a uma melhor qualidade de vida (Varacallo et al., 2021).

Segundo a Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económico (OCDE, 2017), a prevalência da ATJ tem particular incidência na osteoartrose, sendo a idade o fator mais comum do desenvolvimento e progressão da doença com particular incidência nas mulheres e com aumento gradual a partir dos 50 anos de idade. Entre os fatores de risco encontram-se a obesidade, a inatividade física e as lesões. Os avanços significativos no tratamento cirúrgico da doença articular do joelho tem promovido opções efetivas para diminuir a dor e a incapacidade associada a estas condições músculo-esqueléticas. A ATJ é considerada a intervenção mais efetiva para osteoartrite severa do joelho diminuindo a dor e a deficiência, bem como restaura em algumas pessoas uma função próxima da normal (Varacallo et al., 2021).

Evidências publicadas pela American Association of Orthopaedic Surgeons, conforme referem Eisemon, & Heislein (2016), revelam que na ATJ houve uma prevalência em 2004 de 267 mil casos e em 2010 de 600 mil, projetando para o ano de 2030 a média estimada de 3 milhões de cirurgias de ATJ, apontando para um acréscimo significativo destas situações. Os mesmos autores mencionam que se estima que para cerca de 81% a 92% das pessoas que são submetidas a ATJ, após o implante, tenham cerca de 15 anos de vida útil. Todavia, após esse período será necessário a substituição da prótese.

Associado à complexidade do procedimento cirúrgico e do decorrer do internamento, as pessoas submetidas a ATJ expõem “comummente uma diminuição severa do grau de força do quadríceps, comprometimento da força muscular, principalmente devido a dor, diminuição de ativação muscular voluntária e atrofia muscular, traduzindo-se numa maior dependência no autocuidado e conseqüente inatividade” (Flamínio, 2018, p. 32). De acordo com o mesmo autor, a resultante dependência no autocuidado leva à incapacidade na realização das atividades de vida diária (AVD’s), nomeadamente lavar-se, arranjar-se, usar o sanitário, transferir-se, andar com auxiliares de marcha. Neste sentido, o autor citado reforça a importância dos cuidados diferenciados da Enfermagem de Reabilitação nestas pessoas, o que se torna num importante meio na recuperação e na reintegração da pessoa após a alta, tendo “por base todas as intervenções sistematizadas nas pessoas submetidas a ATJ, e que visam permitir aumento da funcionalidade” (Flamínio, 2018, p. 32).

A ATJ é realizada sobretudo em pessoas com idade  $\geq 60$  anos, podendo também ser realizada em pessoas com idades mais jovens. A OCDE publicou que, em 2017, a Suíça, a Alemanha, a Áustria e a Bélgica foram os países que tiveram as taxas mais altas nas intervenções cirúrgicas da anca e do joelho. O México e o Chile apresentavam taxas de cirurgia da anca e do joelho particularmente baixas. Comparativamente à média dos países da OCDE, Portugal está abaixo dessa média quer na cirurgia da anca, quer na do joelho, com 91 cirurgias por cada 100.000 habitantes no caso da anca e apenas 62 por cada 100.000 cirurgias no caso das cirurgias do joelho (OCDE, 2017).

A ATJ é tida como um dos procedimentos do foro ortopédico de maior eficácia no domínio da ortopedia, com melhorias visíveis na qualidade de vida para os doentes. Leão et al. (2014) referenciam que é um procedimento cirúrgico confiável que objetiva a redução da dor e da incapacidade. A ATJ surge, de acordo com Borges (2015), como a cirurgia ortopédica com maior taxa de êxito e a que proporciona ao doente e equipa de saúde um maior grau de satisfação. Em decorrência dos desenvolvimentos surgidos nas últimas décadas é espectável esperar taxas mínimas de infeção ou rejeição e uma sobrevivência do implante superior aos 95% aos 10 anos após implantação. Segundo a mesma autora, a reabilitação, pré e pós-operatória, contribui para o aumento da funcionalidade, para a melhoria do estado de saúde dos doentes e para uma melhor adaptação às atividades de vida diária.

Salvatori-Rubí et al. (2014) realizaram um estudo - um ensaio descritivo - no qual descreveram a evolução clínica de pessoas submetidas a ATJ por gonartrose grau IV secundária com deformidade angular em varo. Foram utilizadas as seguintes variáveis, sexo, idade, lado afetado, tipo de abordagem, tipo de prótese, tipo de marcha pós-cirúrgica, infeção, estado vascular, dor pós-cirúrgica, rejeição de material protético, deformidade angular em varo-flexion pré e pós-cirurgicamente. Os resultados revelam que 69,2% eram homens e 30,8% mulheres, a média de idade foi 72,38, com mínimo de 56 anos e um máximo de 82 anos; 46,2% joelhos esquerdos e 53,8% joelhos direitos. Todas as pessoas tiveram uma abordagem parapatelar medial e balanceamento ósseo, 23,1% tiveram balanceamento ligamentar; 7,6% foram submetidas a ATJ estabilizada posteriormente e 93,3% não estabilizada posteriormente; 7,6% apresentavam infeção, nenhuma tinha comprometimento vascular, 76,9% deambulava com auxílio de bengala, 15,4% deambulava por conta própria e 7,6% não andava. A média da deformidade angular pré-operatória foi de 15,77 e a média pós-operatória foi menor ou igual a 5o, a diferença das médias pré e pós-operatórias foi 36,719 e na flexão 0,439,  $p=0,00$  e  $p=0,669$ , respetivamente. Os autores concluíram que a evolução clínica das pessoas com gonartrose secundária com deformidade angular em varo submetidas a ATJ é boa, com complicações semelhantes às descritas na literatura científica.

A osteoartrose do joelho, tal como já referido, é uma das causas mais comuns de incapacidade e a sua prevalência está a aumentar à medida que aumenta o crescimento populacional. Mais de 50% das pessoas com idade superior aos 65 anos têm alterações radiográficas no joelho que indicam osteoartrose, cujo risco de a desenvolver no joelho deve-se a uma multifatorial e complexa interação de fatores constitucionais e mecânicos. Em casos refratários ou avançados, a ATJ é atualmente uma cirurgia comumente executada, que permite à pessoa mover o joelho sem dor, para além de manter várias atividades diárias, permitindo-lhe levar uma vida normal (Aggarwal et al., 2016; Monteiro et al., 2021).

### 1.3. Ácido Tranexâmico: descrição e eficácia

A grande cirurgia ortopédica eletiva está frequentemente associada à hemorragia, exigindo a necessidade de transfusão de sangue. Até 37% das pessoas submetidas a ATA primária e 25% a ATJ primária requerem transfusão de sangue no pós-operatório. Estima-se que a perda média de sangue durante a ATA primária pode ser entre 1.000 e 2.000 mL. Da mesma forma, a ATJ primária pode resultar numa perda pós-operatória de até 2.000 mL de sangue (Kim et al., 2015). Uma possível opção farmacológica para prevenir hemorragias cirúrgicas em cirurgia ortopédica eletiva é a utilização de ATX, que foi originalmente descoberta em 1962 por dois grupos de investigação independentes. Os investigadores tinham descoberto que a forma trans-ácido 4-amino-metil-ciclohexano carboxílico tinha propriedades anti-fibrinolíticas. Como um ácido sintético derivado da lisina com uma carga molecular de 157 g/mol, o TXA exerce a sua atividade anti-fibrinolítica por uma interação reversível com o plasminogénio e a protéase ativa (Kim et al., 2015). Segundo os mesmos autores, um dos primeiros estudos randomizados que examinou a eficácia do TXA na redução da perda de sangue após artroplastia total das articulações foi em 1997 por Hiippala et al.. No seu estudo, 75 pessoas submetidas a ATJ primária foram aleatorizadas para receberem ou soro fisiológico normal ou TXA intravenosa. O grupo TXA mostrou uma redução significativa na perda de sangue e número médio de unidades transfundidas sem aumento de eventos tromboembólicos venosos.

O ATX consiste num “potente agente anti-fibrinolítico, sintético, análogo do aminoácido lisina, inicialmente desenvolvido e sintetizado no Japão por Utako e Shosuke Okamoto em 1962” (Amaral, 2020, p. 8). O TXA é um análogo molecular da lisina que inibe a fibrinólise ao impedir a ligação do plasminogénio à fibrina. A sua utilização preventiva foi estudada em diferentes procedimentos cirúrgicos e provou a sua eficácia na redução de hemorragias

intraoperatórias, sendo recomendado em cirurgias com uma perda de sangue esperada superior a 500 mL (Colomina et al., 2021).

Em 2010, o ATX alcançou grande reconhecimento à escala mundial, na decorrência da concretização de um estudo denominado de CRASH-2, que se tratou de um ensaio clínico randomizado e controlado, com uma amostra de doentes adultos com significativa hemorragia, relacionada com o traumatismo, submetidos depois ao tratamento com ATX em diferentes períodos após a ocorrência das lesões. Atualmente, “o ATX integra a mais recente versão da lista de medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e que devem existir em cada sistema nacional de saúde” (Amaral, 2020, p. 8).

O aumento da atividade fibrinolítica tem demonstrado ser um fator de contribuição para o aumento da perda de sangue durante a artroplastia total das articulações. O TXA contraria o processo fibrinolítico ao bloquear indiretamente a degradação da fibrina. Especificamente, o ATX liga-se de forma competitiva à união da lisina sobre O plasminogénio, mas fá-lo de uma forma reversível, impedindo subsequentemente a ligação da fibrina ao complexo ativador de plasminogénio-plasmina e, portanto, a degradação da fibrina fica bloqueada (Kim et al., 2015).

O mecanismo de ação do ATX foi ainda mais elucidado através da sua utilização no angioedema hereditário, sendo caracterizado por um fenómeno recorrente, circunscrito com episódios agudos de dor abdominal e risco de asfixia. Estes sintomas vasoativos são causados por um défice inibidor de C1-esterase que resulta na ativação descontrolada do sistema de complemento e sobreprodução de fragmentos. Na década de 1970, dois ensaios aleatórios, duplo-cegos e cruzados mostraram uma diminuição do número e da gravidade de edema em pessoas tratadas com ATX (Kim et al., 2015). Segundo os mesmos autores, o mecanismo de ação do TXA em défices do inibidor de C1-esterase depende provavelmente da sua atividade anti-plasmática, que prejudica a libertação de vasoativos mediadores, tais como a histamina e a bradicinina. A utilização de TXA ativa continuamente os sistemas de contacto e fibrinolíticos, evita a acumulação de vasopéptidos e reduz o número e a gravidade de ocorrência de edema nas pessoas.

A via de administração mais comum para o ATX em estudos publicados sobre a artroplastia total das articulações é a dose IV. Fillingham et al. (2018) relataram que em pessoas saudáveis que receberam uma dose IV de 10 mg/kg de TXA, a concentração plasmática foi mais elevada no espaço de uma hora após, com 30% excretados na urina após uma hora, 55% em 3 horas e 90% após 24 horas. O tempo de semivida da dose IV TXA foi estimado entre 80 e 120 minutos. Além disso, o ATX penetra rapidamente no líquido sinovial e nas membranas, atingindo a mesma concentração no líquido sinovial que no plasma em 15 minutos após a administração IV. Administração tópica de AXT intra-articular e/ou periarticular

de tecido mole é outra via conhecida de administração em artroplastia total das articulações. Uma das vantagens de utilização tópica é a absorção sistêmica mínima. Wong et al. (2010) relataram que os níveis plasmáticos de TXA tópicos foram 70% inferior a uma dose equivalente de TXA IV. A média níveis de plasma após a aplicação de baixas (1,5 g) e altas (3,0 g) as doses tópicas de TXA foram de 4,5 e 8,5 mg/L, respetivamente, enquanto o nível de plasma uma hora após 10 mg/kg de TXA IV era de 18 mg/L. Após administração oral e intramuscular, o TXA foi rapidamente absorvido com concentrações máximas de plasma a 2-3 e 0,5 horas, respetivamente. A biodisponibilidade sistêmica de TXA oral foi de aproximadamente 33%.

O TXA é geralmente bem tolerado e a maioria das reações adversas são consideradas leves ou moderadas. Os eventos graves são raros em ensaios clínicos e revisões sistemática da literatura têm demonstrado que o TXA é seguro em vários procedimentos cirúrgicos diferentes, como são exemplo a ATA e ATJ (Colomina et al., 2021). Contudo, segundo ainda os mesmos autores, após muitos anos de experiência com TXA em vários campos, tais como a cirurgia ortopédica, questiona-se atualmente se a dosagem, via e intervalo de administração utilizados e os métodos usados para controlar e analisar o mecanismo anti-fibrinolítico do TXA são realmente ótimos. Estas questões necessitam de ser avaliadas e revistas com recurso às últimas evidências para melhorar a segurança e eficácia do TXA no tratamento de hemorragia intracraniana e hemorragia em procedimentos traumáticos.

A administração de TXA reduz a mortalidade em pessoas com traumatismo hemorrágico e em hemorragia perioperatória. Há também evidências de TXA noutros cenários, tais como cirurgia cardiovascular, pessoas com doença hepática submetidas a cirurgia invasiva ou procedimentos com risco de hemorragia e em pessoas com patologia hemorrágica aguda (Gandhi et al., 2013).

As transfusões de sangue alogénico na ATA e ATJ estão associadas a um aumento do risco de acontecimentos adversos graves. A morbidade e mortalidade associadas a estas transfusões incluem o aumento do tempo de internamento, trombose venosa profunda, problemas relacionados com a cicatrização de feridas e mortalidade aos noventa dias. Além disso, a sobrevivência global a longo prazo do implante está em risco, uma vez que as transfusões alogénicas têm sido associadas a taxas acrescidas de infeção periprotética das articulações (Drain et al., 2020). Estas preocupações, conforme ainda os mesmos autores, levaram a um esforço concentrado para diminuir a taxa de transfusões perioperatória na ATA e ATJ. O uso alargado de anti-fibrinolíticos, principalmente o TXA, resultou numa grande diminuição das transfusões alogénicas em artroplastias. Ao longo da última década, as transfusões diminuíram de cerca de um terço de todas substituições do joelho em 2010 a uma taxa atual de aproximadamente 2% (Drain et al., 2020).

A grande maioria das evidências da eficácia do TXA levou à sua aplicação generalizada na prática do Bloco Operatório, com o objetivo de reduzir as complicações associadas a transfusões relacionadas com as infeções periprotéticas das articulações. Além disso, inicialmente houve preocupações de que, como agente anti-fibrinolítico, a administração de TXA pudesse aumentar o risco de oclusão vascular pós-operatória e eventos tromboembólicos. Como o efeito do tratamento do TXA é grande, estes estudos clínicos necessitam de números de doentes mais pequenos para demonstrar o resultado final primário de uma redução da taxa de transfusão. Este problema tornou difícil observar diferenças em eventos mais pequenos e mais raros, tais como infeção periprotética das articulações ou outras complicações vasculares oclusivas adversas, como a embolia pulmonar, enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Drain et al., 2020; Monteiro et al., 2021).

A *The American Association of Hip and Knee Surgeons* (AAHKS), *The American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), *The Hip Society* (THS), *The Knee Society* (TKS) e a *The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* (ASRA) têm trabalhado em conjunto para desenvolver *guidelines* baseadas em evidências científicas sobre a utilização de TXA em ATA e ATJ primárias, cujo objetivo é melhorar o tratamento de pessoas com tratamento cirúrgico ortopédico e reduzir a variação da prática, promovendo uma abordagem multidisciplinar baseada em evidências científicas sobre a utilização de TXA.

Uma meta-análise de qualidade moderada de 82 estudos de alta qualidade realizada por Fillingham et al. (2019) demonstrou evidências significativas da capacidade do TXA na redução do risco de hemorragia e a necessidade de transfusão durante a fase perioperatória de artroplastias primárias da anca e do joelho. As meta-análises subsequentes suportaram as propriedades do TXA em termos de distribuição de sangue. Na ATA, o TXA intravenoso e tópico foi demonstrado com heterogeneidade limitada na meta-análise direta para reduzir a hemorragia. Da mesma forma, verificou-se que o TXA intravenoso e tópico reduziu o risco de transfusão comparado com placebo em 60% e 71%, respetivamente. A meta-análise de baixa dose IV (< 20mg/kg ou ≤ 1g), alta dose IV (≥ 20mg/kg ou > 1g), alta dose tópica (> 1,5g), oral e combinada IV/tópico de TXA revelou uma redução do risco de hemorragia em comparação com o placebo. De forma correspondente, a meta-análise demonstrou uma dose baixa IV, alta dose IV, alta dose tópica, baixa dose tópica e combinação IV/tópico TXA para reduzir significativamente o risco de transfusão.

Num estudo realizado por Amaral (2020), cujo objetivo consistiu na avaliação da eficácia de um protocolo de administração profilática de ATX, implementado no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, administrado a doentes submetidos a artroplastia total primária de joelho e anca. A amostra ficou constituída por 198 doentes intervencionados

prévia e subsequentemente à implementação do protocolo. O autor analisou a eficácia da administração do ATX através da análise comparativa da queda dos níveis de hemoglobina, número de eritrócitos e plaquetas, bem como da necessidade de recorrer a transfusões com concentrado de eritrócitos a fim de reestabelecer o volume de sangue perdido. Os resultados do estudo revelam que, na amostra de doentes intervencionada ao joelho posteriormente à implementação do protocolo, ocorreu um decréscimo na queda dos níveis de hemoglobina e número de eritrócitos de 30,26% e 33% em comparação com o período análogo, respetivamente. Quanto aos doentes intervencionados à anca, a redução foi de 2,42% e de 10% para os dois parâmetros analíticos em questão. Relativamente à necessidade de realizar transfusões com concentrado de eritrócitos, nos doentes intervencionados ao joelho, a taxa de transfusão passou de 18% para 2% depois da implementação do protocolo de ATX, enquanto nos doentes intervencionados à anca não houve registo de qualquer alteração, com uma taxa de 12% antes e após implementação do mesmo. De acordo com o autor, este estudo possibilitou demonstrar a eficácia do protocolo de administração profilática de ATX aos doentes submetidos às cirurgias em questão, com forte contributo para um menor tempo de internamento e recuperação mais rápida.



## 2. Métodos

Este estudo foi realizado de acordo com as normas de revisão sistemática da literatura da *Cochrane* e do *Joanna Briggs Institute* (JBI), que são, como referem Cunha e Santos (2021, p. 36), “as duas estruturas internacionais com maior impacto na síntese da evidência”. Uma revisão sistemática da literatura é um estudo de pesquisa de estudos, em que, para se qualificar como tal, tem de possuir padrões de transparência e reprodutibilidade, usando-se métodos explícitos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar os resultados empíricos dos estudos incluídos (Aromataris & Munn, 2020). Cunha e Santos (2021, p. 35) referem que “globalmente, as revisões sistemáticas podem sintetizar evidência de estudos quantitativos (meta-análise) e/ou sintetizar evidência de estudos qualitativos (meta-síntese)”. Os mesmos autores salientam que “várias organizações internacionais e nacionais recomendam a sua implementação porque: a tomada de decisão é simplificada; a incerteza, o risco e a viabilidade são reduzidos; e a qualidade dos cuidados melhorada” (Cunha & Santos, 2021, p. 17).

A revisão sistemática da literatura segue as seguintes etapas: na primeira fase, deve ser formulada a questão de investigação, que deve ser respondida, através dos resultados; na segunda fase, procurar as evidências, deve ser realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente para identificar os estudos relevantes; na terceira etapa, deve selecionar-se os estudos; na quarta fase tem lugar a avaliação crítica da qualidade dos estudos; na quinta fase procede-se à extração dos dados; e na sexta fase apresenta-se uma síntese dos dados (Cunha & Santos, 2021).

Tendo em conta os autores supracitados, a presente revisão sistemática da literatura caracteriza-se por ser uma meta-síntese, ou seja, consiste num “processo interpretativo” que exige que os “revisores categorizem os achados dos estudos; agreguem as categorias para desenvolver achados pertinentes” (Cunha & Santos, 2021, p. 35).

### 2.1. Questão de investigação e estratégia de pesquisa

A identificação do tema e definição da questão de investigação assume-se como o ponto primordial na realização de uma revisão sistemática da literatura, por forma a orientar as estratégias de pesquisa. Esta etapa exige reflexão, debate e reformulação, pois, como referem Cunha e Santos (2021, p. 38), “questões mal formuladas levam a indecisões relativamente aos resultados a incluir na revisão”, ou seja, a questão de investigação, ainda em conformidade com os mesmos autores, consiste “no primeiro e mais importante passo no planeamento da revisão (Cunha & Santos, 2021, p. 40).

Esta revisão sistemática foi realizada através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), tendo por base os critérios PICO: sendo que (P) corresponde a População - Pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca; (I) a Intervenção - Administração de ATX como agente hemostático; [C] – Comparador: doentes submetidos a ATA e ATJ com e sem Administração de ATX; [O] *Outcomes* – Redução da perda de sangue e da necessidade de recorrer a transfusões com concentrado de eritrócitos para reestabelecer o volume de sangue perdido.

Assim, a questão de investigação estabelecida é: “Qual a eficácia do TXA como agente hemostático em doentes submetidos a artroplastia total primária do joelho e anca?”

Para a identificação de estudos relevantes, que nos permitam responder à questão de investigação formulada, procedeu-se primeiramente à definição da expressão de busca e à escolha das bases de dados onde a mesma foi efetuada. O glossário MeSH da *National Library of Medicine* (NLM) foi usado para identificar os termos MeSH mais adequados para cada descritor da expressão de busca. Estes descritores foram conjugados com os operadores booleanos AND e OR, tendo resultado numa primeira expressão de busca composta exclusivamente por termos MeSH: numa primeira expressão de busca composta exclusivamente por termos MeSH: "arthroplasty"[MeSH Terms] OR Arthroplasty[Text Word] AND ((Arthroplasty, Replacement, Hip) OR ((Arthroplasty, Replacement, Knee)) AND "tranexamic acid"[MeSH Terms] OR Tranexamic Acid[Text Word] AND "hemostatics"[All Fields] OR "hemostatics"[MeSH Terms] OR Hemostatics[Text Word]. O glossário MeSH foi então novamente utilizado para enriquecer esta expressão com termos em linguagem natural, sinónimos ou hierarquicamente contidos nos termos MeSH da expressão inicial. Deste processo resultou a expressão de busca final que foi empregue, a 18 de agosto de 2022, na pesquisa de artigos nas bases de dados *Web of Science* e *PubMed*.

## 2.2. Seleção dos estudos

A presente revisão sistemática da literatura incluiu artigos originais, realizados em pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca às quais foi administrado ATX como agente hemostático. Os critérios de seleção que foram aplicados, concretamente, à seleção dos estudos para inclusão nesta revisão sistemática estão descritos na Tabela 1:

**Tabela 1.** Critérios de inclusão para a seleção dos estudos

<b>Critérios de Inclusão</b>		
<b>Design/Métodos:</b>	<b>Âmbito</b>	<b>Publicação</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pessoas submetidas a artroplastia total primária do joelho e anca;</li> <li>• Grupo/leituras de controlo válidas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na área da cirurgia ortopédica;</li> <li>• Com administrado ATX como agente hemostático;</li> <li>• Com redução da perda de sangue e da necessidade de recorrer transfusões com concentrado de eritrócitos para reestabelecer o volume de sangue perdido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser artigo original (estudo primário);</li> <li>• Texto integral disponível;</li> <li>• Escrito em língua inglesa e portuguesa.</li> </ul>

Nesta fase, foram selecionados os estudos a incluir de acordo com os critérios pré-definidos. Foram também considerados como critério de inclusão o friso temporal de 2016-2022 e estudo controlados randomizados.

Procedeu-se à remoção das entradas duplicadas nas duas bases de dados pesquisadas. Os títulos e os resumos foram avaliados a fim de se removerem os estudos que, claramente, não se enquadravam nos critérios de inclusão definidos. Este processo envolveu dois investigadores para minimizar o viés e como forma de garantir que não eram excluídos estudos importantes. Após esta primeira seleção, seguiu-se a avaliação dos textos completos, uma vez mais com vista a eliminar os que não estavam abrangidos pelos critérios de inclusão. Para todos os artigos excluídos foram registados os motivos de exclusão

### 2.3. Localização e seleção dos estudos

A seleção foi realizada por vários investigadores que por consenso decidiram quais os estudos a incluir, seguidamente, foram obtidas as publicações desses estudos para análise posterior nas bases de dados *Web of Science* e *PubMed*.

Posteriormente à realização da pesquisa, todas as citações identificadas foram transferidas para o *rayyan* e os duplicados removidos. Para avaliar a sua elegibilidade, os títulos e resumos foram analisados por dois revisores independentes. Como houve consenso, não foi necessária a inclusão de um terceiro revisor, para critério de desempate. O *rayyan* também foi utilizado como ferramenta de registo do cegamento dos revisores. Após a remoção dos duplicados, a biblioteca dos artigos foi distribuída pelos revisores para seleção independente e, após esse procedimento, as bibliotecas foram reconciliadas para análise da concordância da seleção. De seguida, foram definidos e aplicados rigorosos critérios de inclusão.

A pesquisa bibliográfica será efetuada usando MEDLINE (PubMed®) e Web of Science®.

**Quadro 1.** Termos de Pesquisa pela PubMed®

<b>#1</b>	“(arthroplasty OR “Arthroplasty, Replacement, Hip” OR “Arthroplasty, Replacement, Knee)
<b>#2</b>	("tranexamic acid" )
<b>#3</b>	("hemostatics" )
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

**Quadro 2.** Termos de Pesquisa pela Web of Science®

<b>Search</b>	<b>Query</b>
<b>#1</b>	“(arthroplasty OR “Arthroplasty, Replacement, Hip” OR “Arthroplasty, Replacement, Knee)
<b>#2</b>	("tranexamic acid" )
<b>#3</b>	("hemostatics" )
<b>#4</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>

As etapas de seleção dos estudos que fazem parte do *corpus* de análise encontram-se no diagrama que representará o PRISMA, o qual contemplou as quatro etapas de seleção dos artigos: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. O diagrama de fluxo PRISMA (cf. figura 1) resume, visualmente, o processo de seleção. Inicialmente registra o número de artigos encontrados e, em seguida, torna o processo de seleção transparente, descrevendo as decisões seguidas nas várias etapas da revisão sistemática. O número de artigos é registado nas diferentes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Page et al., 2021). Assim, figura o processo de seleção dos estudos, onde se compreende todo o percurso descrito até à obtenção da amostra final.

#### 2.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica é uma etapa importante de qualquer revisão sistemática da literatura. Por conseguinte, fazer uma avaliação com precisão do tipo de estudo é a primeira prioridade e a escolha da ferramenta adequada também é importante (Ma et al., 2020). Nesta revisão, recorreu-se, tal como apresentado na tabela 2, à “Grelha para avaliação crítica de um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado” (RCT) de Roque et al. (2007) para todos os estudos incluídos, tendo-se obtido um score de 95% para cada um dos

estudos, sugestivo de qualidade metodológica, cujas grelhas estão apresentadas no Anexo 1.

**Tabela 2.** Grelha para avaliação crítica de um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

<b>VALIDADE DOS RESULTADOS</b>	<b>S</b>	<b>?</b>	<b>N</b>	<b>n/a</b>
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecido?	2	1	0	n/a
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2	1	0	n/a
<b>IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS</b>				
15. A dimensão do efeito terapêutico foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
<b>APLICABILIDADE DOS RESULTADOS</b>				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado:	2 – resposta afirmativa = sim 1 – pouco claro/possivelmente 0 – resposta negativa = não n/a – não aplicável			
Score total (soma dos scores atribuídos) _____ [A]				
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) _____ [B]				
Score máximo possível (2 x B) _____ [C]				
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) _____%				

Fonte: Roque et al. (2007, p. 43)

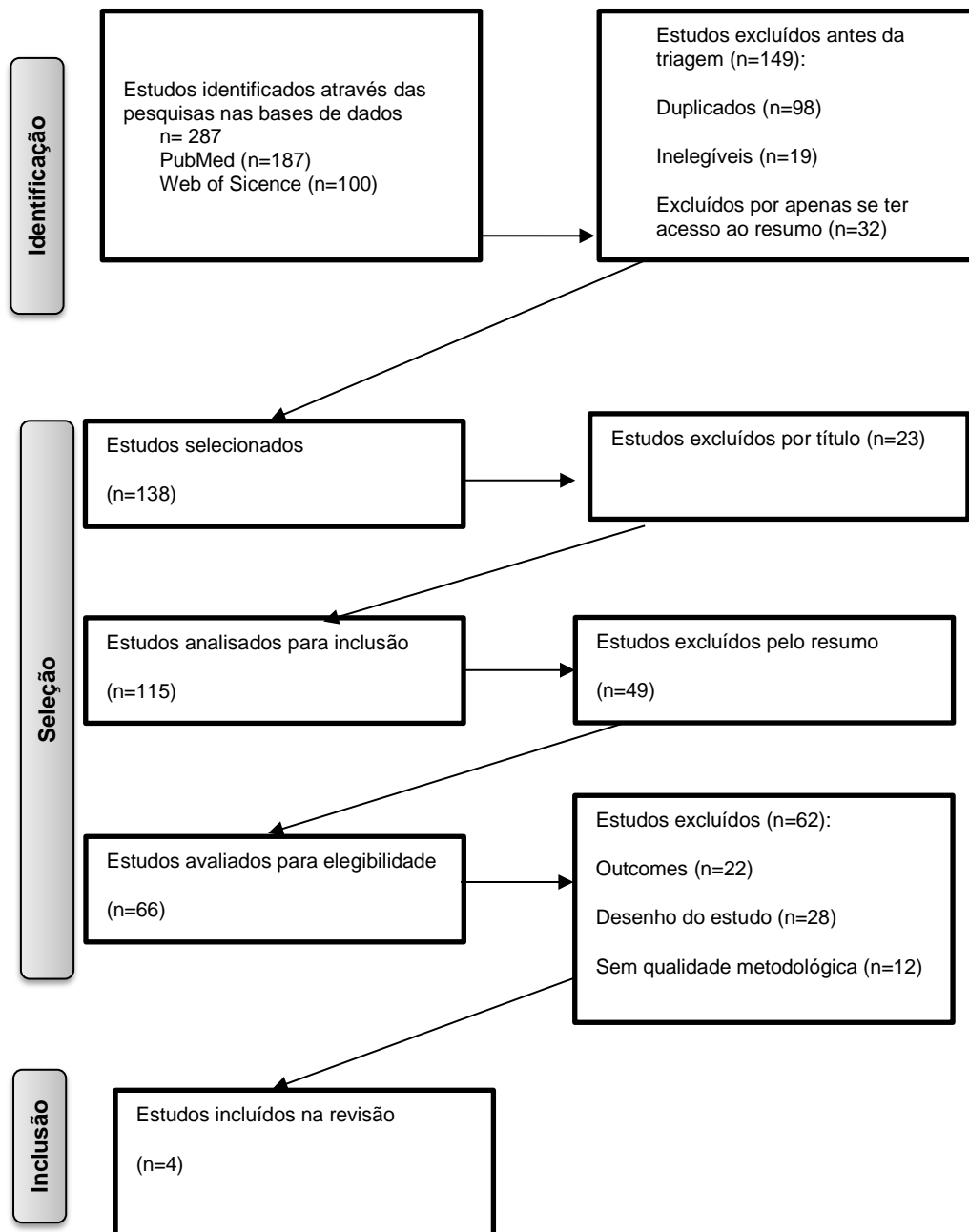


### 3. Resultados

Resultante das pesquisas efetuadas nas bases de dados referenciadas, foram identificados 287 artigos. Do primeiro processo de triagem excluíram-se 149 estudos, dos quais 98 pela sua duplicação nas bases de dados, 19 pela sua inelegibilidade e 32 por apenas disponibilizarem o acesso ao resumo. Para a fase da seleção transitaram então 138 estudos, tendo-se excluído 23 pela análise do título, tendo restado 115 estudos, dos quais 49 foram excluídos pela leitura do resumo. Assim, permaneceram 66 estudos com elegibilidade, dos quais 22 não davam resposta à questão de investigação, 28 não eram RCT's e 12 por não apresentarem qualidade metodológica. Em síntese, foram incluídos no estudo 4 artigos que apresentaram qualidade metodológica, após a aplicação da grelha de avaliação de qualidade, tal como é descrito no diagrama de fluxo esquematizado na figura 2.

A seleção dos estudos deve seguir então a metodologia PRISMA, que é um conjunto mínimo de itens baseados nas evidências. Este centra-se principalmente na identificação, seleção e inclusão de estudos, como a seguir se apresenta (McKenzie et al., 2021) (cf. figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de fluxo PRISMA



**Fonte:** Adpatado de McKenzie et al. (2021).

Não foi possível realizar-se metanálise pela heterogeneidade da amostra. Por conseguinte, fez-se uma síntese narrativa dos quatro estudos considerados. Concebeu-se uma síntese descritiva que continha os principais aspetos de cada um dos estudos, assim como a análise da sua qualidade metodológica.

Segue-se a apresentação dos principais resultados da análise dos estudos selecionados, que foram agrupados e organizados numa tabela, com a finalidade de se responder à questão de investigação. O quadro que se segue resume as características e as dimensões dos estudos, facilitando, assim, a sua compreensão e a comparação entre eles, nomeadamente: autor/ano de publicação; nome do artigo/autores; país; tipo de estudo/participantes; objetivos; intervenções e resultados (cf. tabela 3).

**Tabela 3. Apresentação dos resultados obtidos**

Nº Artigo / Título / Autores/ Ano	País	Tipo de estudo e amostra	Objetivo(s)	Intervenções	Resultados
E1 - Assessment of the use of tranexamic acid after total knee arthroplasty. Leite CBG, Ranzoni LV, Gligio PN, Bonadio MB, Melo LP, Demange MK, Gobbi RG. (2020)	Brasil	Estudo retrospectivo comparativo, com uma amostra de 173 doentes foram distribuídos retrospectivamente em dois grupos: uso do ATX e grupo de controlo.	Avaliar o perfil de perda sanguínea e hemotransfusões após a introdução de ATX	Foram analisados valores da hemoglobina (Hb), débito do dreno, necessidade transfusional e complicações tromboembólicas.	Entre os doentes admitidos no estudo, 82 foram sujeitos ao ATX. A hemotransfusão ocorreu em 3 casos do grupo ATX (3,7%) e em 27 doentes do grupo de controlo (29,7%, $p < 0,001$ ). A queda de Hb teve média de 2,7 g/dl ( $\pm 1,39$ ) e o débito do dreno, mediana de 270 ml no grupo ATX. No grupo de controlo, os valores foram de 3,41 g/dl ( $\pm 1,34$ ; $p < 0,001$ ) e de 460 ml ( $p < 0,001$ ), respetivamente. Ocorreram eventos tromboembólicos em 2 casos (2,4%) no grupo ATX e em 3 no grupo de controlo (3,3%, $p > 0,999$ ).
<b>Análise crítica da qualidade</b>	<b>95%</b>				
E2 - Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement. Alvarez, J., Santiveri, F. J., Ramos, M. I., Gallart, L., Aguilera, L., & Puig-Verdie, L. (2019)	Espanha	Estudo prospetivo em dupla ocultação em doentes programados para a ATA ou ATJ: 44 do grupo experimental: 11 PTA e 11 PTJ tratados com TXA; grupo de controlo: 11 PTA e 11 PTJ sem TXA	Comparar o efeito do TXA na hemorragia e fibrinólise em ambos os tipos de cirurgia, e registar as complicações tromboembólicas.	Os doentes receberam TXA (2 bolus de 10 mg/kg) ou placebo. Foram avaliadas a hemorragia e a fibrinólise, realizadas ecografia por doppler e tomografia computadorizada a fim de avaliar quaisquer complicações tromboembólicas.	As perdas hemorragia foram significativamente menores no grupo TXA (média de 921 mL vs 1383 mL em ATA e 969 mL vs 1223 mL em ATJ), e não foram necessárias transfusões com TXA, enquanto 5 unidades de sangue foram transfundidas em doentes do grupo de controlo. O TXA foi igualmente eficaz na redução da hemorragia em ambas as cirurgias (33% em ATA e 21% em ATJ). O aumento médio significativo dos d-dimers da linha de base para 6 h após a cirurgia (1004 $\mu\text{g/L}$ para 10.284 $\mu\text{g/L}$ na ATA e 571 $\mu\text{g/L}$ para 6480 $\mu\text{g/L}$ na ATJ) foi atenuado pela TXA (1077 $\mu\text{g/L}$ para 2590 $\mu\text{g/L}$ na ATA e 655

Análise crítica da qualidade	95%					µg/L para 2535 µg/L na ATJ).
E3 - Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement. Castro-Menéndez, M., Pena-Paz, S., Rocha-García, F., Rodríguez-Casas, N., Huicilizco, R., & Montero-Viéites, A. (2016)	Espanha	Estudo prospectivo de intervenção aleatória num total de 240 doentes submetidos a ATA e ATJ.	de	Analisar a eficácia e segurança do TXA na ATA e ATJ, com aplicação de 2 g intravenosa em dois regimes diferentes.	Os doentes, foram divididos em 3 grupos: (1) controlo; (2) 1g de TXA intraoperatório, seguido de outro pós-operatório; e (3) 2g pré-operatório. Foram estudadas as hemorragias pós-operatórias, a taxa de transfusão, e as complicações tromboembólicas.	Houve diferenças significativas ( $p < .005$ ) ao comparar a média total de hemorragias e transfusão entre os grupos 1 e 2, e entre os grupos 1 e 3, mas não entre os dois grupos TXA (2 e 3). Os autores registaram apenas uma complicação no grupo 1 (trombose venosa profunda).
E4 - O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril: uma avaliação do seu impacto em diferentes protocolos de administração. Melo, G. L. R., Lages, D. S., Madureira Junior, J. L., Pellucci, G. de P., & Pellucci, J. W. J. (2017)	Brasil	Estudo prospectivo e randomizado, com 42 doentes submetidos à ATA.	foi e	Avaliar o uso do ATX na artroplastia total do quadril (ATQ) quanto à redução da perda sanguínea e queda de hemoglobina.	O grupo 1 recebeu uma dose venosa de ATX de 15mg/kg 20 minutos antes da incisão, em bólus; o grupo 2 recebeu uma dose endovenosa de 15mg/kg em bólus, 20 minutos antes da incisão, e uma dose extra de 10mg/kg através de bomba de infusão durante a duração do procedimento cirúrgico. Os doentes do grupo 3 – controlo – não receberam ATX. Foram feitas dosagens de hemoglobina pré e pós-operatória e foi medida a perda sanguínea em 24 horas após a cirurgia através do uso de dreno portovac.	Redução significativa na quantidade de sangramento através do dreno portovac e redução na queda da hemoglobina pós-operatória nos doentes com ATX. Não houve diferença significativa na queda de hemoglobina entre os grupos 1 e 2, bem como não houve necessidade de hemotransfusão. Dois doentes do grupo 3 necessitaram de hemotransfusão.
Análise crítica da qualidade	95%					

### 3.1. Discussão dos resultados

A ATA e a ATJ são cirurgias que muitas vezes requerem transfusões. Diferentes estudos têm verificado a eficácia do TXA na redução de hemorragias e transfusões em doentes submetidos a estas cirurgias, sendo exemplo os que foram considerados na presente revisão. No entanto, alguns aspetos do mecanismo de ação do TXA permanecem obscuros, como salientam Christensen et al. (2017). De acordo com Barrett et al. (2013), o TXA possui um antifibrinolítico no campo cirúrgico devido à acumulação no espaço extracelular. Todavia, não tem efeito sistémico de ação e, por conseguinte, não impedirá a formação de coágulos noutras zonas. Nos estudos que constituíram *corpus* de estudo, o TXA não foi associado a um risco acrescido de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

No E1 de Leite et al. (2020), o uso do ATX foi efetivo na redução de hemotransfusões, queda de Hb e débito drenado no 1º dia pós-operatório, sem aumento de eventos tromboembólicos. No E2 de Alvarez et al. (2019) não houve diferenças nos episódios tromboembólicos, ficando demonstrado que a utilização profilática do TXA é igualmente eficaz na redução de hemorragias na ATA e na ATJ. Ambas as cirurgias tiveram um efeito semelhante na fibrinólise. No E3 de Castro-Menéndez et al. (2016), apesar de não ter realizado para investigar a eficácia já bem estabelecida do TXA, mas para confirmar se 2g intravenosas de TXA são seguras, considerado o regime mais benéfico, ficou demonstrado que ambos os padrões comprovados de 2g de TXA intravenoso são eficazes na redução de hemorragias e das necessidades de transfusões, sem aumentar a taxa de complicações. No E4 de Melo et al. (2017), os resultados evidenciam que o uso do TXA por via endovenosa na ATA reduziu as taxas hemorragia no pós-operatório e queda da hemoglobina sérica de forma significativa, sem aumentar os efeitos tromboembólicos. Os métodos bólus e bólus + bomba de infusão demonstraram ter uma influência semelhante quanto à hemoglobina, perda sanguínea através dos drenos e necessidade de hemotransfusão.

De acordo com Alvarez et al. (2019), o TXA, administrado na mesma dose, consegue uma redução comparável na hemorragia em doentes submetidos a ARA e ATJ. As alterações nos parâmetros de fibrinólise são semelhantes em ambas as cirurgias e isto pode explicar porque é que a mesma dose de TXA leva a uma redução semelhante na hemorragia. O TXA também reduz a taxa de transfusão em relação ao placebo. O seu estudo revelou que a taxa de transfusão, a incidência de complicações tromboembólicas, incluindo eventos subclínicos, não foi maior nos doentes tratados com TXA. O seu estudo demonstrou que a administração da profilaxia TXA é uma estratégia eficaz na redução de hemorragia quer na ATA quer na ATJ. Os mesmos autores salvaguardam que, embora estudos e meta-análises tenham

avaliado a utilização de TXA na nestas duas cirurgias, poucos foram concebidos especificamente para comparar a eficácia deste tratamento em ambas. Além disso, tanto quanto é era do seu conhecimento, à data de realização do seu estudo, não havia estudos que tivessem avaliado tanto a eficácia do TXA com alterações na fibrinólise. Embora a redução hemorragia, após a administração de TXA seja semelhante na ATA e na ATJ, há uma ligeira tendência a favor desta última. Ficou também evidenciado que agressividade da cirurgia e o volume da hemorragia e não a isquemia é que determina a extensão da fibrinólise. Por exemplo, o volume de hemorragia na ATA foi ligeiramente superior do que na ATJ (uma média de 160 mL). De igual modo, a dose de TXA pode determinar a eficácia do tratamento. Numa meta-análise, anterior, na ATJ, a maioria dos estudos incluiu doses mais baixas utilizadas (<15 mL/kg), ou mesmo doses únicas (repetimos a dose às 3 h) (Gandhi et al., 2013). Estes autores, com base em estudos controlados randomizados, constaram também diferenças na perda de sangue a favorecerem o TXA em relação ao grupo de controlo em doentes submetidos a ATA e a ATJ, respetivamente [ -1,149 (p < 0,001; IC 95% -1,298, -1,000), -0,504 (p < 0,001; IC 95%, -0,672, -0,336)]. Os rácios de probabilidades combinados favoreceram menos os doentes que requereram transfusões alogénicas para ambas as cirurgias com a utilização de TXA respetivamente [0,145 (p<0,001; IC 95%, 0,094, 0,223), 0,327 (p< 0,001; IC 95%, 0,208, 0,515)]. Os rácios de probabilidades combinados não indicaram uma incidência aumentada de desenvolvimento de complicações tromboembólicas como a trombose venosa profunda com utilização de TXA na ATA e a ATJ, respetivamente [1,030 (p=0,946; IC 95%, 0,439, 2,420), 1,070 (p = 0,895; IC 95%, 0.393, 2.911)].

Revisões sistemáticas da literatura e meta-análises demonstram o papel do TXA, nos casos da artroplastia total primária de joelho e anca, na redução da perda de sangue e das necessidades transfusionais, sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos (Yang et al., 2012; Kim et al., 2010; Tang et al., 2019). O TXA é normalmente indicado para prevenir e tratar diferentes causas de hemorragia, incluindo grandes procedimentos cirúrgicos, tais como os ortopédicos, as cirurgias cardíacas e os transplantes de fígado. A este respeito, o TXA reduz a necessidade de transfusão de sangue e, portanto, a sua utilização em doentes politraumatizados pode diminuir a mortalidade através da prevenção da hemorragia excessiva (Riaz et al., 2019). A prevalência da ATJ e da ATA está a aumentar e ambas estão associadas considerável perda de sangue, aumentando. Assim, um risco de transfusão. A perda de sangue frequentemente leva a uma anemia pós-operatória significativa, predispondo a um aumento do risco de eventos cardiopulmonares, reações transfusionais, e aumento dos custos dos cuidados de saúde (Leite et al., 2020). As transfusões alogénicas podem também aumentar o risco de infeção pós-operatória. Deste modo, sendo a ATX um aminoácido sintético que bloqueia competitivamente a lisina nos locais de ligação ao plasminogénio,

atrasa a conversão do plasminogénio em plasminogénio (Melo et al., 2017; Alvarez et al., 2019).

## Conclusão

A evidência dos estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura sugere que o TXA pode ser administrado por via intravenosa ou por via tópica na ferida cirúrgica. Reduz a perda de sangue e é eficaz na cirurgia ortopédica, como a ATA e ATJ. Sendo este um marcador de níveis de trombina, ficou demonstrado que não se alterou significativamente em qualquer momento, antes ou depois da cirurgia, mesmo com administração do TXA, tendo sido a produção de trombina proposta como um marcador preditivo de complicações trombóticas, com aumento no contexto de algumas cirurgias.

A utilização da profilaxia TXA para reduzir as complicações induzidas em relação à perda de sangue continua a ser vista com cautela, embora não haja evidências do seu envolvimento em eventos tromboembólicos. Nos estudos considerados os doentes foram submetidos a estudos de imagem pós-operatórios com o objetivo de detetar episódios subclínicos de complicações tromboembólicas, com poucos casos (incidência a rondar os 2,3%) a revelarem complicações tromboembólicas. A literatura relata uma incidência de complicações tromboembólicas subclínica entre 17% na ATA e de 44,3% na ATJ, detetadas com venografia/flebografia. Todavia, após leitura atenta dos artigos, constatou-se que a sensibilidade do Doppler era baixa (20%/30%), o que pode explicar em parte a menor incidência detetada.

Tendo em conta os resultados obtidos e as limitações apontadas pelos autores são necessários mais estudos para determinar o regime de TXA mais eficaz. Os estudos sugerem que doses elevadas podem reduzir a perda de sangue, mas isto deve provavelmente ser ponderado contra o risco de trombose. Sem dúvida, é necessário um grande estudo para clarificar a eficácia e segurança dos diferentes regimes de dosagem. Algumas iniciativas promissoras já foram iniciadas a este respeito, tal como ficou demonstrado neste trabalho. Enquanto se aguardam os resultados doutros ensaios, pode considerar-se que os analisados fornecem dados de segurança baseados em testes altamente sensíveis aplicados sistematicamente a todos os doentes, o que pode fornecer dados para futuras meta-análises.

Em conclusão, a administração profilática da mesma dose de TXA mostra uma redução semelhante no pós-operatório ao nível da perda de sangue tanto na ATA como ATJ. Os parâmetros da fibrinólise não diferiram entre as cirurgias, embora tenham sido observadas algumas alterações induzidas por TXA.

O TXA reduz significativamente a perda de sangue em vários procedimentos cirúrgicos e melhora as taxas de sobrevivência em doentes traumatizados com hemorragias graves. Embora atue principalmente como inibidor da fibrinólise, também tem um efeito anti-inflamatório e pode ajudar a atenuar a síndrome de resposta inflamatória sistémica encontrada

em alguns doentes submetidos a cirurgia cardíaca. No entanto, a administração de doses elevadas de TXA tem sido associada a convulsões e outros efeitos adversos que aumentam o custo dos cuidados e a administração de TXA para reduzir a hemorragia perioperatória precisa de ser padronizada.



## Referências bibliográficas

- Aggarwal, A. K., Singh, N., & Sudesh, P. (2016). Topical vs Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss After Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study. *The Journal of Arthroplasty*, 31(7), 1442–1448. doi:10.1016/j.arth.2015.12.033
- Alvarez, J., Santiveri, F. J., Ramos, M. I., Gallart, L., Aguilera, L., & Puig-Verdie, L. (2019). *Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. doi:10.1016/j.redare.2019.01.008
- Alvarez, J., Santiveri, F.J., Ramos, M.I., Gallart, L., Aguilera, L., & Puig-Verdie, L. (2019). Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*.; 66(6):299-306. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2019.01.011.
- Amaral, P.R.R. (2020). *Estudo da eficácia do Ácido Tranexâmico como agente hemostático em doentes submetidos a artroplastia total primária de joelho e anca*. (Dissertação de Mestrado). Universidade da Beira Interior. Acedido em <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/11720>
- Barrett, W. P., Turner, S. E., & Leopold, J. P. (2013). Prospective randomized study of direct anterior vs postero-lateral approach for total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*; 28( 9 ), 1634-1638 . doi:10.1016/j. arth.2013.01.034
- Bender, T.T.A., Marinova, M., Radbruch, L., Conrad, R., Jobst, D., & Mücke, M. (2017). Kniegelenkschmerzen bei Arthrosezeichen [Knee joint pain with signs of arthrosis]. *Schmerz*; 31(3):319-333. German. doi: 10.1007/s00482-017-0199-9.
- Bhave, A., & Baker, E. (2015). *Rehabilitation protocol. Total Knee Arthroplasty*. Rubin Institute of Advanced Orthopedics, Sinai Hospital, Baltimore.
- Borges, S.C.S.C. (2015). *Resultados da implementação de um programa de reabilitação em utentes submetidos a artroplastia total do joelho*. (Dissertação de Mestrado). Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Bragança. Acedido em <https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/12000/1/Sandra%20Cristina%20Soeiro%20Correia%20Borges.pdf>
- Carvalho Júnior, L. H. de, Castro, C. A. C. de, Gonçalves, M. B. J., Rodrigues, L. C. M., Cunha, F. V. P. da, & Lopes, F. de L. (2005). *Amplitude de movimento após artroplastia total do joelho. Acta Ortopédica Brasileira*, 13(5), 233–234. doi:10.1590/s1413-78522005000500004

- Castro-Menéndez, M., Pena-Paz, S., Rocha-García, F., Rodríguez-Casas, N., Huici-Izco, R., & Montero-Viéites, A. (2016). *Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, 60(5), 315–324. doi:10.1016/j.recote.2016.07.003
- Christensen, R., Bartels, E. M., Astrup, A., & Bliddal, H. (2017). Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 66(4), 433-439. doi: 10.1136/ard.2006.065904
- Ciolac, E. G., & Greve, J. M. (2021). Muscle strength and exercise intensity adaptation to resistance training in older women with knee osteoarthritis and total knee arthroplasty. *Clinics (Sao Paulo)*; 66(12), 2079-2084.
- Cunha, E.L. (2008). *Enfermagem em Ortopedia*. Lisboa, LIDEL.
- Cunha, M., & Santos, E. (2021). *Revisão sistemática da literatura com meta-análise: um guia prático para iniciantes*. Lisboa, Porto, Viseu Aveiro: Edições Esgotadas.
- Davey, J. R., Kim, C., & Park, S. S.-H. (2015). *Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. Journal of Blood Medicine*, 239. doi:10.2147/jbm.s61915
- Donato, H., & Donato, M. (2019, March). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Medica Portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Estcourt, L. J., Desborough, M., Brunskill, S. J., Doree, C., Hopewell, S., Murphy, M. F., & Stanworth, S. J. (2016). Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD009733. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009733.pub3>
- Fillingham, Y. A., Ramkumar, D. B., Jevsevar, D. S., Yates, A. J., Shores, P., Mullen, K., ... Della Valle, C. J. (2018). *The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. The Journal of Arthroplasty*.
- Gandhi, R., Evans, H. M., Mahomed, S. R., & Mahomed, N. N. (2013). *Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. BMC Research Notes*, 6(1), 184. doi:10.1186/1756-0500-6-184
- Gandhi, R., Evans, H.M., Mahomed, S.R. et al. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes* 6, 184 (2013). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-184>

- Hinterholz, E., & Muhlen, C. (2003). Osteoartrose / Osteoarthritis. *RBM Rev. Bras. Med*, 60, 87-91.
- Instituto Nacional de Estatística (2021). Estatísticas da Saúde-2019. Lisboa: INE. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=257483090&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=257483090&PUBLICACOESmodo=2)
- Kim, T. K., Chang, C. B., & Koh, I. J. (2013). *Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22(8), 1849–1858. doi:10.1007/s00167-013-2487-y
- Leite, C.B.G., Ranzoni, L.V., Gligio, P.N., Bonadio, M.B., Melo, L.P., Demange, M.K., & Gobbi, R.G. (2020). Assessment of the use of tranexamic acid after total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bras*; 28(2), 74-7. DOI: 10.1590/1413-785220202802228410
- Maria J. Colomina, Laura Contreras, Patricia Guilabert, Maylin Koo, Esther Méndez, Antoni Sabate (2021). Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Brazilian Journal of Anesthesiology* . <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022>.
- Melo, G. L. R., Lages, D. S., Madureira Junior, J. L., Pellucci, G. de P., & Pellucci, J. W. J. (2017). *O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril: uma avaliação do seu impacto em diferentes protocolos de administração. Revista Brasileira de Ortopedia*, 52, 34–39. doi:10.1016/j.rbo.2017.06.007
- Melvin JS, Stryker LS, Sierra RJ. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Dec;23(12):732-40. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00223.
- Narciso, L., Capela, S., Fernandes, S., Seixas, M.I., Cruz, M., & Fonseca, J.E.C. (2019). *Manual informativo para o doente com osteoartrose*. Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Acedido em [https://www.chln.pt/media/k2/attachments/servico\\_reumatologia/Manual%20da%20Osteoartrose.pdf](https://www.chln.pt/media/k2/attachments/servico_reumatologia/Manual%20da%20Osteoartrose.pdf)
- National Association of Orthopaedic Nurses. (2018). *Patient Education Manual: Total Hip Replacement*. Acedido em [https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBD\\_ptPTPT812PT812&ei=jOaPXMcvBtiLjLsPmmBmAs&q=patient+education+manual+total+hip+replacement+naon&oq=Patient+Education+Manual%3A+Total+Hip++Replacement+N&gs\\_l=psyab.1.0.33i22i29i30.158790.163738..166660...0.0..0.103.307.0j3.....0....2j1..gswiz.sjpHr9cKQ48#](https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBD_ptPTPT812PT812&ei=jOaPXMcvBtiLjLsPmmBmAs&q=patient+education+manual+total+hip+replacement+naon&oq=Patient+Education+Manual%3A+Total+Hip++Replacement+N&gs_l=psyab.1.0.33i22i29i30.158790.163738..166660...0.0..0.103.307.0j3.....0....2j1..gswiz.sjpHr9cKQ48#)

O ácido tranexâmico (TXA) reduz a transfusão de glóbulos vermelhos em várias cirurgias ortopédicas, mas o grau de variação da sua utilização prática entre anestesistas e cirurgiões não foi descrito. Para visar futuras estratégias de transferência e implementação de conhecimentos, e para melhor compreender os determinantes da variabilidade na utilização do TXA profilático, o nosso principal objectivo era avaliar a influência dos membros da equipa cirúrgica na variabilidade da administração do TXA profilático.

OECD (2017), Hip and knee replacement, in Health at a Glance 2017: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1787/healthglance-2017-65-en>

Pabinger I, Fries D, Schöch H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):303-16

Riaz O, Aqil A, Asmar S, Vanker R, Hahnel J, Brew C, et al. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. *J Orthop Traumatol.* 2019;20(1):28.

Salvatori-Rubí, J., Montiel-Jarquín, A.J., López-Cázares, G., Barragán-Hervella, R., Ortíz-Arellano, R., García-Carrasco, M., & Mendoza-Pinto, C. (2014). Prótesis total de rodilla por gonartrosis grado IV. *Acta Ortopédica Mexicana*; 28(3), 193-196.

Seeber, G.H., Wijnen, A., Lazovic, D. et al. (2017). Effectiveness of rehabilitation after a total hip arthroplasty: a protocol for an observational study for the comparison of usual care in the Netherlands versus Germany. *BMJ Open*; 7:e016020. doi:10.1136/bmjopen-2017-016020

Tang Y, Wen Y, Li W, Li H, Yang Y, Liu Y. The efficacy and safety of multiple doses of oral tranexamic acid on blood loss, inflammatory and fibrinolysis response following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2019;65:45-51.

Varacallo, M., Luo, T.D., & Johanson, N.A. (2021). Total Knee Arthroplasty Techniques. Acedido em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499896/>

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;92:2503–2513.

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):1153-9

Zhou XD, Li J, Xiong Y, Jiang LF, Li WJ, Wu LD. Do we really need tranexamic acid in total hip arthroplasty? A meta-analysis of nineteen randomized controlled trials. Arch Orthop Trauma Surg. 2013;133:1017---27

**Anexos**



## Anexo I – Resultados da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada aos estudos

<b>Assessment of the use of tranexamic acid after total knee arthroplasty. Leite CBG, Ranzoni LV, Gligio PN, Bonadio MB, Melo LP, Demange MK, Gobbi RG. (2020)</b>				
Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2		0	
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?				
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			
Total=	95% pontos			

<b>Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement. Alvarez, J., Santiveri, F. J., Ramos, M. I., Gallart, L., Aguilera, L., &amp; Puig-Verdie, L. (2019)</b>				
Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2		0	
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?				
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			
Total=	95% pontos			

<b>Efficacy of 2 grammes of intravenous tranexamic acid in the reduction of post-surgical bleeding after total hip and knee replacement. Castro-Menéndez, M., Pena-Paz, S., Rocha-García, F., Rodríguez-Casas, N., Huici-Izco, R., &amp; Montero-Viéites, A. (2016)</b>				
Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2		0	
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?				
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			
Total=		95% pontos		

<b>O uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a artroplastia total primária do quadril: uma avaliação do seu impacto em diferentes protocolos de administração. Melo, G. L. R., Lages, D. S., Madureira Junior, J. L., Pellucci, G. de P., &amp; Pellucci, J. W. J. (2017)</b>				
Validade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2		0	
A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?				
Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
Importância dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
Quão precisos são os resultados?	2			
Aplicabilidade dos resultados	Sim	?	Não	N/A
Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
Foram considerados todos os outcomes clinicamente importantes?	2			
Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			
Total=		95% pontos		