



SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Rev Port Ortop Traum 24(4): 237-246, 2016

ORIGINAL

DEVEMOS NEGAR OS BENEFÍCIOS DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO? UM NOVO PROTOCOLO

*João Raposo, Renato Soares, António Rebelo, Ricardo Simões, António Gonçalves,
Fernando Carneiro*

Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores

João Raposo, Ricardo Simões, António Gonçalves
Interno Complementar de Ortopedia

Renato Soares
Assistente Hospitalar

António Rebelo, Fernando Carneiro
Chefe de Serviço

Submetido em 14 julho 2016

Revisto em 22 janeiro 2017

Aceite em 28 fevereiro 2017

Tipo de Estudo: Estudo Terapêutico

Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.

Correspondência

João Pedro Melo Raposo

Serviço de Ortopedia

Hospital do Divino Espírito Santo

Av. D. Manuel I

9500 Ponta Delgada, Açores

Telefone: 296 203 125

raposo.jr@gmail.com

RESUMO

A artroplastia total do joelho está associada a perdas hemáticas importantes, que afectam negativamente o pós-operatório e a recuperação. Actualmente existem várias técnicas para evitar esta complicação, das quais a utilização do ácido tranexâmico tem uma excelente relação custo-eficácia. O risco teórico de eventos adversos trombóticos existe, e muitos doentes são excluídos dos protocolos actuais por razões de segurança.

Os autores recolheram dados dos doentes submetidos a artroplastia total do joelho primária que foram alocados a um protocolo de profilaxia com ácido tranexâmico tópico ou endovenoso vs um grupo de controlo (sem fármaco). Os doentes com antecedentes de coagulopatia, doença cardíaca grave, eventos prévios de trombose arterial ou venosa e insuficiência renal, que seriam excluídos noutros protocolos, foram neste estudo incluídos no grupo terapêutico com ácido tranexâmico tópico. Os outcomes foram necessidade de transfusão, perdas hemáticas e diminuição da hemoglobina pós-op. Análise estatística – SPSS v20.0, $p < 0.05$.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa em todos os outcomes a favor do grupo terapêutico ($p < 0.001$). Não se verificaram eventos trombóticos (TEP ou TVP) ou quaisquer outras complicações sistémicas ou do local cirúrgico em nenhum dos grupos.

Até à data de submissão deste trabalho, os autores não encontraram na literatura nenhum protocolo que incluísse no grupo terapêutico doentes com contra-indicação para ácido tranexâmico sistémico, pelo que consideramos uma vantagem a administração deste fármaco a todos os doentes submetidos a artroplastia total do joelho, sem aumento do risco.

Palavras chave: *Ácido tranexâmico, artroplastia total do joelho, transfusão*

ABSTRACT

Total knee arthroplasty is associated with major blood loss, negatively impairing recovery. Blood-sparing techniques have been developed, of which tranexamic acid (TXA) is very cost-effective. Theoretical risk of thrombotic events exists, and many patients have been excluded from therapeutic protocols for safety issues.

Retrospective data was collected from patients admitted for primary total knee arthroplasty, allocated to either a systemic (IV) or topical tranexamic acid protocol vs control group. Patients with history of clotting disorders, severe cardiac disease, thromboembolic arterial or venous events and renal impairment were given topical TXA. Outcomes were transfusion of alloegenic blood, hemoglobin drop and blood loss. Statistical analysis - SPSS v20.0, $p < 0,05$.

There was a significant difference in hemoglobin drop, blood loss and in rate and amount of blood transfusions ($p < 0.001$). There were no embolic (PE or DVT) or other systemic or surgical site complications.

We found improvement in all the outcomes. To our knowledge, there are no studies describing use of topical tranexamic acid in patients with contraindications for systemic administration, and it may be advantageous to extend the indications for tranexamic acid in total knee replacement, without increased clinical risks.

Key words: *Tranexamic acid, total knee arthroplasty, transfusion*

INTRODUÇÃO

A artroplastia total do joelho (ATJ) é um procedimento em rápida expansão em todo o mundo para o tratamento da gonartrose em estadio terminal, com resultados muito positivos ao nível da diminuição da dor, melhoria funcional e da qualidade de vida²⁰. Cerca de 12% da população com mais de 60 anos apresenta gonartrose³¹. Tal como outras cirurgias ortopédicas major, está associada a perdas hemáticas significativas (500-1000ml intra-operatoriamente e cerca de 700ml de perdas ocultas no pós-op)^{27,33}, com necessidade frequente de transfusão sanguínea (10-67% dos doentes)^{2,21,31}. Estas perdas hemáticas podem cursar com anemia sintomática e recuperação mais lenta no pós-op, além de que as transfusões também não são isentas de complicações – aumento do custo e tempo de internamento¹⁰, reacção alérgica, hipotensão sintomática, reacção imune hemolítica, febre³, lesão pulmonar aguda relacionada com a transfusão¹⁶, sobrecarga volémica²³ ou infecção^{3,4}.

Estão descritos vários métodos para minimizar ou evitar esta complicação – fármacos antifibrinolíticos, estabilizadores do coágulo⁷ (ácido ϵ -aminocapróico, aprotinina, ácido tranexâmico), hipotensão anestésica, garrote, dispositivos de auto-transfusão intra-operatória⁸, transfusão pré-operatória de sangue autólogo¹², agentes hemostáticos tópicos, eritropoietina³⁴, clampagem do dreno^{11,17} e cirurgia minimamente invasiva.

O ácido tranexâmico tem ganho popularidade crescente nos últimos anos, encontrando-se extensivamente estudado e com múltiplos protocolos descritos na literatura. É aceite de forma praticamente consensual que se trata de uma terapêutica com boa relação custo-eficácia⁹ e bom perfil de segurança^{7,26,30}. Está amplamente demonstrado que apresenta um papel importante na diminuição da necessidade de transfusões e perdas sanguíneas pós-ATJ, mesmo em doentes com anemia pré-operatória²².

A maior preocupação inicial com o uso do ácido tranexâmico é o risco teórico que existe de eventos tromboembólicos arteriais ou venosos^{7,12,31,33}. Todavia, não há evidência na literatura de aumento significativo destes eventos adversos, quer em utilização tópica ou sistémica^{12,30,31,32,33}. A maioria

dos estudos publicados definem como critérios de exclusão dos grupos terapêuticos com ácido tranexâmico a existência de história prévia de eventos tromboembólicos, perfil cardiovascular desfavorável, alergia, gravidez, coagulopatia, trombocitopenia ou patologia oftalmológica da visão cromática^{1,12}.

Então, muitos doentes submetidos a ATJ continuam a ser excluídos desta terapêutica. Os protocolos descritos na literatura contemplam administração sistémica, tópica ou combinada do fármaco, variando as doses e timing de administração. O ponto de partida para este novo protocolo foi o facto de a absorção sistémica de ácido tranexâmico administrado de forma tópica (intra-articular) ser residual³¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram recolhidos retrospectivamente dados de doentes admitidos para artroplastia total do joelho primária por gonartrose tricompartmental, entre Janeiro de 2012 e Junho de 2015. O procedimento foi executado por 6 cirurgiões, sendo constante a utilização do garrote (280-350mmHg), abordagem cirúrgica (parapatelar interna clássica) e o implante (Zimmer® NK-2 Gender Solutions). Todos os doentes foram internados na véspera da cirurgia e seguiram o protocolo de profilaxia antibiótica do Serviço (2g de ceftriaxone ou 600mg de clindamicina se alergia conhecida aos beta-lactâmicos) e profilaxia tromboembólica com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 40mg, ajustada para 20mg se insuficiência renal ou 60mg se IMC>30). Em todos os doentes foi deixado um dreno de 24-48h, tendo sido registadas as perdas hemáticas, e realizado um hemograma no 1º dia de pós-operatório para avaliação da variação de hemoglobina.

O Serviço iniciou o protocolo de profilaxia com ácido tranexâmico em Janeiro de 2013 (grupo terapêutico), aprovado pelos departamentos de Anestesia e Hematologia, sendo que o grupo de controlo foi obtido retrospectivamente entre Janeiro e Dezembro de 2012.

Foi usado Cyklokapron® 500mg/5ml, num total de 4 unidades - 1g intra-op, administrado por via intravenosa 30 minutos antes da interrupção do garrote, e 1g às 3h de pós-op no grupo de terapêutica sistémica, e a mesma quantidade diluída em 100cc

de soro fisiológico administrada topicamente pelo hemodreno após encerramento da ferida cirúrgica, conservando-se o mesmo clampado durante cerca de 30 minutos.

Os doentes com antecedentes de coagulopatia, doença cardíaca grave, eventos tromboembólicos arteriais ou venosos ou insuficiência renal ou hepática, inicialmente excluídos de todo do grupo terapêutico, foram entretanto alocados ao grupo de administração tópica de ácido tranexâmico.

Foi requisitado um hemograma às 24h de pós-op a todos os doentes, e novo hemograma pós-transfusional caso se aplicasse. O critério para transfusão foi definido como um valor de hemoglobina <8 g/dL e com sintomatologia compatível.

A reabilitação iniciou-se no leito no 1º dia pós-op com mobilização passiva e ao 2º dia de pós-op com levante e treino de marcha.

Os autores definiram como outcome primário a necessidade de transfusão (e respectivo número de unidades), a variação de hemoglobina como outcome secundário e a perda de sangue no hemodreno como outcome terciário. Foram também avaliados o tempo de internamento, tempo cirúrgico, complicações e todos os doentes foram avaliados em consulta externa às 2 semanas, 1 e 3 meses de pós-op.

Foi usado o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar a relação entre as perdas hemáticas no dreno e a diminuição de hemoglobina no pós-operatório.

Os testes t de Student, ANOVA e Spearman foram aplicados para correlacionar a transfusão sanguínea com a aplicação de ácido tranexâmico (tópico ou sistémico).

O tratamento estatístico foi feito no software SPSS v 20.0, com um valor-p <0.05 .

RESULTADOS

Foram obtidos 125 joelhos em 125 doentes, que foram divididos em 2 grupos: sem ácido tranexâmico (grupo de controlo, $n=56$) e com ácido (grupo terapêutico, $n=69$). Este foi, então, subdividido em aplicação sistémica ($n=57$) e tópica ($n=12$).

Grupo de controlo com 44 mulheres e 12 homens, 24 joelhos esquerdos e 32 direitos.

Grupo terapêutico com 56 mulheres e 13 homens,

31 joelhos esquerdos e 38 direitos.

As restantes características dos grupos encontram-se nas tabelas I e II, sendo que os grupos não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa na idade média, hemoglobina pré-op, tempo cirúrgico ou tempo de internamento.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na perda de hemoglobina e perda hemática no dreno no pós-op em favor do grupo terapêutico ($3,54 \pm 1,25$ g/dL grupo controlo vs $2,2 \pm 1,1$ g/dL grupo terapêutico, 461 ± 218 cc vs 259 ± 162 cc, $p < 0.0001$).

Verificou-se uma correlação positiva entre a perda de sangue no dreno e diminuição da hemoglobina pós-op ($r=0.360$, $n=125$, $p=0.0001$).

No grupo de controlo, um total de 13 doentes (23.2%) receberam transfusão sanguínea (1 unidade em 8 doentes e 2 unidades em 5 doentes), sendo que nenhuma unidade foi transfundida no grupo terapêutico (sistémico ou tópico).

Verificou-se, então, um efeito estatístico significativo do ácido tranexâmico sobre a transfusão em todos os grupos ($p=0.0003$). A análise post-hoc com o teste Tukey HSD indicou um score significativamente diferente entre o grupo de controlo ($M=0.32$, $SD=0.64$) e o subgrupo de terapêutica sistémica ($M=0$, $SD=0$). Ambos os subgrupos do grupo terapêutico não apresentaram diferença estatisticamente significativa (tabela III). Não se verificaram complicações trombóticas em nenhum dos grupos aos 30 dias pós-op. 2 doentes (1 do grupo de controlo e 1 do subgrupo de terapêutica sistémica) apresentaram uma infecção superficial na ferida operatória, resolvida com antibioticoterapia e cuidados de penso na Consulta, com resolução completa. Sem outras complicações a registar.

DISCUSSÃO

Desde a sua introdução na década de 1960, a artroplastia total do joelho tornou-se num dos procedimentos ortopédicos mais comumente realizados mundialmente²⁵. A cirurgia artroplástica está associada a perdas hemáticas importantes – 500-1000ml, havendo mesmo estudos que referem até aos 2000ml¹⁴, e que em 10-67% dos casos levam a que seja necessária uma transfusão sanguínea, que acarreta um risco de complicações, aumento

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Idade	69	39	86	68,43	7,305
Hb pré-op	69	10,7	16,6	13,397	13,104
Hb pós-op	69	8,3	14,0	11,200	12,211
Perda de Hb	69	,0	5,0	2,213	10,894
Hemodreno (mL)	69	50	700	259,78	162,613
Unidades	69	0	0	,00	,000
Valid N (listwise)	69				

Tabela I – Grupo de controlo

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Idade	56	53	86	66,86	8,132
Hb pré-op	56	10,6	18,1	13,546	13,452
Hb pós-op	56	6,7	13,9	10,243	15,872
Perda de Hb	56	1,4	7,1	3,304	11,929
Hemodreno (mL)	56	50	1000	461,61	218,158
Unidades	56	0	2	,32	,636
Valid N (listwise)	56				

Tabela II – Grupo terapêutico

	Protocolo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hemodreno (mL)	Sistémico	57	265,18	159,547	21,133
	Tópico	12	234,17	181,682	52,447
Perda de Hb	Sistémico	57	2,225	11,507	,1524
	Tópico	12	2,158	,7692	,2221

Tabela III – Análise de subgrupo

do tempo de internamento, aumento da morbilidade e mortalidade¹⁴ e custos elevados^{9,21}. Na nossa instituição, e à data da realização do estudo, o custo aproximado de 1 unidade de sangue situava-se nos 186€, sendo que o custo total do fármaco utilizado no grupo terapêutico ronda os 18,6€ - uma diferença de 10 vezes.

Dos múltiplos métodos descritos para diminuir as perdas hemorrágicas na ATJ, o ácido tranexâmico tem ganho uma popularidade crescente por ser uma terapêutica com boa relação custo-eficácia quando comparado com outros agentes hemostáticos (desmopressina, selantes com cola de fibrina, matrizes de gel biológico ou outros fármacos antifibrinolíticos)²⁶, além de um elevado perfil de segurança, quer na aplicação sistémica, quer tópica. O ácido tranexâmico é um aminoácido sintético com um papel de estabilizador do coágulo através de

um bloqueio competitivo e reversível dos locais de ligação da lisina ao plasminogénio⁷. Este processo impede a ligação do plasminogénio à plasmina, processo inicial da cascata fibrinolítica. Este fármaco é especialmente útil quando é utilizado garrote na ATJ, já que se sabe que a isquémia transitória associada à agressão cirúrgica provoca uma resposta inflamatória, com uma fibrinólise aumentada⁸. Apresenta também uma boa penetração nas articulações major quando comparado com outros fármacos antifibrinolíticos, como a aprotinina^{29,34}. O ácido tranexâmico tem um custo inferior ao da aprotinina e é 7 a 10 vezes mais potente que o ácido aminocapróico, apresentando uma semi-vida sinovial de aproximadamente 3 horas. O seu efeito é dose-dependente, estando demonstrado como óptimo no intervalo de 10-15 mg/kg²⁹.

Há vários protocolos descritos na literatura, mas

ainda sem consenso de qual o mais adequado. Por exemplo, no que concerne à administração sistémica, os protocolos variam entre uma aplicação única intra-operatória ou com reforço no pós-operatório, de doses fixas (1g) ou ajustadas ao peso (10-15 mg/kg), enquanto a administração tópica varia entre 1.5 a 3g intra-articular^{5,7,12,15,21,33}.

Quando comparada a eficácia do fármaco de acordo com a sua via de administração, os resultados na literatura são inconclusivos a demonstrar superioridade de uma sobre a outra^{15,28,34,35}. Contudo, está amplamente demonstrada a eficácia na diminuição das perdas hemáticas e do número de transfusões nos grupos terapêuticos quando comparados com grupos de controlo.

Alshryda et al publicaram os resultados de 19 estudos clínicos de ATJ e concluíram que a administração de um protocolo de ácido tranexâmico endovenoso reduz significativamente a necessidade de transfusões, sem aumento da incidência de complicações tromboembólicas²⁵.

Yang et al relatam resultados semelhantes numa meta-análise de 15 estudos clínicos, demonstrando ainda que o ácido tranexâmico não provocou também alterações no tempo de protrombina ou aPTT com diferença significativa entre os grupos terapêuticos e placebo³³. Zhang et al analisaram 15 ensaios clínicos aleatorizados envolvendo um total de 842 doentes e diferentes protocolos endovenosos, tendo observado uma média de diminuição de perdas sanguíneas intra-operatórias de 487 mlm pós-operatórias de 245 ml e um número significativamente menor de doentes a quem foi necessária aplicar uma transfusão, sem um aumento significativo de complicações (tromboembólicas ou outras)³⁴. Wang et al também reportaram a redução de perdas hemáticas no pós-op e diminuição da perda de hemoglobina pós-op na ausência de dreno e com um protocolo de aplicação tópica (intra-articular após encerramento da cápsula), sem aumento da taxa de complicações (locais ou sistémicas)³⁰. Chen et al publicaram uma meta-análise de 12 ensaios (1179 joelhos) com protocolos de aplicação de ácido tranexâmico tópico, tendo reportado uma redução média de 280ml de perdas hemáticas intra operatórias, de perdas no dreno de 194ml e redução também da necessidade de transfusão, sem aumento de eventos tromboembólicos; sugerem, ainda, que

uma alta dose de fármaco terá resultados superiores no controlo das perdas hemáticas⁵.

Zhao-Yu et al reviram 6 ensaios clínicos aleatorizados relativos à administração tópica de ácido tranexâmico, com conclusões semelhantes aos previamente referidos no que diz respeito à segurança e eficácia³⁵. O ácido tranexâmico tópico permitiu uma diminuição de cerca de 220ml de perdas sanguíneas no pós-op e diminuiu a perda de hemoglobina em cerca de 1g/dL¹⁹.

Os autores observaram resultados em linha do que se encontra descrito na literatura quanto às perdas hemáticas, diminuição de hemoglobina e necessidade de transfusão. Ao correlacionar as perdas hemáticas quantificadas no dreno com a diminuição de hemoglobina, não se encontrou uma correlação estatisticamente significativa. Porém, este facto dever-se-á às perdas ocultas, que contribuem para a redução da hemoglobina e não podem ser quantificadas. Por outro lado, sabemos que a diminuição das perdas hemáticas pós-op também poderá reduzir o hematoma intra-articular, o que terá uma provável relação positiva na prevenção de infecção protésica¹¹.

A via de administração do ácido tranexâmico não parece alterar os resultados funcionais a longo prazo. Seo et al publicaram um estudo comparativo em que observaram um arco de mobilidade médio de 2.6°–123.3°, 2.5°–120.4°, e 2.9°–124.1° nos grupos de administração intravenosa, intra-articular e placebo, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa²⁸.

Na nossa coorte, nomeadamente no grupo terapêutico, nenhum doente necessitou de transfusão sanguínea, e não se registou nenhuma complicação tromboembólica.

Quando administrado topicamente, o ácido tranexâmico tem uma distribuição extensa nos compartimentos extra e intracelular², sendo que rapidamente se difunde através da membrana sinovial, alcançando assim uma concentração intra-articular semelhante à sérica¹.

Por outro lado, o ácido tranexâmico administrado topicamente tem uma absorção sistémica baixa, atingindo um valor sérico cerca de 70% inferior à administração sistémica. Nilsson relata que a concentração plasmática deste fármaco 1 hora após a administração sistémica de uma dose de

10 mg/kg atinge os 18 mg/L¹⁸, sendo que para a administração tópica de 3g do fármaco verificamos uma concentração sérica de 8.5 mg/L³¹. DeBonis et al publicaram um estudo aleatorizado de doentes internados para cirurgia de bypass coronário em que era aplicado num grupo o ácido tranexâmico tópico (mediastínico) vs placebo no final da cirurgia; estes autores verificaram que às 2 horas de pós-operatório os doentes de ambos os grupos não apresentavam níveis séricos detectáveis de ácido tranexâmico⁶.

Perante todas estas conclusões, consideramos que o ácido tranexâmico tópico é uma alternativa eficaz e segura, mesmo em doentes com co-morbilidades que contra-indiquem a administração de ácido tranexâmico sistémico, beneficiando dos seus efeitos na diminuição das perdas sanguíneas sem aumento do risco tromboembólico.

Não há ainda consenso na literature quanto ao melhor protocolo, havendo diversos descritos (administração única vs repetida, dose fixa vs ajustada ao peso, pré, intra ou pós-op)^{12,24}. A nossa escolha pela administração intra-operatória da primeira dose e de uma dose de reforço pós-operatória (sistémica) baseou-se no facto de termos um campo virtualmente “limpo” para a primeira administração (pelo uso do garrote) e o timing de 3 horas de pós-op para a dose de reforço baseou-se na semi-vida do ácido tranexâmico no líquido sinovial e a sua rápida excreção renal^{1,29}. A nossa escolha de primeira linha foi para a administração sistémica endovenosa, por apresentar uma biodisponibilidade cerca de 5 vezes superior à oral¹⁸, e a dose fixa de 1g por uma questão de uniformidade e simplicidade do protocolo. Definimos o limite inferior de hemoglobina para transfusão em 8g/dL por ser o que se encontra internacionalmente definido para esta e outras situações¹³.

Em suma, o ácido tranexâmico é uma terapêutica segura, eficaz e de baixo custo, reduzindo as perdas sanguíneas e necessidade de transfusão após a artroplastia total do joelho. Existem vários protocolos descritos na literatura, ainda sem evidência de superioridade de um sobre os outros, mas com o achado comum de não se aumentar a taxa de complicações tromboembólicas.

Analisando a literatura, observamos que muitos doentes acabam excluídos dos protocolos terapêuticos por apresentarem co-morbilidades.

Porém, o que podemos verificar nos estudos farmacológicos é que a absorção sistémica do ácido tranexâmico administrado topicamente é muito baixa e atinge níveis séricos sub-terapêuticos, o que nos fez dar um passo em frente e ajustar o nosso protocolo para que todos os doentes admitidos para artroplastia total do joelho possam beneficiar desta terapêutica, incluindo os doente com potencial risco tromboembólico no grupo de aplicação tópica.

Assim, o nosso estudo demonstrou um uso seguro e eficaz de ácido tranexâmico em doentes que noutra circunstância seriam excluídos, o que nos leva a crer que os protocolos futuros poderão já incluir virtualmente todos os doentes, reduzindo ainda mais as necessidades de transfusão sanguínea e as perdas sanguíneas, levando a que os doentes tenham um pós-operatório com evolução mais rápida e favorável. Apesar dos resultados promissores, este trata-se de um estudo retrospectivo e com uma amostra reduzida, pelo que os nossos resultados devem ser suportados futuramente num estudo de maiores dimensões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976 Oct;47(5):486-8.
2. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Jan;81(1):2-10.
3. Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004 Apr;19(3):281-7. /7
4. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion*. 1999 Jul;39(7):694-700.
5. Chen Y, Fuxing P, Peiqing Y, Jinwei X, Pengde K. Effect of Topical Tranexamic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in TKA. *Orthopedics*. 2015;38(5):315-324
6. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:575-580
7. Eubanks JD. Antifibrinolytics in Major Orthopaedic Surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18: 132-138
8. Fitzgibbons P, DiGiovanni C, Hares S, Akelman E. Safe Tourniquet Use: A Review of the Evidence. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20: 310-319
9. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, Sierra RJ. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013; 28: 137-139
10. Husted H, Holm G, Jacobsen S. Predictors of length of stay and patient satisfaction after hip and knee replacement surgery: Fast-track experience in 712 patients. *Acta Orthopaedica*. 2008;79(2), 168-173
11. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35:1639–1645
12. Iwai T, Tsuji S, Tomita T et al. Repeat-dose intravenous tranexamic acid further decreases blood loss in total knee arthroplasty. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2013; 37:441–445
13. Kim T K, Chang C B, Koh I J. Practical issues for the use of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22:1849–1858
14. Levine BR, Haughom B, Strong B, Hellman M, Frank RM. Blood management strategies for total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jun;22(6):361-71.
15. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Sep;470(9):2605-12
16. Menitove JE. Transfusion related acute lung injury (TRALI): a review. *Mo Med*. 2007 May-Jun;104(3):270-5.
17. Mutsuzaki H, Ikeda K. Intra-articular injection of tranexamic acid via a drain plus drain-clamping to reduce blood loss in cementless total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2012; Sep 29;7:32
18. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41-7
19. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis P. Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *The Knee* 20 (2013) 300–309
20. Parratte S., Flecher X., Argenson J.-N. Prothèses totales du genou par miniabord. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Orthopédie-Traumatologie, 44-844, 2009.
21. Patel JN, Spanyer JM, Smith LS, Huang J, Yakkanti MR, Malkani AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *J Arthroplasty*. 2014 Aug;29(8):1528-31
22. Phan DL, Rinehart JB, Schwarzkopf R. Can tranexamic acid change preoperative anemia management during total joint arthroplasty? *World J Orthop*. 2015 Aug 18;6(7):521-7
23. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematology*. 1996; 12(2):87-9.

24. Rajesh N, Maniar MS, Gaurav Kumar MS, et al. Most Effective Regimen of Tranexamic Acid in Knee Arthroplasty. Prospective Randomized Controlled Study in 240 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470:2605–2612
25. S. Alshryda, P. Sarda, M. Sukeik et al. Tranexamic acid in total knee replacement – a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93-B:1577–85
26. Saleh A, Hebeish M, Farias-Kovac M. Use of Hemostatic Agents in Hip and Knee Arthroplasty - A Critical Analysis Review. *J Bone Joint Surg Reviews* 2014;2(1):e4
27. Sehat KR, Evans RL, Newman JH (2004) Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br* 86– 4:561–565
28. Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21:1869–1874
29. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs.* 1985;29:236-61
30. Wang CG, Sun ZH, Liu J, Cao JG, Li ZJ. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Int J Surg.* 2015; Aug;20:1-7.
31. Wong J, Abrishami A, EB Hossam 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;92:2503-13
32. Wu Q1, Zhang HA, Liu SL, Meng T, Zhou X, Wang P. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; Apr;25(3):525-41
33. 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;94:1153-9
34. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20:1742–1752
35. Zhao-Yu C, Yan G, Wei C, Yuejy L, Ying-Ze Z. Reduced blood loss after intra-articular tranexamic acid injection during total knee arthroplasty: a meta-analysis of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014; 22:3181–3190 /24