



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Fatores preditivos de hemotransfusão na artroplastia total de joelho

ALAN DE PAULA MOZELLA

*Rio de Janeiro
Outubro 2015*

***Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema
Musculoesquelético***

Alan de Paula Mozella

Fatores preditivos de hemotransfusão na artroplastia total de joelho

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Profa. Dra. Maria Eugênia Leite Duarte

***RIO DE JANEIRO
Outubro 2015***



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AUTOR: Alan de Paula Mozella

Fatores preditivos de hemotransfusão na artroplastia total de joelho

ORIENTADOR: Profa. Dra. Maria Eugênia Leite Duarte

EXAMINADORES :

Prof. Dr. João Antônio Matheus Guimarães (INTO)
Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes (INTO)
Prof. Dr. Hélio dos Santos Dutra (UFRJ)
Profa. Dra. Irene Biasoli (UFRJ)
Profa. Dra. Amanda dos Santos Cavalcanti (INTO) (Suplente)

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2015.

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

M939f Mozella, Alan de Paula.
Fatores preditivos de hemotransfusão na artroplastia total de joelho /
Alan de Paula Mozella. — 2015.
117 f.

Orientadora: Maria Eugenia Leite Duarte.
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema
Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2015.

1. Artroplastia do Joelho. 2. Transfusão de Sangue. 3. Osteoartrite.
4. Perda Sanguínea Cirúrgica. 5. Ortopedia. I. Duarte, Maria Eugenia Leite,
orient. II. Título.

NLM WE 874

Agradecimentos

A Deus, em primeiro lugar, por iluminar minhas escolhas e trajetória.

À minha orientadora Maria Eugênia pelo exemplo profissional, pela oportunidade, dedicação, atenção e conhecimento proporcionado.

Aos amigos Hugo Cobra, Daniel Ramallo e Diego Motta pela amizade e dedicação na realização das cirurgias, coleta de dados e assistência aos pacientes. Agradeço por todo auxílio e companheirismo.

À Rosangela Aparecida Gomes Martins, pela grande ajuda nas análises estatísticas.

Ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia e ao Centro de Cirurgia de Joelho do INTO pelo incentivo e possibilidade de compartilhamento de conhecimento e crescimento profissional.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético por conceder oportunidade para realização deste mestrado.

Aos meus pais, por acreditarem em mim e abdicarem de seus próprios objetivos em favor dos meus. Sem eles minhas conquistas não teriam sido possíveis.

Aos meus irmãos, familiares e amigos pela apoio e compreensão da ausência.

RESUMO

MOZELLA, Alan de Paula. Fatores preditivos de hemotransfusão na artroplastia total de joelho. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2015.

A Osteoartrose (OA) é uma doença crônica de origem multifatorial, que resulta em falência articular por degeneração da cartilagem, culminando com limitação funcional da articulação. Estima-se que atualmente 12% da população mundial com idade superior a 60 anos tenha OA sintomática da articulação do joelho. A artroplastia total do joelho (ATJ) é considerada a melhor opção terapêutica para os casos avançados de OA. A ATJ resulta em alívio algico, melhora da função articular e da qualidade de vida do paciente. Entretanto, por se tratar de um procedimento cirúrgico de grande porte, a ATJ se associa a perdas sanguíneas intra-operatórias expressivas, cuja base do tratamento é a transfusão de hemoconcentrados. Embora as complicações relacionadas com transfusão sanguínea tenham diminuído nas últimas décadas, ainda existem riscos relacionados com a transmissão de doenças e com o desenvolvimento de reações imunomediadas. Considerando o papel do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) na formulação de uma política nacional sobre a prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de pacientes ortopédicos no âmbito do SUS, desenvolvemos este projeto com o objetivo de identificar os fatores preditivos de risco de transfusão sanguínea alogênica durante a realização da ATJ. Todos os pacientes internados no INTO entre agosto de 2010 e agosto de 2013 submetidos à ATJ constituíram a amostra inicial deste estudo. Após aplicação dos critérios de exclusão, permaneceram no estudo 234 voluntários com idade entre 30-83 anos, portadores de OA primária ou secundária a artrite reumatóide. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob isquemia com manguito pneumático que foi liberado após a cimentação dos componentes protéticos. Foram avaliados os valores da hemoglobina 24h antes e 48h após a cirurgia, o tempo de isquemia com o manguito pneumático e o volume total de hemoconcentrados transfundidos. Os dados numéricos foram avaliados pelo teste t de Student e Mann-Whitney; o teste χ^2 ou exato de Fisher foi aplicado para a comparação de dados categóricos e a análise de regressão logística para identificar os preditores independentes para hemotransfusão. A análise dos resultados mostrou que valores de hemoglobina pré-operatória $\leq 12,3$ g/dL e tempo de isquemia ≥ 87 minutos são preditores independentes para hemotransfusão em ATJ, com risco relativo de 2,48 e 1,78, respectivamente. Aproximadamente metade dos pacientes (51,3%) submetidos a ATJ com essas duas variáveis necessitaram de hemotransfusão. A partir destes resultados propomos um algoritmo de decisões para serem implementadas no pré e intra-operatório dos pacientes que serão submetidos à ATJ no INTO visando diminuir a necessidade de hemotransfusão e promover a racionalização de recursos públicos para reduzir o custo de cirurgias ortopédicas de alta complexidade como a ATJ.

Palavras-chave: Artroplastia total de joelho, Hemotransfusão, Osteoartrose, Perda volêmica intra-operatória, Alta complexidade ortopédica.

ABSTRACT

MOZELLA, Alan de Paula. Predictive factors for blood transfusion in total knee arthroplasty.. Master Thesis. (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad, Ministry of Health, 2015.

Osteoarthritis (OA) is a chronic disease of multifactorial origin that results in joint failure due to cartilage degeneration, which culminates with functional limitation of the joint. It is estimated that currently 12% of the population aged over 60 years have symptomatic OA of the knee joint. Total knee arthroplasty (TKA) is considered the best treatment option for advanced cases of OA. TKA results in pain relief, improved joint function and in the patient's quality of life. However, because it is a large surgical procedure, TKA is associated with significant intraoperative blood loss, that it is treated with the transfusion of hemoconcentrates. Although complications related to blood transfusion have decreased in the recent decades, there are still risks associated with the transmission of diseases and development of reactions mediated by the immune system. Considering the role of the National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad (INTO) in the formulation of a national policy on the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of orthopedic patients in the SUS, we developed this project in order to identify the predictors of risk of allogeneic blood transfusion during the course of TKA. All patients admitted in INTO between August 2010 to August 2013, undergoing TKA were the initial sample of this study. After applying the exclusion criteria, 234 volunteers aged 30-83 years with primary or secondary OA remained in the study. The surgical procedures were performed under ischemia with pneumatic cuff that was released after cementation of the prosthetic components. We evaluated hemoglobin values before 24h and 48h after surgery, the ischemic time with the pneumatic cuff and the total volume of hemoconcentrates transfused. Numerical data were evaluated by Student's t test and Mann-Whitney; χ^2 or Fisher's exact test was used to compare categorical data and the logistic regression analysis to identify independent predictors of blood transfusion. The results showed that preoperative hemoglobin $\leq 12,3$ g / dL and ischemia time ≥ 87 minutes are independent predictors of blood transfusion in TKA, with a relative risk of 2,48 and 1,78, respectively. Approximately half of the patients (51,3%) who underwent TKA with these two variables required blood transfusion. Based on these results we propose an algorithm decision tree to be used in patients undergoing TKA at INTO pre and intra-operatively aiming to reduce the need for blood transfusion and to promote the rationalization of public funds to reduce the cost of high complexity orthopedic procedures such as TKA.

Keywords: Total knee arthroplasty, Hemotransfusion, Osteoarthritis, Intraoperative bone loss, High complexity orthopaedic procedure.

ÍNDICE	pg
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Osteoartrose	13
1.1.1 Tipos clínicos	15
1.1.2 Diagnóstico	16
1.1.3 Aspectos anatomo-patológicos	17
1.1.4 Evolução clínica e tratamento	18
1.2 Artroplastia total de joelho	23
1.2.1 Perda sanguínea na ATJ	24
1.3 Complicações e custo da hemotransfusão	26
1.4 Estratégias para reduzir a perda sanguínea e hemotransfusão em cirurgias de ATJ	29
1.4.1 Pré-operatórias	30
1.5.1.1 Suplementação com ferro, ácido fólico e vitamina B12	30
1.5.1.2 Administração de eritropoetina	31
1.5.1.3 Doação sanguínea autóloga	32
1.4.2 Intra-operatórias	33
1.5.2.1 Hemodiluição normovolêmica aguda (HNA)	33
1.5.2.2 Manguito pneumático	35
1.5.2.3 Hemostasia	40
1.5.2.4 Fármacos com ação anti-fibrinolítica	41
1.5.2.5 Agentes hemostáticos tópicos	47
1.5.2.5.1 Colas, selantes ou adesivos de fibrina	47
1.5.2.5.2 Colas, selantes ou adesivos de trombina	50
1.4.3 Pós-operatórias	52
1.4.3.1 Recuperação e Reinfusão de sangue autólogo	52
1.4.3.2 Protocolos conservadores de transfusão	56
1.5 Justificativa	59
2 OBJETIVOS	61

2.1 Objetivo Geral	61
2.2 Objetivos Específicos	61
3 PACIENTES E MÉTODOS	62
3.1 Pacientes	62
3.2 Procedimento cirúrgico (artroplastia total de joelho cimentada)	63
3.3 Critérios para transfusão sanguínea alogênica na ATJ	65
3.4 Parâmetros analisados	66
3.5 Análise estatística	67
4 RESULTADOS	70
4.1 Características dos pacientes	70
4.2 Avaliação da hemoglobina	71
4.2.1 <i>Relação dos níveis de hemoglobina e transfusão de hemocomponentes</i>	71
4.2.2 <i>Relação entre o gênero dos pacientes e os níveis de hemoglobina</i>	72
4.2.3 <i>Relação entre transfusão e valores de hemoglobina pré-operatória estratificado por faixas</i>	73
4.2.4 <i>Relação entre transfusão e tempo de isquemia estratificado por faixas</i>	74
4.2.5 <i>Correlação entre variação de hemoglobina pré e pós-operatória com o tempo de isquemia e com o volume de hemocomponentes transfundidos</i>	75
4.3 Influência simultânea das variáveis preditoras de hemotransfusão na ATJ	76
4.4 Probabilidade estimada de hemotransfusão	78
4.5 Análise da acurácia do modelo preditor	80
5 DISCUSSÃO	82
6 CONCLUSÕES	94
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
ANEXOS	118

FIGURA 1. Osteoartrose de joelho. (A) Radiografia de joelho em portador de osteoartrose primária (OA) com significativa redução do espaço articular do compartimento medial (pinçamento medial), esclerose subcondral (seta), osteófitos e sub-luxação lateral da tíbia (*). (B) Aspecto macroscópico da OA do joelho exibindo superfície articular do fêmur com exposição do osso subcondral (seta) e perda do revestimento articular de cartilagem hialina. (C) Radiografia de joelho em portador de OA secundária a artrite reumatóide (AR) mostrando ausência de espaço articular (*) e acentuada osteopenia justa-articular e (D) deformidade em flexão. (E) Após realização de artrotomia parapatelar medial observa-se intensa proliferação sinovial com formação de *Pannus* (seta) relacionada com a liberação local de interleucina-1, fator de crescimento derivado de plaquetas e prostaglandinas cuja ação conjunta leva à destruição da cartilagem e erosão óssea. (F) Após realização dos cortes e preparação femoral e tibial durante uma cirurgia de ATJ observa-se o acentuado espaçamento das trabéculas ósseas resultante da perda óssea secundária ao processo inflamatório (AR).

63

FIGURA 2. Realização da anestesia e da isquemia. Bloqueio anestésico dos nervos femoral (A) e isquiático (B) feito com auxílio de instrumento de eletroestimulação. (C) Manguito pneumático com marcadores digitais mostrando os valores da pressão de insuflação e o tempo de isquemia (detalhe), posicionado na porção proximal da coxa.

64

FIGURA 3. Artroplastia total de joelho (ATJ). (A) Abordagem cirúrgica da articulação do joelho realizada em todos os pacientes por artrotomia parapatelar medial. (B) Introdução do guia intramedular de corte no fêmur e (C) na tíbia.

64

FIGURA 4. Aspecto final da artroplastia total de joelho. (A) Resultado no intra-operatório. (B) Radiografia em anteroposterior do joelho após a substituição articular por prótese Press Fit Condylar DePuy®.

65

FIGURA 5. (A) Curva “Receiver Operator Characteristic” da hemoglobina pré-operatória para hemotransfusão após artroplastia total de joelho sob isquemia com manguito pneumático e (B) Curva “Receiver Operator Characteristic” do tempo de isquemia para hemotransfusão após artroplastia total de joelho.

81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Volume de hemoderivados transfundido.	70
TABELA 2. Características e variáveis numéricas clínicas.	71
TABELA 3. Concentração de Hb pré e pós-operatória e Δ Hb.	72
TABELA 4. Concentração de Hb e variações (Δ) segundo transfusão segundo o gênero do paciente.	73
TABELA 5. Hemoglobina pré-operatória estratificada por faixas de valores.	74
TABELA 6. Tempo de isquemia estratificado por faixas de valores.	74
TABELA 7. Tempos de isquemia estratificados em duas faixas.	75
TABELA 8. Regressão logística para a hemotransfusão após artroplastia total de joelho (n=233).	76
TABELA 9. Regressão logística para a hemotransfusão após ATJ (n=229).	77
TABELA 10. Probabilidade estimada de hemotransfusão segundo o modelo logístico da Tabela 8.	79

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<	Menor
>	Maior
Δ Hb	Varição da concentração de hemoglobina
ADH	Hormônio anti-diurético
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AP	Antero-posterior
AR	Artrite Reumatóide
ASA	American Society Anesthesiology
ATJ	Artroplastia total de joelho
ATQ	Artroplastia total de quadril
AUJ	Artroplastia unicompartmental de joelho
°C	Celcius
CAE	Centro de Atenção Especializada
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COX2	Ciclo-oxigenase 2
DDA	Doença Degenerativa Articular
dL	Decilitro
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EP	Erro padrão
EPO	Eritropoetina
FDA	Food and Drug Administration
g	Grama
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNA	Hemodiluição Normovolêmica Aguda
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
mg	Miligramma
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
MS	Ministério da Saúde
nT	Não transfundidos
OA	Osteoartrose
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFC	Press-fit Condylar
op	operatório
Pr _{est}	Probabilidade estimada
χ^2	Qui-quadrado
ROC	Receiver Operator Characteristic

RR	Risco relativo
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
T	Transfundido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNFa	Fator de necrose tumoral alfa
TVP	Trombose venosa profunda

1 INTRODUÇÃO

1.1 Osteoartrose

A Osteoartrose (OA), também denominada Doença Degenerativa Articular (DDA), é uma doença crônica de origem multifatorial, que resulta em falência articular por degradação da cartilagem hialina de revestimento e do osso subcondral em articulações sinoviais móveis. Com o decorrer do tempo, a OA acarreta limitação funcional progressiva da articulação (BLAGOJEVIC et al., 2010; FEELEY et al., 2010; HUNTER 2013; SILVERWOOD et al., 2015).

A OA é a principal causa de incapacidade física crônica nos países desenvolvidos. Estima-se que mais de 100 mil pacientes nos Estados Unidos são incapazes de locomoção independente devido à OA de joelho ou de quadril. Até os 55 anos de idade, a distribuição da OA é semelhante entre homens e mulheres. Já em idosos, as evidências radiográficas e clínicas da artrose de joelho são mais comuns entre as mulheres (HUNTER, 2013; NEOGI e ZHANG, 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014). O padrão de acometimento articular e a prevalência de OA em indivíduos de diferentes etnias ainda são controversos. Eventuais diferenças poderiam estar relacionadas tanto com diferenças étnicas como podem resultar de características genéticas individuais, variações quanto ao estilo de vida e variações ocupacionais, bem como com o padrão de uso da articulação (ANDERSON e FELSON, 1988; BLAGOJEVIC et al., 2010; NEOGI e ZHANG, 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014; SILVERWOOD et al., 2015).

O principal fator de risco para o desenvolvimento de OA na articulação do joelho é o envelhecimento. A prevalência em mulheres com idade inferior a 45 anos é de 2%, de 30%

na faixa etária entre 45 e 64 anos e de 68% nas mulheres com mais de 65 anos. Nos dias atuais, estima-se que, aproximadamente, 12% da população mundial com idade superior a 60 anos tenha OA sintomática da articulação do joelho, gerando custos assistenciais médios de US\$ 4.100,00 por pessoa/ano nos Estados Unidos (GABRIEL et al., 1997; DILLON et al., 2006; O'CONNOR, 2007; LOSINA et al., 2009; CRAM et al., 2012). No Reino Unido, aproximadamente 40% da população com idade superior a 65 anos são portadores de OA sintomática de joelho ou de quadril (DAWSON et al., 2004). No Brasil, a OA é uma causa frequente de incapacidade física, contudo, não existem dados fidedignos sobre a prevalência desta doença (COIMBRA et al., 2004).

A obesidade é o segundo fator de risco em importância para o desenvolvimento de OA do joelho. Em um estudo que avaliou indivíduos com índice de massa corporal (IMC) elevado, mostrou que o risco de desenvolver OA era de 1,5 para homens e 2,1 para as mulheres. Este risco, em grandes obesos, se eleva para 1,9 e 3,2 em homens e mulheres, respectivamente. Isso explicaria o paralelismo entre o aumento dos índices de obesidade e a demanda por cirurgia de artroplastia de joelho (BLAGOJEVIC et al., 2010; CRAM et al., 2012; KOONCE e BRAVMAN, 2013; JOHNSON e HUNTER 2014).

Os traumas articulares representam outro importante fator de risco para osteoartrose. A instabilidade articular causada por insuficiência do ligamento cruzado anterior, assim como a lesão meniscal ou a realização de ressecção de tecido meniscal (menisctomia) aumentam a incidência de OA de joelho em médio e longo prazo. O padrão de acometimento articular também é influenciado por sobrecarga ocupacional que envolva movimentos repetitivos. Já a associação entre OA de joelho e desempenho de alguns tipos de atividades esportivas é controversa, se excluída a existência de traumas articulares

(BLAGOJEVIC et al., 2010; WILSON et al., 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014; SCHENKER et al., 2014; SILVERWOOD et al., 2015).

1.1.1 Tipos clínicos

A osteoartrose primária, também denominada de OA idiopática, é a forma mais frequente da doença. Embora um único fator, geralmente, não seja suficiente para o desenvolvimento da doença, na forma idiopática, não são identificados claramente possíveis fatores relacionados com o seu desenvolvimento. Desta forma, considera-se que o desenvolvimento de OA primária esteja relacionado a fatores hereditários de base genética (BLAGOJEVIC et al., 2010; FEELEY et al., 2010; WILSON et al., 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014).

Apesar da semelhança clínica entre os dois tipos de osteoartrose, na forma secundária, é possível identificar uma causa subjacente. Dentre os principais mecanismos, estão: os traumatismos com fratura articular, os microtraumatismos repetitivos e a sobrecarga ocupacional (NEOGI e ZHANG, 2013; RIORDAN et al., 2013; SCHENKER et al., 2014).

As doenças congênitas ou as deformidades associadas ao desenvolvimento, como as luxações congênitas, as deformidades angulares ou dismetrias dos membros, resultam em sobrecarga articular e, em longo prazo, se associam com o desenvolvimento de OA. A degradação articular progressiva também pode resultar de alterações endócrino-metabólicas secundárias à hemocromatose, ocronose, acromegalia e obesidade. De modo similar, as doenças articulares resultantes de depósito de cristais, como gota, culminam com a destruição progressiva da cartilagem hialina. Por fim, as doenças do colágeno, como Artrite Reumatóide e o Lupus Eritematoso Sistêmico, também, podem apresentar graves

manifestações de acometimento da articulação do joelho (SCULCO et al., 2000; LESAKA et al., 2006; DANOFF et al., 2013).

1.1.2 Diagnóstico

Os sintomas de OA, normalmente, têm caráter progressivo e não apresentam manifestações sistêmicas. A dor articular é o sintoma mais frequente, sendo descrito o seu agravamento durante esforço físico e alívio com o repouso. Com a evolução e o agravamento do quadro clínico, a dor pode se tornar persistente e ter caráter noturno nos quadros mais avançados. A rigidez matinal ou após períodos de inatividade é, também, sintoma frequente. Nos casos de menor gravidade, esta queixa tem duração de menos de vinte minutos e é mais prolongada nos casos de maior gravidade (FEELEY et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013).

Nos estágios iniciais da OA, mesmo nos pacientes sintomáticos, pode não haver processo inflamatório na membrana sinovial. Já na sinovite crônica, o derrame articular em grau moderado e a hipersensibilidade local são sinais frequentes de evolução clínica da doença. Outros sinais importantes observados no exame clínico do paciente com OA são a presença de crepitação articular e a atrofia da musculatura periarticular por desuso em decorrência da dor e/ou por inibição reflexa da contração muscular. A deformidade angular do membro, a subluxação articular e a redução do arco de movimento são sinais relacionados com os quadros mais graves de OA do joelho e que têm um forte impacto na limitação da locomoção e na qualidade de vida do paciente (O'CONNOR, 2007; FEELEY et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013; BRAND et al., 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014).

De modo geral, o diagnóstico de OA do joelho é baseado na história clínica e em exames radiográficos. Nas fases iniciais da doença, o exame radiográfico pode ser normal.

Com a evolução da doença, observa-se redução progressiva do espaço articular, esclerose do osso subcondral e formação de cistos subcondrais. A presença de osteófitos pode alterar a configuração anatômica da articulação. Deformidades angulares em varo ou valgo podem ser observadas nos casos avançados devido a contraturas de estruturas ligamentares e capsulares, associadas ou não à erosão do osso subcondral, culminando em subluxação articular (ABHISHEK e DOHERTY, 2013; GUERMAZI et al., 2013; ROEMER et al., 2014). Por não se tratar de uma doença sistêmica, os exames laboratoriais, como velocidade de hemossedimentação, os exames bioquímicos e hematológicos são inconclusivos (FEELEY et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013; WILSON et al., 2013). A análise do líquido sinovial pode revelar leucocitose discreta com predomínio de mononucleares. Entretanto, este exame não é indicado de rotina para o estabelecimento do diagnóstico de OA, devendo ser realizado apenas quando houver necessidade de afastar o diagnóstico de artropatia por depósito de cristais (ABHISHEK e DOHERTY, 2013).

1.1.3 Aspectos anátomo-patológicos

A cartilagem hialina articular desempenha, principalmente, duas importantes funções. A primeira função está relacionada com o fato de dotar a articulação de uma superfície de sustentação que permite o deslizamento entre os ossos durante o movimento com um atrito mínimo. Essa função está, também, diretamente relacionada com o líquido sinovial presente na cavidade articular. O líquido sinovial é produzido pela membrana sinovial e é constituído por ultrafiltrado de plasma contendo ácido hialurônico (BALAZS et al., 1967; BALAZS, 1968; GIBBS et al., 1968; WATTERSON e ESDAILE, 2000). Possui propriedades viscoelásticas, e atua na lubrificação e nutrição da cartilagem hialina articular, reduzindo o coeficiente de atrito entre os ossos. A segunda função da cartilagem articular está relacionada com a distribuição de forças quando a articulação é submetida a cargas

fisiológicas, evitando a concentração de estresse mecânico. Deste modo, o desenvolvimento da osteoartrose necessita de, no mínimo, uma das seguintes condições: (1) aplicação de cargas excessivas em articulação com tecido cartilaginoso e subcondral normais ou (2) alteração das propriedades biológicas da cartilagem hialina ou do osso subcondral (BLAGOJEVIC et al., 2010; FEELEY et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013; BENNELL et al., 2013; NEOGI e ZHANG, 2013; JOHNSON e HUNTER, 2014).

Embora a OA acometa toda a cavidade articular - sinóvia, meniscos, ligamentos, estruturas neuromusculares e osso subcondral – para confirmar o diagnóstico, é necessário que haja degradação progressiva da cartilagem hialina que reveste a superfície articular. Nos estágios iniciais da doença, observa-se adelgaçamento e perda progressiva da rigidez da cartilagem, sobretudo, em áreas de maior sustentação de carga (CREAMER e HOCHBERG, 1997; DIEPPE e LOHMANDER, 2005; KRASNOKUTSKY et al., 2008; HUNTER, 2011). Essas alterações resultam na perda progressiva da integridade tecidual, originando fissuras no tecido cartilaginoso e, também, formação de fibrocartilagem em substituição ao tecido lesionado. Entretanto, o tecido neoformado por meio do processo de reparação não reproduz as características biomecânicas da cartilagem hialina (DIEPPE e LOHMANDER, 2005; KRASNOKUTSKY et al., 2008). As lesões que se desenvolvem na cartilagem progridem até ocorrer a exposição do osso subcondral, estimulando o crescimento ósseo na região subcondral, que é traduzida nos exames radiográficos pela esclerose óssea. A persistência do estímulo e a progressão da doença levam à erosão do osso subcondral. A formação de osteófitos pelo crescimento de cartilagem e osso das margens articulares altera a configuração anatômica habitual da articulação e pode resultar em restrições do arco de movimento (FEELEY et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013; WILSON et al., 2013).

1.1.4 Evolução clínica e tratamento

A osteoartrose de joelho é uma doença de evolução lenta sem prognóstico de cura. O desgaste progressivo da cartilagem de revestimento articular resulta em perda completa da cartilagem hialina e, conseqüentemente, em exposição e, até mesmo, erosão do osso subcondral (CREAMER e HOCHBERG, 1997; DIEPPE e LOHMANDER, 2005; KRASNOKUTSKY et al., 2008; HUNTER, 2011). Os sintomas, nesta fase da doença, são representados, principalmente, por um quadro de dor durante o movimento, que evoluem progressivamente para dor em repouso e durante período noturno. Pode, também, apresentar atrofia muscular resultante da limitação funcional progressiva e deformidades angulares (BLAGOJEVIC et al., 2010; ABHISHEK e DOHERTY, 2013; BENNELL et al., 2013; WILSON et al., 2013).

O tratamento clínico da OA de joelho objetiva reduzir os sintomas algícos, manter a mobilidade articular, minimizar a limitação funcional, limitar a progressão da degradação articular e retardar a realização de procedimentos de substituição articular (ZHANG et al., 2007; ZHANG et al., 2008; FEELEY et al., 2010; ZHANG et al., 2010; SANDERS et al., 2014).

O tratamento conservador é baseado na associação de diversas medidas tais como: educação quanto à doença, alteração de hábitos da vida diária, redução ponderal, fisioterapia, exercícios de reforço e alongamento muscular, e medicações analgésicas, anti-inflamatórias e condroprotetores e, também, terapias, tais como infiltração intra-articular de corticóide ou de ácido hialurônico (COIMBRA et al., 2004; ZHANG et al., 2007; ZHANG et al., 2008; REZENDE e GOBBI, 2009; ZHANG et al., 2010; HOCHBERG et al., 2012; MCALINDON et al., 2014; SANDERS et al., 2014).

A gravidade e a sintomatologia da OA definem a tomada de decisão e a individualização quanto às opções que devem ser adotadas. A orientação dos pacientes quanto aos objetivos e benefícios das medidas conservadoras auxilia na aderência ao

tratamento e facilita as alterações dos hábitos de vida diária (SUPERIO-CABUSLAY et al., 1996; COIMBRA et al., 2004; MCCARTHY et al., 2004; ZHANG et al., 2007; ZHANG et al., 2008; FEELEY et al., 2010; ZHANG et al., 2010; HIRSCH et al., 2013; BANNURU et al., 2014; SANDERS et al., 2014; ZACHARIAS et al., 2014).

A osteoartrose pode ser causada ou agravada por sobrecarga mecânica nas articulações de suporte de peso e, deste modo, a redução da carga aplicada sobre a articulação pode apresentar efeitos positivos no alívio da sintomatologia (SUPERIO-CABUSLAY et al., 1996; COIMBRA et al., 2004; ZHANG et al., 2008; MCALINDON et al., 2014; SANDERS et al., 2014). Além da orientação para evitar atividades de sobrecarga articular, os pacientes com índice de massa corporal acima de 25 Kg/m^2 devem ser estimulados a iniciar um programa nutricional que acarrete em redução ponderal (RICHMOND et al., 2009; FEELEY et al., 2010; ZHANG et al., 2010; JEVSEVAR, 2013; KOONCE e BRAVMAN, 2013; MCALINDON et al., 2014; SANDERS et al., 2014).

Os pacientes portadores de OA nas articulações do joelho e do quadril são menos ativos e apresentam condicionamento musculoesquelético limitado (ETTINGER et al., 1997; BENNELL et al., 2014). Deve ser sugerido ao paciente ingressar em um programa de atividades físicas regulares visando à manutenção da amplitude de movimento, ao fortalecimento dos músculos periarticulares e à melhora do condicionamento físico. Em geral, a atividade física reduz a sintomatologia álgica e acarreta em melhora funcional da articulação do joelho. Os exercícios aeróbicos devem ser priorizados porque são capazes de aumentar a capacidade aeróbica, reforçar a musculatura, aumentar a resistência e a propriocepção, além de possibilitar melhor controle do peso corporal (ETTINGER et al., 1997; VAN BAAR et al., 1998; VAN BAAR et al., 1999; COIMBRA et al., 2004; ZHANG et al.,

2007; RICHMOND et al., 2009; FEELEY et al., 2010; BENNELL et al., 2013; BENNELL et al., 2014; MCALINDON et al., 2014; SANDERS et al., 2014).

Quanto ao tratamento farmacológico, o Paracetamol em dose inferior a 4 g/dia é o medicamento de escolha no manejo conservador da OA pelo efeito na redução da dor, na melhora da rigidez e da função articular, contudo, no Brasil, a utilização da Dipirona pode ser realizada com o mesmo propósito (COIMBRA et al., 2004). Outros benefícios potenciais destes medicamentos são a sua segurança e a associação com poucos efeitos colaterais gastrointestinais, o que permite a sua administração por períodos prolongados. Medicamentos anti-inflamatórios não hormonais (AINE) são indicados para o alívio algico em curto prazo nos casos mais avançados. As desvantagens destes fármacos são os efeitos adversos gastrointestinais e renais que limitam o seu uso prolongado. Atualmente, os AINE inibidores seletivos da Ciclo-oxigenase 2 (COX-2) são mais frequentemente utilizados por apresentarem maior segurança quanto à toxicidade e à tolerabilidade gastrointestinal. Recomenda-se a administração de analgésico derivado opióide, como o Cloridrato de Tramadol, aos pacientes que não respondem adequadamente aos medicamentos de primeira escolha (COIMBRA et al., 2004; ZHANG et al., 2008; RICHMOND et al., 2009; FEELEY et al., 2010; ZHANG et al., 2010; BRAND et al., 2013; SANDERS et al., 2014).

A administração sistêmica de glicocorticóides não é indicada no tratamento da osteoartrose de joelho. Já a aplicação intra-articular tem um efeito analgésico e anti-inflamatório potente, proporcionando alívio sintomático por semanas (COIMBRA et al., 2004; ZHANG et al., 2007; ZHANG et al., 2008; ZHANG et al., 2010; JEVSEVAR, 2013; MCALINDON et al., 2014). Para o alívio agudo da dor, os glicocorticóides são, classicamente, indicados, podendo ser necessária a repetição a cada quatro semanas para a manutenção dos efeitos (HEPPER et al., 2009; HIRSCH et al., 2013). Apesar de relatado que as injeções

repetidas ou altas doses de glicocorticóides são citotóxicas para os condrócitos, diversos autores falharam em demonstrar aumento da progressão da OA com a repetição do uso local dessas medicações (HEPPER et al., 2009; RICHMOND et al., 2009; HIRSCH et al., 2013; MARICAR et al., 2013).

O Sulfato de Glucosamina é um aminossacarídeo simples capaz de aumentar o metabolismo da cartilagem articular e atuar como substrato para a síntese de glicosaminoglicanas, além de proporcionar um aumento da produção sinovial de ácido hialurônico. A sua administração prolongada está relacionada à lentificação da progressão da OA, evidenciando uma suposta capacidade de interferir na história natural da doença (REGINSTER et al., 2001; PAVELKÁ et al., 2002; BLACK et al., 2009; BRAND et al., 2013).

O Sulfato de Condroitina é um mucopolissarídeo capaz de atuar na melhora da função articular por meio do aumento da síntese de ácido hialurônico, glicosaminoglicanas e proteoglicanos, apesar do mecanismo de ação não estar completamente elucidado (BRIEF et al., 2001; TOWHEED et al., 2005). Este fármaco apresenta eficácia na redução da sintomatologia e modificação da evolução da doença (PAVELKÁ et al., 2002; COIMBRA et al., 2004; POOLSUP et al., 2005; BLACK et al., 2009; VANGSNESS et al., 2009). A associação de ambos – Sulfato de Glucosamina e Sulfato de Condroitina – pode apresentar efeitos positivos na redução da dor nos pacientes com osteoartrose moderada e grave (ZHANG et al., 2007; ZHANG et al., 2008; BLACK et al., 2009; RICHMOND et al., 2009; FEELEY et al., 2010; ZHANG et al., 2010; SANDERS et al., 2014).

A aplicação intra-articular de ácido hialurônico objetiva restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial e, conseqüentemente, melhorar as suas propriedades qualitativas e quantitativas, resultando em maior proteção dos tecidos aos danos mecânicos, melhor lubrificação articular e redução da concentração de mediadores

inflamatórios (WATTERSON e ESDAILE, 2000; REZENDE e CAMPOS, 2012; RUTJES et al., 2012). Diversos autores relatam alívio algico e melhora da função nos casos de OA moderada do joelho após o uso local de compostos à base de ácido hialurônico (WATTERSON e ESDAILE, 2000; RICHMOND et al., 2009; REZENDE e CAMPOS, 2012; RUTJES et al., 2012; BANNURU et al., 2014; LEIGHTON et al., 2014; SANDERS et al., 2014).

Os pacientes portadores de OA severa com grave acometimento da função articular, manifestada por limitações para desempenho das atividades da vida diária, frequentemente, não apresentam resposta satisfatória ao tratamento conservador, sendo, então, candidatos ao tratamento cirúrgico (COIMBRA et al., 2004; FEELEY et al., 2010; RICHMOND, 2013).

1.2 Artroplastia Total de Joelho (ATJ)

A artroplastia total de joelho (ATJ) é um procedimento cirúrgico de alta complexidade no qual se realiza a substituição da articulação por componentes protéticos. A ATJ é indicada no tratamento dos casos avançados de osteoartrose primária ou secundária do joelho, resultando em alívio algico, melhora da função articular, correção das deformidades angulares dos membros e, conseqüentemente, repercussão positiva na qualidade de vida do paciente (KATZ et al., 2004; LOSINA et al., 2009; FEELEY et al., 2010). Cerca de 600 mil próteses primárias de joelho são realizadas anualmente nos Estados Unidos, a um custo médio aproximado de US\$15.000,00 por procedimento (CRAM et al., 2012). Atualmente, a ATJ é um dos procedimentos ortopédicos eletivos mais realizados naquele país (LEVINE et al., 2014).

A prevalência de ATJ aumentou substancialmente nos últimos anos (KURTZ et al., 2005; CRAM et al., 2012; LEVINE et al., 2014). Entre os anos de 1990 e 2002, foi observado

um crescimento anual de 4 a 11%, com o número absoluto de procedimentos triplicando e alcançando mais de 380 mil ATJs/ano (KURTZ et al., 2005). Um estudo realizado entre 1990 e 2010 na população assistida pelo sistema público de saúde americano Medicare identificou elevação de, aproximadamente, 162% do número de próteses de joelho realizadas anualmente (CRAM et al., 2012).

O aumento do número de artroplastias de joelho não pode ser explicado, exclusivamente, pelo envelhecimento populacional, haja vista aumento de 99,2% da utilização per capita entre 1991 e 2010 (CRAM et al., 2012). A expansão das indicações de ATJ, principalmente em pacientes com idade inferior a 65 anos, explica, parcialmente, o aumento per capita da utilização de prótese de joelho (KURTZ et al., 2005; KURTZ et al., 2009; CRAM et al., 2012). No início da década de 1990, esta faixa etária correspondia a 25% das artroplastias primárias de joelho e, em 2006, este grupo já representava 40% das próteses implantadas, devendo corresponder em 2016 a 50% do volume de ATJs (KURTZ et al., 2009).

As projeções de demanda para o ano de 2030 apontam para a realização de, aproximadamente, 3,5 milhões de ATJs/ano, correspondendo a um aumento da ordem de 673% (KURTZ et al., 2007). Alguns subgrupos populacionais específicos, por exemplo, pacientes na faixa etária entre 45 e 54 anos, poderão experimentar aumento de até 17 vezes no número de próteses de joelho quando comparadas às realizadas nesta população no ano de 2006 (KURTZ et al., 2009).

1.2.1 Perda sanguínea na ATJ

As cirurgias de ATJ, normalmente, se associam à perda sanguínea intraoperatória expressiva que varia de 300 a 2000 mL. Este sangramento pode ser aferido por perdas em campo cirúrgico e em drenagem pós-operatória (BONG et al., 2004; KOURTZIS et al., 2004;

BARSOUM et al., 2011; SEO et al., 2013).

Em geral, as cirurgias ortopédicas de substituição protética de grandes articulações, como quadril e joelho, diferem da maioria dos procedimentos cirúrgicos pela possibilidade de persistência de sangramento dos tecidos traumatizados e das superfícies ósseas não ressuperficializadas por diversas horas após finalizado o procedimento (sangramento oculto ou não visível). O extravasamento para partes moles periarticulares, formação de hematoma em cavidade articular e perda por hemólise constituem os principais mecanismos envolvidos na gênese do sangramento oculto (PATTISON et al., 1973; ERSKINE et al., 1981; LI et al., 2009). Em alguns casos, as perdas ocultas podem ultrapassar 700 mL, e corresponder entre 38% e 50% do sangramento total real (SEHAT et al., 2004; PRASAD et al., 2007).

O cálculo da perda sanguínea total proposto por Gross et al. (1983), baseado na variação dos níveis de hemoglobina, fornece uma estimativa precisa da perda sanguínea real (TAI et al., 2011). Deste modo, a perda volêmica total nas artroplastias de joelho pode corresponder ao dobro da perda visível aferida, alcançando até 2000 mL. Aproximadamente 80% deste volume é extravasado nas primeiras 24 horas após o procedimento (SEHAT et al., 2000; SEHAT et al., 2004; MARULANDA et al., 2009). A ativação do fenômeno de fibrinólise nos tecidos locais devido ao trauma cirúrgico e/ou às condições isquêmicas pelo uso do torniquete pneumático contribuem para o sangramento. Outros fatores potenciais associados ao aumento do sangramento são idade avançada, coagulopatias ou utilização de medicamentos anticoagulantes e algumas comorbidades. Todos esses fatores são, frequentemente, notados nos pacientes candidatos à artroplastia total de joelho (TETRO e RUDAN, 2001; VANDENBUSSCHE et al., 2002; TAI et al., 2012; ZHANG et al., 2014).

1.3 Complicações e custo da hemotransfusão

A transfusão de hemoconcentrados é, classicamente, o tratamento padrão para anemia aguda sintomática por perda sanguínea peroperatória (BEZWADA et al., 2003; DEUTSCH et al., 2006; LEVINE et al., 2014). Aproximadamente, 14 milhões de unidades de hemocomponentes foram consumidos nos E.U.A. em 2011, sendo os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico responsáveis pelo maior consumo. Artroplastia total de joelho e de quadril configuram entre os procedimentos que, mais frequentemente, necessitam transfusão sanguínea, variando de 18,3 a 67% e 18 a 68%, respectivamente (PEDERSEN et al., 2009; BROWNE et al., 2013; HART et al., 2014; LEVINE et al., 2014).

Embora as complicações relacionadas à transfusão sanguínea tenham diminuído nas últimas décadas, os riscos ainda existem, incluindo a transmissão de doenças infecciosas, como Hepatite e, também, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), assim como complicações menos graves, como febre, reação urticariforme ou sobrecarga hemodinâmica (KIRKLEY et al., 1998; BUSCH et al., 2003; STRAMER, 2007; KLEIN, 2010; BARSOUM et al., 2011). As complicações e os custos médicos podem ser ampliados em pacientes idosos e portadores de comorbidades como doenças cardíacas ou renais (CARSON et al., 1998; BUSCH et al., 2003; SPAHN, 2010; LEVINE et al., 2014; ROHDE et al., 2014).

Nas últimas décadas, uma variedade de avanços técnicos foi implementada em coleta, processamento, testes de compatibilidade e segurança, armazenamento, transporte e processo de transfusão que acarretaram em maior segurança para o paciente. Contudo, os erros podem acontecer em todas as etapas do processo, e ocasionar complicações graves e reações adversas inerentes ao procedimento, como reações imunomediadas, além do potencial para transmissão de doenças infecto-contagiosas (KIRKLEY et al., 1998; BUSCH et

al., 2003; STRAMER, 2007; KLEIN, 2010). Atualmente, estima-se que o risco de transmissão do vírus da Hepatite C é de 1 para cada 2 milhões de transfusões realizadas. O risco de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (SIDA) é estimado em 1 para 2,5 milhões de transfusões alogênicas (BONG et al., 2004; KLIKA et al., 2014; ROHDE et al., 2014).

As reações alérgicas ou urticariformes podem ocorrer em 1 a 3% das hemotransfusões e as reações hemolíticas ocorrem em um paciente para cada dez mil transfusões realizadas. Lesão pulmonar aguda associada à hemotransfusão apresenta incidência estimada de 1 para cada 500 transfusões sanguíneas (BONG et al., 2004; GÓMEZ-LESMES et al., 2014; HART et al., 2014; KLIKA et al., 2014; ROHDE et al., 2014; MÜLLER et al., 2015).

Dados nacionais apontam que as reações transfusionais mais frequentemente notificadas entre os anos de 2011 e 2013 foram reação febril não hemolítica (48%) e reação alérgica (36%). Complicações graves culminando em óbito dos pacientes foi relato em 0,1% das notificações. No ano de 2014, no Estado do Rio de Janeiro, o número de reações transfusionais notificados foi de 4,7 reações para cada mil transfusões realizadas (Boletim de Hemovigilância, ANVISA, 2014).

Existem estudos demonstrando que a transfusão sanguínea alogênica aumenta o risco de infecção após cirurgias de implantes ortopédicos, assim como em outros tipos de cirurgias quando comparados à ausência de hemotransfusões ou ao consumo de sangue autólogo, contudo, tais evidências permanecem inconclusivas (FRIEDMAN et al., 2014; NEWMAN et al., 2014; ROHDE et al., 2014). Além disso, o impacto do volume transfundido e do tempo de estocagem da bolsa de hemocomponente permanece incerto quanto à relação com aumento do número de complicações sépticas no pós-operatório (BONG et al., 2004;

GÓMEZ-LESMES et al., 2014; HART et al., 2014; ROHDE et al., 2014). Basora et al. (2010) observaram 3% de infecção periprotética em estudo com 910 pacientes submetidos à ATJ, dos quais 36% haviam sido submetidos à transfusão sanguínea alogênica. Um mesmo número de pacientes (36%), apesar de ter sido transfundido, não desenvolveu infecção. Já Friedman et al. (2014), em um estudo com 12 mil pacientes submetidos à ATJ ou ATQ, relatam que a transfusão alogênica está associada a um risco aumentado de infecção ou inflamação na ferida operatória e maior risco de infecção respiratória.

Outro importante aspecto relacionado com a necessidade de hemotransfusão envolve a análise de custo. O crescimento populacional associado ao aumento da expectativa de vida afetou significativamente a relação receptor/doador e, conseqüentemente, reduziu a disponibilidade de hemoderivados (OLSFANGER et al., 1997). Concomitantemente, nos últimos anos, observou-se aumento de 6% ao ano no consumo de hemoconcentrados. Isso acarretou redução das quantidades armazenadas disponíveis e elevação dos custos dos hemoderivados (STULBERG e ZADZILKA, 2007).

Dados nacionais apontam que o número de doações de sangue permaneceu estável entre os anos de 2011 e 2012, e que apenas 1,9% da população realizou doação de sangue em 2012. Quando analisado apenas o Estado do Rio de Janeiro, a taxa de doação foi inferior à média nacional, sendo de 1,06%. Em comparação com o ano de 2011, ocorreu redução de 10,8% no número de doações de sangue no Estado, contudo, o número de transfusões sanguíneas realizadas elevou-se 4,59%, em conformidade com a média nacional que ascendeu 4,97% (Caderno de Informação do Ministério da Saúde Sangue e Hemoderivados, 2014).

Em virtude dos custos cada vez maiores e da preocupação constante com os riscos e as complicações associadas às transfusões de sangue alogênica, os métodos de controle do sangramento e prevenção de hemotransfusão estão sendo cada vez mais investigados e aperfeiçoados (BARSOUM et al., 2011; NOTARNICOLA et al., 2012; SEO et al., 2013).

1.4 Estratégias para reduzir hemotransfusão alogênica em cirurgias de ATJ

Para se estabelecer a forma mais adequada de controle de sangramento peroperatório e prevenção de hemotransfusão, é essencial personalizar a estratégia a ser empregada no controle da perda sanguínea. Isto pode ser feito por meio da determinação do risco relativo de cada paciente em uma investigação pré-operatória criteriosa que o avalie quanto às suas condições nutricionais e fisiológicas, idade, níveis hematimétricos, massa corporal e presença de comorbidades (STULBERG e ZADZILKA, 2007; LEVINE et al., 2014). O preditor mais consistente da necessidade de transfusão pós-operatória em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos eletivos de grande porte é o nível de hemoglobina pré-operatório (STULBERG e ZADZILKA, 2007; AHMED et al., 2012). A identificação dos fatores de risco para maior sangramento e a verificação de comorbidades não controladas devem ser realizadas com o mínimo de três semanas de antecedência, de forma a permitir que haja tempo para intervenções, correções e planejamento de ações que melhorem as condições clínicas do paciente quanto ao risco de maior sangramento (KEATING e MEDING, 2002; KEATING e RITTER, 2002; STULBERG e ZADZILKA, 2007; LEVINE et al., 2014). Raramente, uma única medida terá efeito positivo suficiente para suprimir a necessidade de transfusão alogênica em todos os pacientes. Entretanto, é importante considerar características individuais, tais como idade, gênero, IMC e tempo estimado de

cirurgia que podem orientar pacientes com maior probabilidade de sangramento e, consequentemente, maior risco para necessitar de hemotransfusão, com objetivo de adotar associação de ações para racionalizar a utilização de recurso hematológicos (KOURTZIS et al., 2004).

1.4.1 Pré-operatórias

As estratégias pré-operatórias de manejo de sangramento e transfusão objetivam otimizar os níveis hematimétricos em pacientes com capacidade para suportar o estresse fisiológico de perda volêmica, assim como potencializar a resposta hematopoiética durante recuperação pós-operatória. A suplementação de ferro, ácido fólico e vitamina B12, a administração pré-operatória de eritropoetina ou a doação sanguínea autóloga pré-operatória representam as principais medidas pré-operatórias. (KEATING e MEDING, 2002; LEVINE et al., 2014).

1.4.1.1. Suplementação com ferro, ácido fólico e vitamina B12

O íon ferro, o ácido fólico e a vitamina B12 são essenciais para hematopoiese e manutenção dos níveis hematimétricos ideais. A suplementação pré-operatória destes nutrientes objetiva otimizar a concentração de hemoglobina e fornecer estoque de ferro para o período de maior demanda de hematopoiese no pós-operatório (ANDREWS et al., 1997). As deficiências destes componentes podem estar presentes em cerca de 20% da população idosa (CLARKE et al., 2003) e, frequentemente, estão associadas à anemia, devendo ser identificadas e tratadas no período pré-operatório (STULBERG e ZADZILKA, 2007; LEVINE et al., 2014). Alguns autores defendem a suplementação de sulfato ferroso, mesmo em pacientes não portadores de anemia, alegando que tal medida protege o organismo contra a acentuada queda de hemoglobina no período pós-operatório imediato;

quando, normalmente, ocorreria a depleção completa deste mineral e, consequentemente, limitação na produção eritrocitária (ANDREWS et al., 1997; CUENCA et al., 2007). Contrariamente, Levine et al. (2014) não recomendam o uso rotineiro na ausência de deficiências específicas. O número limitado de estudos e pacientes analisados não demonstra forte evidência científica quanto aos possíveis benefícios da suplementação pré-operatória com sulfato ferroso. Contudo, a maior parte dos relatos sugere haver benefício na otimização dos níveis de hemoglobina com suplementação pré-operatória destes nutrientes (BORALESSA et al., 2001; CUENCA et al., 2006; SERRANO - TRENAS et al., 2011).

1.4.1.2. Administração de eritropoetina

A eritropoetina ou hemopoetina (EPO) é um hormônio glicoprotéico sintetizado e secretado pelas células peritubulares da cortical renal em resposta a redução de tensão tecidual de oxigênio, e é o principal regulador da eritropoiese (ADAMSON, 1996). A EPO atua na medula óssea estimulando o recrutamento e diferenciação de progenitores eritróides e estimula a síntese de hemoglobina (KEATING e MEDING, 2002; LEVINE et al., 2014).

Stowel et al. (1999) compararam o efeito do uso de 4 doses semanais pré-operatórias de EPO com armazenamento de sangue autólogo durante a realização de artroplastias totais de quadril e de joelho em 490 pacientes. Os resultados mostraram maior eficácia da eritropoetina na elevação pré-operatória dos níveis hematimétricos, assim como redução de necessidade de transfusão (12,9% versus 74%) e redução da hemotransfusão alogênica (12,9% versus 19,2%). Resultados semelhantes foram relatados por Keating e Ritter (2002). Deste modo, a EPO parece ser uma alternativa segura e com resultados comparáveis aos da doação sanguínea autóloga (DEUTSCH et al., 2006).

O custo representa a principal desvantagem do uso rotineiro da EPO. A sua utilização, contudo, é fortemente recomendada para pacientes com risco evidente de necessidade de transfusão alogênica pós-operatória, especialmente quando a hemoglobina estiver em níveis menores do que 13 mg/dL (BEZWADA et al., 2003; KOURTZIS et al., 2004; PIERSON et al., 2004; LEVINE et al., 2014).

1.4.1.3 Doação sanguínea autóloga pré-operatória

A doação sanguínea autóloga pré-operatória envolve a coleta e armazenamento de até duas unidades de sangue total do paciente no período pré-operatório para ser utilizado como substituto de hemotransfusão homóloga no período peroperatório. O armazenamento deve ocorrer até, no máximo, três semanas prévias ao procedimento, de modo a permitir tempo suficiente para a recuperação adequada dos níveis hematimétricos, embora já tenha sido relatado que a resposta hematopoiética pode não restabelecer plenamente a concentração de hemoglobina. Vários relatos da literatura demonstraram ocorrer redução de 1 g/dL de hemoglobina para cada unidade coletada entre 42 e 7 dias antes de cirurgia, configurando uma resposta eritropoética insuficiente (KANTER et al., 1996; KEATING e MEDING, 2002; LEVINE et al., 2014).

A coleta e armazenamento de sangue autólogo é indicado em pacientes com peso corporal superior a 50 kg e nível de hemoglobina superior a 11 g/dL que estão em programação de cirurgia de grande porte com previsão de considerável perda sanguínea, como a substituição protética de quadril ou joelho (BEZWADA et al., 2006). Contudo, melhores resultados são observados em pacientes com hemoglobina dentro da faixa de normalidade (>14 g/dL) (NELSON et al., 1998). As desvantagens do método consistem na indução de anemia pré-operatória, na necessidade de planejamento, no alto custo de

recursos na coleta, na conservação e no preparo das unidades autólogas doadas, além do alto número de unidades não utilizadas, com relatos de até 50% de descarte. Outras desvantagens do método são o risco de contaminação bacteriana e a possibilidade de uso inadequado, acarretando aumento do número de transfusões, sobrecarga hemodinâmica, coagulopatias e eventos isquêmicos (KEATING e MEDING, 2002; BEZWADA et al., 2006; STULBERG e ZADZILKA, 2007; LEVINE et al., 2014).

Em estudo prospectivo randomizado, Deutsch et al. (2006) compararam o índice de transfusão entre a doação de sangue autólogo pré-operatório e a administração de eritropoietina em 50 pacientes submetidos à ATJ com hemoglobina pré-operatória entre 10 e 13 g/dL. O índice de transfusão nos pacientes tratados com eritropoietina comparados ao grupo da doação autóloga pré-operatória não foi significativamente distinto (28% vs 8%). Keating e Ritter (2002), contudo, mostraram superioridade da eritropoietina, em doses maiores do que a utilizada por Deutsch et al. (2006). Em uma avaliação, realizada em 2009, durante Congresso da Associação Americana de Cirurgiões de Quadril e Joelho, demonstrou que 85% não consideravam a possibilidade de realizar estocagem pré-operatória de sangue autólogo (BERRY e BOZIC, 2010).

1.4.2 Intraoperatórias

1.4.2.1 Hemodiluição normovolêmica aguda

A Hemodiluição Normovolêmica Aguda (HNA) é um procedimento essencialmente anestésico, introduzido na prática clínica na década de 1970, visando reduzir a necessidade de transfusão sanguínea alogênica em cirurgias com potencial de sangramento superior a 1500 mL (SEGAL et al., 2004; SHANDER e RIJHWANI, 2004). O candidato ideal ao procedimento deve apresentar concentração de hemoglobina superior a 12 mg/dL, função

cardiovascular próxima ao normal, ausência de doença pulmonar obstrutiva, infecção, cirrose, hipertensão arterial não controlada, doença renal ou coagulopatias (SEGAL et al., 2004; SHANDER e RIJHWANI, 2004).

A coleta de sangue do paciente é realizada instantes antes da indução anestésica na própria sala cirúrgica, e seguida da administração de expansores de volume, objetivando manutenção da volemia normal (GOODNOUGH, 2002; KEATING e MEDING, 2002; MONK, 2005). Deste modo, ocorre anemia dilucional, e apesar da perda sanguínea intraoperatória não ser alterada, o volume perdido é menos concentrado em eritrócitos (JUELGAARD et al., 2002; MONK, 2005; LEVINE et al., 2014). Ao término da cirurgia ou após significativa perda sanguínea intraoperatória, o sangue armazenado é reinfundido na ordem inversa da coleta, de modo que a primeira bolsa coletada com a maior concentração de hemácias e de fatores de coagulação é a última a ser reposta (GOODNOUGH, 2002).

As principais vantagens deste método, quando comparado à doação de sangue autólogo, consistem em menor necessidade de planejamento, não necessitar de recursos para coleta seriada e para armazenamento, além de reduzir a ocorrência de reações transfusionais (GOODNOUGH, 2002). Uma outra vantagem importante é que, com a redução da viscosidade sanguínea, as complicações tromboembólicas são potencialmente reduzidas (ZOHAR et al., 1999; MONK, 2005). As desvantagens potenciais do método são o aumento do tempo de ocupação da sala cirúrgica e os riscos inerentes à baixa reserva cardiológica, principalmente da população geriátrica (OLSFANGER et al., 1997; ZOHAR et al., 1999; GOODNOUGH, 2002; SHANDER e RIJHWANI, 2004).

A razão da redução da perda sanguínea pós-operatória nos pacientes hemodiluídos permanece incerto. Uma possibilidade é que a paucicelularidade, em virtude da

hemodiluição, acarrete ativação da microcirculação, reduzindo a possibilidade de ocorrência de coagulopatias. Concomitantemente, a transfusão de sangue com baixo tempo de estocagem preserva as concentrações e funções das plaquetas e de fatores de coagulação. E, finalmente, o extravasamento de sangue para os tecidos moles traumatizados, configurando a perda sanguínea oculta, ocorre em volume com baixa concentração de eritrócitos (OLSFANGER et al., 1997).

1.4.2.2. Manguito pneumático

Outra importante estratégia para reduzir a perda sanguínea e a hemotransfusão em cirurgias ortopédicas eletivas, especialmente a ATJ, é a realização de torniquete no membro com um manguito pneumático (LI et al., 2014; ZAN et al., 2015; ZHANG et al., 2014). Uma pesquisa realizada com médicos da Associação Americana de Cirurgiões de Quadril e de Joelho relata que 95% utilizam manguito pneumático em cirurgia de ATJ (BERRY e BOZIC, 2010). Entretanto, não há um consenso sobre o nível da pressão que deve ser empregado e o melhor momento para liberação do fluxo sanguíneo (ISHII e MATSUDA 2005b; RAMA et al., 2007; TAI et al., 2012; PARVIZI e DIAZ-LEDEZMA, 2013).

Diversos trabalhos clínicos e experimentais demonstraram correlação positiva entre a pressão e o tempo de aplicação do torniquete com o grau de dano neuromuscular (KLENERMAN et al., 1977; SAUNDERS et al., 1979; ISHII e MATSUDA, 2005a; ISHII e MATSUDA, 2005b; ZAN et al., 2015). Idealmente, a isquemia do membro deve ser realizada com menor pressão e por menor período temporal possível (ISHII E MATSUDA, 2005a; ISHII e MATSUDA, 2005b).

As vantagens potenciais da realização de ATJ em campo cirúrgico exangue são a menor perda sanguínea, a menor necessidade de hemotransfusão e a melhor identificação

das estruturas anatômicas com consequente impacto positivo na redução do tempo cirúrgico (SMITH e HING, 2010; ZHANG et al., 2010; TAI et al., 2011; TAI et al., 2012; ZHANG et al., 2014). Acredita-se que ocorra maior interdigitação do metilmetacrilato (cimento ósseo) nas trabéculas ósseas metafisárias livres de sangue, melhorando, deste modo, a técnica de cimentação e possibilitando aumentar a durabilidade dos implantes (SMITH e HING, 2010; HÅKAN et al., 2012; MOLT et al., 2014).

Entretanto, diversas desvantagens estão relacionadas à utilização do manguito pneumático: atraso de condução do estímulo nervoso, paralisia de nervo periférico por isquemia e/ou por pressão direta, alterações musculares ultraestruturais e funcionais, incluindo, eventualmente, rabdomiólise, lesão direta da parede vascular, especialmente se previamente acometidas por aterosclerose e aumento da dor e edema pós-operatórios. O conjunto dessas complicações acarreta em atraso da recuperação da força muscular e na reabilitação, aumentando a estadia hospitalar (ABDEL-SALAM e EYRES, 1995; TETRO e RUDAN, 2001; ISHII e MATSUDA, 2005a; LI et al., 2009; EJAZ et al., 2014). Outras complicações relatadas são o aumento nos índices de infecção e complicações na ferida operatória em virtude da hipóxia tecidual (SMITH e HING, 2010) e aumento de até cinco vezes o risco de complicações tromboembólicas (ABDEL-SALAM e EYRES, 1995; HARVEY et al., 1997; WAKANKAR et al., 1999; TAI et al., 2011; ZHANG et al., 2014). A redução na produção de prostaciclina associada à elevação dos níveis séricos de Beta-trombolulina e Tromboxano B2 induzidos pela isquemia acarretam aumento da atividade de adesão plaquetária e risco aumentado de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (ZAHAVI et al., 1980; HARVEY et al., 1997). A utilização de manguito pneumático também promove estresse oxidativo e formação de radicais livres que levam à

disfunção das células endoteliais e infiltração de neutrófilos nos tecidos isquêmicos (KATSUMATA et al., 2005; ISHII e MATSUDA, 2005a).

O estudo realizado por Vandebussche et al. (2002), em 80 pacientes submetidos à ATJ com e sem uso de torniquete, mostrou perda sanguínea maior no grupo que não utilizou manguito, embora a necessidade de hemotransfusão tenha sido similar entre os grupos. O tempo de cirurgia, duração da internação hospitalar e número de complicações não diferiram entre os dois grupos.

As perdas ocultas em cirurgias de ATJ podem ultrapassar 700 mL e corresponder entre 38% e 50% do sangramento total real (SEHAT et al., 2004; PRASAD et al., 2007). O efeito da utilização do manguito pneumático no sangramento oculto na ATJ foi analisado por Li et al. (2009), que mostraram haver maior perda sanguínea pós-operatória, maior perda volêmica oculta e, conseqüentemente, maior perda sanguínea total nos pacientes que utilizam manguito pneumático. A perda oculta nos voluntários que utilizaram torniquete correspondeu a 56% do total do sangramento, enquanto nos que não utilizaram isquemia o sangramento oculto correspondeu a 42% do total.

Acredita-se que a perda sanguínea pós-operatória e oculta possam ser aumentadas pela utilização do manguito pneumático. A condição isquêmica e de hipóxia imposta ao membro, durante a cirurgia, é seguida por hiperemia reativa local iniciada imediatamente após a liberação do torniquete. Esta resposta de hiperfluxo reacional pode ser sustentada por diversas horas, favorecendo a efusão de sangue para os tecidos (KLENERMAN et al., 1977; AUTHIER, 1988; TETRO e RUDAN, 2001; RAMA et al., 2007; TAI et al., 2012). Outro mecanismo seria o aumento da atividade fibrinolítica devido ao aumento da secreção do ativador de plasminogênio pelas células endoteliais, o que potencializa o extravasamento de

sangue para os tecidos traumatizados (KLENERMAN et al., 1977; ZOHAR et al., 1999; AGLIETTI et al., 2000; TETRO e RUDAN, 2001; LI e al., 2009). Finalmente, as condições de isquemia e reperfusão impostas pelo manguito pneumático promovem estresse oxidativo e geração de radicais livres que induzem o aumento de permeabilidade vascular e maior migração de elementos do sangue para os tecidos moles traumatizados (KLENERMAN et al., 1977; ZOHAR et al., 1999; LI et al., 2009).

Ishii e Matsuda (2005a) compararam o efeito da intensidade da pressão de insuflação do manguito em 60 pacientes submetidos à ATJ. A insuflação do manguito com pressão 100 mmHg maior que a pressão arterial sistólica ou pressão fixa de 350 mmHg não acarretou em diferença nos parâmetros hematimétricos (hemoglobina e hematócrito).

Além da pressão da insuflação, o momento de liberação da isquemia também pode interferir na perda sanguínea. Ishii e Matsuda (2005b) mostraram que, quando a isquemia é liberada após o fechamento dos planos anatômicos e colocação do curativo compressivo, o sangramento é menor do que quando o manguito é desinsuflado após a implantação dos componentes.

Rama et al. (2007) realizaram meta-análise buscando evidências sobre o melhor momento de liberação do fluxo sanguíneo durante a realização de ATJ. Em treze estudos, o manguito foi desinsuflado após implantação dos componentes definitivos (458 próteses) e, em outras 435 cirurgias, o fluxo sanguíneo somente foi restabelecido após completa síntese dos planos anatômicos e confecção do curativo. O volume da perda sanguínea pós-operatória foi similar em ambos os grupos, mas a perda sanguínea total e a necessidade de hemotransfusão foram maiores no grupo com liberação precoce da isquemia. Na liberação tardia, os pacientes apresentaram maior risco de complicações na ferida operatória, de

eventos tromboembólicos, rigidez articular e risco aumentado de necessidade de nova abordagem cirúrgica.

O primeiro estudo avaliando os efeitos do uso de manguito pneumático sobre a fixação de artroplastias de joelho foi realizado em 2012 (HÅKAN et al., 2012). Cinquenta pacientes foram submetidos à cirurgia com o membro isquêmico ou sem utilização de manguito pneumático. A avaliação radioesterométrica dos implantes realizada aos 6, 12 e 24 meses não evidenciou diferenças significativas quanto à mobilidade precoce dos implantes entre os dois grupos. Estudo semelhante realizado em 60 pacientes por Molt et al. (2014) confirma esses resultados, mostrando não haver diferenças quanto à capacidade de rotação ou translação do joelho em qualquer dos eixos cartesianos ao longo do tempo.

Ejaz et al. (2014) procuraram estabelecer a relação entre o uso do manguito pneumático e resultados clínicos e funcionais em ATJ. Pacientes operados sem isquemia apresentaram melhores resultados do escore funcional KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) que avalia dor, atividades físicas e esportivas na vida diária, qualidade de vida e maior capacidade de flexão do joelho depois de oito semanas. Apesar do tempo de cirurgia ter sido similar entre os dois grupos, os pacientes que utilizaram manguito pneumático tiveram mais dor no período pós-operatório e maior necessidade de uso de analgésicos. Deste modo, os autores concluíram que a não utilização de torniquete se associou a melhor recuperação funcional e maior mobilidade articular.

Os resultados de uma meta-análise, incluindo quinze estudos e 1040 cirurgias (SMITH e HING, 2010), sobre os benefícios do uso do torniquete na ATJ mostraram menor sangramento intraoperatório com o uso do manguito pneumático, mas maior incidência de complicações relacionadas à ferida cirúrgica, a hematomas e a eventos tromboembólicos.

Ausência de diferenças quanto à perda sanguínea total estimada e ocorrência de maior número de complicações tromboembólicas foram verificadas em meta-análise realizada por Tai et al. (2011).

Com objetivo de reduzir as controvérsias existentes sobre os efeitos da utilização do manguito pneumático em ATJ, Li et al. (2014) e Zhang et al. (2014) realizaram duas meta-análises que mostraram resultados semelhantes. Em ambas as análises, os resultados mostraram que a perda sanguínea intraoperatória era menor quando torniquete pneumático era utilizado, contudo, a necessidade de transfusão foi a mesma nas duas situações. O sangramento pós-operatório foi maior nos pacientes operados com isquemia (LI et al., 2014), achado esse não confirmado no levantamento de Zhang et al. (2014). Atualmente, ainda não há um consenso acerca dos benefícios da realização de prótese total de joelho cimentada sob isquemia (SMITH e HING, 2010; ALCELIK et al., 2012; PARVIZI e DIAZ-LEDEZMA, 2013; LI et al., 2014; ZHANG et al., 2014)

1.4.2.3. Hemostasia

A hemostasia intraoperatória pode ser realizada com eletrocautério mono ou bipolar. No primeiro caso, a temperatura em torno de 300°C causa importante necrose tecidual com implicações no processo cicatricial. Já o eletrocautério bipolar utiliza energia de radiofrequência bipolar acoplado à irrigação contínua de solução fisiológica, permitindo que a hemostasia seja realizada em temperaturas inferiores a 100°C. Nesta técnica, a retração das fibras de colágeno da parede do vaso sanguíneo reduz a luz arterial ou venosa, favorecendo a hemostasia sem a associação com necrose tecidual (BARSOUM et al., 2011; PLYMALE et al., 2012).

Um estudo realizado por Maralunda et al. (2005) em 50 pacientes submetidos à ATJ mostrou que o uso do eletrocautério bipolar proporcionou uma redução significativa na

perda sanguínea total e na drenagem pós-operatória, e não interferiu nos resultados dos escores funcionais. Em outro estudo com 69 pacientes submetidos à ATJ primária unilateral, a redução dos níveis de hemoglobina e a quantidade de sangramento total foram menores no grupo em que foi utilizado o eletrocautério bipolar. Do mesmo modo, identificou-se diminuição da necessidade de transfusão sanguínea autóloga, mas sem repercussão positiva nos escores clínicos (MARULANDA et al., 2009).

Resultados favoráveis ao uso de eletrocautério bipolar durante a ATJ foram evidenciados em apenas três estudos (MARULANDA et al., 2005; MARULANDA et al., 2009; WEEDEN et al., 2009). O maior volume de informações na literatura é relativo ao uso dos dois tipos de eletrocautérios em artroplastia de quadril e evidencia que não há superioridade do método bipolar sobre o monopolar (BARSOUM et al., 2011; PLYMALE et al., 2012; LEVINE et al., 2014). Barsoum et al. (2011) observaram que em artroplastia total de quadril a necessidade de hemotransfusão, o número de unidades transfundidas, o volume estimado de sangramento, os níveis pós-operatórios de hemoglobina, a escala de dor pós-operatória, a necessidade de utilização de analgésicos opióides, a estadia hospitalar e os escores funcionais foram similares entre os grupos em que se utilizou o eletrocautério mono ou bipolar.

1.4.2.4. Fármacos com ação antifibrinolítica

A administração de fármacos que diminuem o fenômeno de fibrinólise e, consequentemente, estabilizam os coágulos de fibrina, pode proporcionar hemostasia mais estável, menor sangramento peroperatório e diminuição da necessidade de hemotransfusão. Os principais fármacos que desempenham este papel e que podem ser utilizados como medida adjuvante em ATJ são a aprotinina, o ácido aminocapróico, o ácido tranexâmico e o acetato de desmopressina (BENONI e FREDIN, 1996; TANAKA et al., 2001;

LEVINE et al., 2014).

A *aprotinina* é um polipeptídeo com função antiproteolítica inibidora não seletiva de diversas proteases, como plasmina, tripsina, calicreína, quimiotripsina, elastase, trombina e uroquinase, modulando, desta forma, a coagulação (ROYSTON et al., 1987; ROYSTON, 1992; THORPE et al., 1994; SAMAMA, 2004; KOKOSZKA et al., 2005). Embora o mecanismo exato de ação da aprotinina não tenha sido totalmente elucidado, a sua atividade antifibrinolítica é exercida por inibição direta da plasmina e do sistema calicreína-cinina. Desempenha, também, ação protetora na função plaquetária, facilitando o fenômeno de agregação e formação do coágulo (CAPDEVILA et al., 1998; KINZEL et al., 2005; KOKOSZKA et al., 2005). A meia-vida da aprotinina é de, aproximadamente, 150 minutos, contudo, os efeitos farmacológicos persistem por quatro a oito horas após finalização da infusão. Deste modo, os benefícios potenciais de redução do sangramento ocorrem, principalmente, no período intraoperatório e pós-operatório imediato (CAPDEVILA et al., 1998).

O uso de aprotinina em ATJ foi documentado por Engel et al. (2001) que avaliaram 36 pacientes submetidos à intervenção cirúrgica com o membro sob isquemia por manguito pneumático. Nenhum dos parâmetros avaliados (perda sanguínea, número de unidades de hemocomponentes transfundidos, tempo de protrombina, tromboplastina e trombina) diferiu em relação ao grupo controle não tratado.

Jeserschek et al. (2003) avaliaram 18 pacientes submetidos à cirurgia de ressecção tumoral ou à revisão de prótese de joelho ou quadril. A perda sanguínea intraoperatória foi menor nos pacientes que receberam o antifibrinolítico, resultando em menor necessidade de transfusão alogênica de sangue. Não foi relatada ocorrência de trombose venosa profunda. De modo similar, Kinzel et al. (2005) documentaram menor necessidade de

hemotransfusão e ausência de reações adversas associadas ao uso da aprotinina em um grupo de 25 pacientes submetidos à ATJ bilateral.

O *ácido amino-capróico* é um análogo sintético do aminoácido lisina com potencial de inibição competitiva do processo de fibrinólise (HARLEY et al., 2002; RAY et al., 2005; CAMARASA et al., 2006; BERENHOLTZ et al., 2009; IPEMA e TANZI, 2012). Apresenta alto poder antifibrinolítico devido à capacidade de desviar o equilíbrio coagulação/fibrinólise em favor da hemostasia e, também, pela proteção que oferece aos coágulos contra o processo fibrinolítico fisiológico (MANNUCCI e LEVI, 2007; OZIER e BELLAMY, 2010). Seu uso clínico visa reduzir o sangramento peroperatório e a eventual necessidade de transfusão sanguínea. O uso prolongado ou em altas doses está associado aos eventos tromboembólicos e à nefrotoxicidade (HARLEY et al., 2002; RAY et al., 2005; CAMARASA et al., 2006; OZIER e BELLAMY, 2010). Camarasa et al. (2006) avaliaram a eficácia do ácido aminocapróico em 35 pacientes submetidos à ATJ e concluíram que a perda sanguínea total e o número de transfusões foram menores nos pacientes que receberam o fármaco, não sendo identificada a ocorrência de complicações tromboembólicas. Resultados similares foram documentados em revisão sistemática realizada por Kagoma et al. (2009).

O *ácido tranexâmico* é um derivado sintético do aminoácido lisina que, por inibição competitiva, limita a conversão de plasminogênio em plasmina, enzima que degrada coágulos de fibrina, fibrinogênio e fatores pró-coagulantes V e VIII (MANNUCCI, 1998; MANNUCCI e LEVI, 2007). Deste modo, inibe a formação de plasmina e, consequentemente, a conversão do fibrinogênio em fibrina após formação do coágulo. Além disso, o ácido tranexâmico limita a ativação plaquetária induzida pela plasmina, preservando a função das plaquetas. O fármaco tem meia-vida entre 1,9–2,7 horas, é eliminado por excreção renal e

tem potência antifibrinolítica seis a dez vezes superior ao ácido aminocapróico (HIIPPALA et al., 1997; VEIEN et al., 2002; YANG et al., 2012; ALSHRYDA et al., 2013; PANTELI et al., 2013).

O primeiro relato de administração de ácido tranexâmico em ATJ é atribuído a Benoni et al. (1995) que mostraram redução da perda sanguínea e da necessidade de transfusão sanguínea no grupo tratado com o fármaco. A seguir, resultados similares foram obtidos por Hiippala et al. (1995, 1997), Benoni e Fredin (1996), Jansen et al. (1999), Ido et al. (2000) e Tanaka et al. (2001).

Good et al. (2003) demonstraram, em 50 pacientes submetidos à ATJ, a capacidade do ácido tranexâmico em reduzir o volume de sangue drenado em, aproximadamente, 50% e do sangramento total em 30%, mas sem redução do sangramento oculto. Orpen et al. (2006) relatam que, apesar de observado redução do volume de sangue coletado no pós-operatório imediato, não houve diferença no volume de sangramento total nos pacientes tratados com ácido tranexâmico. Sepah et al. (2011) observaram em 122 pacientes submetidos à ATJ uni ou bilateral que o uso do ácido tranexâmico resultou em menor queda nos níveis de hemoglobina, menor perda sanguínea, menor índice de transfusão e nenhum evento tromboembólico.

Alshryda et al. (2011) realizaram uma meta-análise para avaliar os potenciais benefícios do ácido tranexâmico em ATJ. A perda sanguínea pós-operatória e total foram menores, bem como, a necessidade de hemotransfusão nos pacientes que utilizaram o fármaco, não sendo identificadas alterações quanto ao tempo de internação hospitalar, à mortalidade e à prevalência de fenômenos tromboembólicos. Resultados semelhantes foram encontrados em duas outras meta-análises com a mesma finalidade (YANG et al., 2012; ZHANG et al., 2012).

O ácido tranexâmico pode ser administrado pelas vias oral, intravenosa ou tópica (intra-articular). Os resultados quanto à eficácia da via de administração do fármaco, oral ou intravenoso, avaliados em 80 pacientes submetidos à ATJ foram favoráveis ao regime oral. Os autores mostraram a mesma efetividade quanto ao consumo de hemocomponentes e ressaltaram a vantagem adicional da facilidade de administração (ZOHAR et al., 2004). Em um outro estudo com 2698 pacientes submetidos à ATJ e à ATQ, Irwin et al. (2013) demonstraram que a necessidade de transfusão sanguínea foi menor nos pacientes em regime oral, não sendo identificadas diferenças entre as formas de administração quanto ao tempo de estadia hospitalar, e à incidência de complicações, reinternações ou reoperações.

A aplicação tópica proporciona uma concentração máxima do agente no sítio do sangramento e absorção sistêmica 70% menor, acarretando menor risco de complicações tromboembólicas (KONIG et al., 2013; SA-NGASOONGSONG et al., 2013; HAMLIN et al., 2014; WANG et al., 2014; ZHANG et al., 2014).

Seo et al. (2013) realizaram estudo com 150 pacientes com objetivo de comparar a eficácia dos regimes intravenoso e intra-articular de utilização de ácido tranexâmico durante a ATJ. Os pacientes tratados com o agente através da via intra-articular apresentaram menor perda volêmica e menor necessidade de transfusão do que os pacientes do regime venoso. Similarmente, Hamlin et al. (2014) compararam a efetividade do uso venoso e intra-articular de ácido tranexâmico durante ATJ e concluíram que a redução dos níveis de hemoglobina foi menor nos pacientes com aplicação tópica, resultando em menor necessidade de hemotransfusão em relação ao regime parenteral. A frequência de complicações tromboembólicas nos dois regimes foi similar. Em estudos semelhantes, realizados em pacientes submetidos à ATJ bilateral, Hedge et al. (2013) e, mais

recentemente, Soni et al. (2014) não observaram interferência do regime utilizado na perda sanguínea. Patel et al. (2014) também relatam não haver interferência da via de administração sobre o volume da perda sanguínea, mas alertam para a necessidade de realizar novos estudos para determinar a segurança da aplicação intra-articular em pacientes com contraindicação de receber a droga por via venosa. Este alerta se baseia na ocorrência de duas mortes (infarto agudo do miocárdio e morte súbita) dentre os 47 pacientes tratados pela via intra-articular.

Visando estabelecer critérios de segurança e efetividade clínica do uso do ácido tranexâmico em ATJ, Wu et al. (2014) realizaram uma meta-análise incluindo 34 estudos sobre o tema. Em 25 artigos, o regime de administração foi endovenoso, em sete séries, foi intra-articular, e em dois, se utilizou ambos os regimes. Não foi observada diferença quanto à ocorrência de eventos tromboembólicos nos dois regimes em relação ao grupo tratado com placebo; a perda sanguínea pós-operatória e a total, assim como a necessidade de transfusão, foram menores nos pacientes tratados com o fármaco, independentemente da via de administração.

O *acetato de desmopressina* é um análogo sintético da vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH) que promove ativação direta dos receptores V2 de ADH nos túbulos renais, promovendo aumento da absorção de água. Atua, também, sobre o endotélio vascular estimulando a liberação dos Fatores de Von-Willebrand, Fator VIII, ativador tecidual de plasminogênio e prostaglandinas (KARNEZIS et al., 1994; ELLIS et al., 2001; ZOHAR et al., 2001; OZIER e BELLAMY, 2010).

Ellis et al. (2001) compararam o efeito da desmopressina e do ácido tranexâmico sobre o sangramento em 30 pacientes submetidos à ATJ. A necessidade de transfusão

sanguínea alogênica foi maior no grupo controle e nos pacientes que receberam desmopressina. Em outro estudo similar, Zohar et al. (2001) observaram que pacientes tratados com desmopressina apresentaram níveis de hematócrito menor e maior necessidade de transfusões sanguíneas do que os pacientes tratados com ácido tranexâmico. Revisão sistemática realizada por Carless et al. (2004) avaliando o efeito da desmopressina em diversos tipos de cirurgia não foi capaz de identificar um efeito positivo na redução do sangramento peroperatório e na redução no consumo de hemoconcentrados.

1.4.2.5. Agentes hemostáticos tópicos

Os agentes hemostáticos tópicos, notadamente os compostos à base de fibrina e trombina consititem outra importante estratégia para reduzir a perda sanguínea e a hemotransfusão em ATJ.

1.4.2.5.1 Colas, selantes ou adesivos de fibrina

Os compostos - colas, selantes ou adesivos - a base de *fibrina* resultam da combinação de fibrinogênio plasmático e trombina com o objetivo de induzir a formação do coágulo foram utilizados, inicialmente, durante a II Guerra Mundial. Adesivos de fibrina são disponíveis comercialmente na Europa desde 1972 e são, desde então, amplamente utilizados em diversos procedimentos cirúrgicos, mas apenas recentemente suas propriedades hemostáticas foram aplicadas à ATJ (MARTINOWITZ e SCHULMAN, 1995; MARTINOWITZ e SALTZ, 1996; LEVY et al., 1999; WANG et al., 2001; SABATINI et al., 2012).

A cola de fibrina tópica é um adesivo biológico constituído, principalmente, por fibrinogênio, Fator XIII e trombina. Quando em contato, iniciam a última etapa da cascata de coagulação: o fibrinogênio é ativado pela trombina, formando um coágulo instável. O

fator XIII, presente no concentrado de fibrinogênio, é ativado pela trombina (Fator XIIIa) e estabiliza o coágulo mediante ligações cruzadas com as moléculas de fibrina. O Fator XIII também faz ligações cruzadas entre inibidores da plasmina aumentando a resistência à fibrinólise (LEVY et al., 1999; WANG et al., 2001; MOLLOY et al., 2007; NOTARNICOLA et al., 2012; SABATINI et al., 2012; AGUILERA et al., 2013; RANDELLI et al., 2014; WANG et al., 2014)

Wang et al. (2001) estudaram os efeitos do adesivo de fibrina sobre o sangramento em 53 pacientes submetidos à ATJ e constataram menor quantidade de sangue coletado no dreno e menor redução da hemoglobina pós-operatória. Não houve, contudo, relação entre o uso do selante e a necessidade de transfusão. Molloy et al. (2007) compararam a ação do ácido tranexâmico e da cola de fibrina em ATJ, e observaram que os compostos apresentaram ação semelhante quanto ao sangramento e à necessidade de transfusão de hemoderivados. Everts et al. (2006) observaram redução da necessidade de transfusão sanguínea, menor número de complicações e menor tempo de internação em procedimentos de ATJ com administração de selante de fibrina. McConnel et al. (2012) relatam uma ação semelhante à do ácido tranexâmico no controle do sangramento total. Para Wang et al. (2003) e Notarnicola et al. (2012), o momento mais apropriado para a aplicação, por fricção ou “spray”, da cola de fibrina diretamente sobre os tecidos traumatizados é no final do procedimento cirúrgico.

A eficácia e segurança da cola de fibrina foi comparada à administração do ácido tranexâmico na prevenção da perda sanguínea em ATJ por Aguilera et al. (2013). Os resultados em 172 pacientes mostraram que o número de participantes que necessitaram transfusão sanguínea no grupo com cola de fibrina foi maior que no grupo tratado com

ácido tranexâmico. No grupo tratado com fármaco antifibrinolítico venoso foi observado menor consumo de unidades de eritrócitos, menor volume de sangue coletado em dreno e menor perda sanguínea total.

Em um estudo bastante original, Skovgaard et al. (2013) avaliaram o volume médio de sangue coletado em dreno em pacientes submetidos à ATJ bilateral em que, em apenas um dos joelhos, se utilizava selante de fibrina. Os autores não verificaram diferença no volume de sangue coletado no dreno, na escala analógica visual de dor, na força muscular e no arco de movimento entre os dois joelhos de um mesmo paciente. Heyse et al. (2014), em um estudo conduzido em 200 pacientes submetidos à ATJ, mostraram que a aplicação tópica de 10 mL de selante de fibrina minutos antes da liberação da isquemia não foi capaz de reduzir a perda sanguínea total e, tampouco, a necessidade de transfusão. Maheshwari et al. (2014) e Randelli et al. (2014) relatam resultados similares em estudo com aplicação intra-articular de 5 mL de selante de fibrina.

Uma meta-análise realizada por Liu et al. (2014) sobre os efeitos do selante de fibrina na perda sanguínea durante cirurgia de ATJ revelou que o volume de sangue coletado em dreno, a perda sanguínea total e a redução da hemoglobina foram menores nos pacientes em que se utilizou o selante. A prevalência de eventos adversos não foi influenciada pelo tratamento, mesmo quando analisadas complicações específicas como infecção, TVP ou formação de hematoma.

O elevado custo dos selantes de fibrina associado à ausência de adequada comprovação dos benefícios no controle do sangramento e na redução da necessidade de hemotransfusão limitam a sua utilização rotineira durante cirurgias de ATJ. Embora a maioria dos estudos clínicos não relate a ocorrência de reações anafiláticas graves, o

potencial de gerar reações alérgicas ainda constitui uma preocupação ao seu uso (MOLLOY et al., 2007; AGUILERA et al., 2013; SKOVGAARD et al., 2013; HEYSE et al., 2014; LEVINE et al., 2014).

1.4.2.5.2. Colas, selantes ou adesivos de trombina

Os compostos à base de trombina são um subproduto do fracionamento do sangue total, obtidos a partir do plasma humano e podem ser utilizados como agentes hemostáticos. Baseado em estudos analisando os efeitos do agente sobre a hemostasia em cirurgias cardíacas, vasculares e cirurgias ortopédicas na coluna vertebral, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 1999, seu uso clínico (KEATING e MEDING, 2002; COMADOLL et al., 2012; SUAREZ et al., 2014).

Ao contrário das colas e dos selantes sintéticos, os compostos à base de trombina apresentam a vantagem de ser biocompatíveis e biodegradáveis. O coágulo formado durante a sua aplicação é reabsorvido entre seis e oito semanas como parte do processo biológico normal de reparo da ferida cirúrgica. Assim, sua aplicação não se associa à inflamação, formação de granulomas, necrose ou fibrose. O risco potencial de absorção sistêmica do fármaco, a alteração da cascata de coagulação e a ocorrência de complicações tromboembólicas não foram identificados nos diversos estudos clínicos. Do mesmo modo, o aumento nos índices de infecção devido à introdução de gel de alta viscosidade na cavidade articular também não foi relatado (COMADOLL et al., 2012; KIM et al., 2012; DI FRANCESCO et al., 2013; HELITO et al., 2013; KUSUMA et al., 2013; BAE et al., 2014; SUAREZ et al., 2014; WANG et al., 2014).

Kim et al. (2012) avaliaram o efeito da aplicação tópica de hemostático de trombina sobre o sangramento em 97 pacientes submetidos à ATJ. Não foi observada diferença

quanto ao volume de sangue coletado no dreno, à necessidade de hemotransfusão, à incidência de eventos adversos e às complicações. Assim, os autores se mostraram favoráveis quanto à segurança do fármaco, mas não quanto à função de controlar sangramentos e reduzir os índices de hemotransfusão. Da mesma forma, Kusuma et al. (2013) estudaram 40 pacientes tratados com composto de trombina durante a ATJ. Os resultados do estudo não comprovaram a eficácia clínica do hemostático de trombina em reduzir sangramento durante ATJ, haja vista não apresentar diferença quanto ao volume de sangue coletado no dreno e à necessidade de hemotransfusão em comparação com o grupo controle.

Contrariamente, Di Francesco et al. (2013) avaliaram a eficácia hemostática da trombina em ATJ e observaram redução de, aproximadamente, 70% no volume de sangue coletado no dreno, menor queda nos níveis de hemoglobina em relação ao grupo não tratado. Achados semelhantes quanto à resposta ao uso de trombina foram publicados por Bae et al. (2014) e Suarez et al. (2014).

Uma meta-análise realizada por Wang et al. (2014), objetivando avaliar a eficácia dos agentes hemostáticos de trombina durante ATJ, demonstrou que a perda sanguínea total foi menor nos pacientes que receberam a medicação, sem diferença no volume de sangue coletado no dreno pós-operatório. Constatou-se, também, menor declínio dos níveis de hemoglobina nos pacientes que receberam o hemostático, mas sem diferença quanto à necessidade de hemotransfusão, à infecção e às complicações tromboembólicas entre os grupos.

1.4.3 Pós-operatórias

As estratégias utilizadas após a realização do procedimento cirúrgico, tais como sistemas de coleta e reinfusão do sangue extravasado durante ou no período pós-operatório e protocolos para orientar e racionalizar a gestão de hemocomponentes podem reduzir o quantitativo de transfusões alogênicas em ATJ (KEATING e MEDING, 2002; LEVINE et al., 2014).

1.4.3.1 Recuperação e reinfusão de sangue autólogo

Apesar dos avanços técnicos nas medidas de conservação de sangue e efetiva utilização de agentes hemostáticos, durante procedimentos ortopédicos de alta complexidade, sobretudo, em cirurgia de ATJ e ATQ, pode ocorrer extensa perda sanguínea. Sistemas de coleta e reinfusão do sangue autólogo extravasado podem ser utilizados durante o procedimento ou no período pós-operatório imediato. O sangue é coletado por aspiração ou por drenagem, filtrado e centrifugado antes da reinfusão, que deve ocorrer até, no máximo, seis a oito horas após a coleta (KEATING e MEDING, 2002; BILGILI et al., 2014; DUSIK et al., 2014; LEVINE et al., 2014).

Diversos métodos de recuperação e reinfusão perioperatória do volume autólogo foram utilizados desde 1970, inicialmente, em procedimentos abdominais e torácicos (ARGÜERO et al., 1975; THURER et al., 1979). A recuperação intraoperatória do sangue autólogo extravasado durante o procedimento cirúrgico necessita ser feita por equipe treinada e com equipamento específico para coleta, podendo ser processadas até dez unidades de bolsa de sangue por hora (GOODNOUGH et al., 1999; KEATING e MEDING, 2002; DUSIK et al., 2014). Independentemente da qualidade da coleta, o sangue recuperado encontra-se parcialmente hemolisado, tem níveis variáveis de hemoglobina e elevada

concentração de produtos da degradação da fibrina e citocinas inflamatórias, como: interleucinas (ILs) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Os riscos associados à infusão de sangue coletado não submetido a processamento adequado incluem: insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada e embolia gordurosa. Estima-se que os óbitos associados ao método são da ordem de um caso para cada 35.000 cirurgias. Os riscos foram, em parte, minimizados pela utilização de sistemas de filtragem e processamento com tecnologia mais moderna (GOODNOUGH et al., 1999; KEATING e MEDING, 2002; BILGILI et al., 2014; DUSIK et al., 2014; LEVINE et al., 2014). Algumas desvantagens e limitações do sistema são a impossibilidade de remover bactérias ou células tumorais e o custo elevado (KEATING e MEDING, 2002; LEVINE et al., 2014).

Woolson e Wall (2003) compararam a doação autóloga pré-operatória e o sistema de salvamento e reinfusão de sangue em relação à necessidade de transfusão em 47 pacientes submetidos à ATJ. A perda sanguínea total, a necessidade de transfusão sanguínea e o tempo de permanência hospitalar não foram reduzidos com a utilização do método de reinfusão. Em outro estudo que incluiu pacientes submetidos à ATJ e ATQ (Jones et al. 2004), foi detectada menor necessidade de hemotransfusão alogênica e menor tempo de internação hospitalar nos pacientes que fizeram uso do sistema de recuperação de sangue em relação àqueles que receberam dreno de sucção convencional. Similarmente à utilização de sistema de recuperação pós-operatória de sangue em pacientes submetidos à ATJ, resultou em menor necessidade de hemotransfusão e menor consumo de hemocomponentes, embora a perda sanguínea total, os níveis de hemoglobina e o número de complicações não tenham diferido do grupo não reinfundido (CHENG et al., 2005). Esses resultados não foram confirmados por outros autores (GORDON et al., 2005; JONES et al.,

2007).

Em um estudo retrospectivo, foram analisados 154 pacientes submetidos à ATJ nos quais se utilizou sistema de recuperação e reinfusão de sangue autólogo ou programa de armazenamento pré-operatório de sangue autólogo ou nenhuma das duas medidas. A taxa de transfusão sanguínea alogênica foi 25%, 18% e 52%, respectivamente, para os pacientes que utilizaram sistema de preservação de sangue, pré-doação autóloga e controle. A utilização de drenos de retransfusão reduziu o risco de hemotransfusão em 51,9%. Quando o programa de armazenamento pré-operatório de sangue foi comparado ao controle, o risco de transfusão homóloga foi reduzido em 65,4%. Os pacientes do grupo controle consumiram mais hemocomponentes do que os pacientes do sistema de reinfusão e do armazenamento de sangue autólogo pré-operatório (SINCLAIR et al., 2009).

O impacto da transfusão do volume coletado no dreno após ATJ, avaliado em 158 pacientes, demonstrou que a concentração de hemoglobina pós-operatória não diferiu dos participantes que não foram reinfundidos. Dez indivíduos no grupo em estudo consumiram 26 unidades de hemocomponentes, enquanto que apenas seis participantes do grupo controle transfundiram 20 unidades. Os autores concluíram, portanto, desfavoráveis ao sistema de reinfusão de sangue autólogo coletado no dreno como alternativa para reduzir a perda sanguínea em ATJ (LAKSHMANAN et al., 2010).

Blatsoukas et al. (2010) compararam dois sistemas diferentes de recuperação e infusão de sangue autólogo durante ATJ. Os 248 pacientes que participaram do estudo foram estratificados em três grupos: pacientes nos quais se utilizou o sistema de recuperação de sangue no período intra e pós-operatório, os participantes que utilizaram drenos pós-operatórios de recuperação e retransfusão e, por fim, os voluntários que

receberam apenas transfusão homóloga (grupo controle). A necessidade de hemotransfusão alogênica foi significativamente maior no grupo controle. Ao comparar os distintos métodos de reinfusão, não foram identificadas diferenças quanto à necessidade de transfusão sanguínea. A ocorrência de complicações não diferiu entre os grupos.

Em outro estudo que comparou o uso de dreno convencional e dreno de reinfusão em ATJ, mostrou que a queda dos níveis de hemoglobina e a necessidade de transfusão homóloga foi similar entre os grupos. A avaliação funcional, também, não mostrou benefício a favor do sistema de dreno de retransfusão (AL-ZAHID e DAVIES, 2012). Resultados similares foram observados por Cip et al. (2013).

Bilgili et al. (2014) estudaram, retrospectivamente, 76 pacientes submetidos à ATJ unilateral divididos em dois grupos. No primeiro grupo (37 participantes), um sistema de reinfusão de sangue autólogo foi empregado. No segundo grupo, não foi utilizado sistema de reinfusão de sangue autólogo. Os autores concluíram que o sistema de recuperação de sangue autólogo apresentou maior custo e não reduziu a necessidade de transfusão sanguínea alogênica.

Objetivando avaliar os efeitos dos drenos de retransfusão na concentração de hemoglobina e na necessidade de transfusão sanguínea, Horstmann et al. (2014) realizaram estudo prospectivo e randomizado com 115 pacientes submetidos à ATJ que receberam dreno de reinfusão ou não utilizaram nenhum tipo de dreno. Os níveis de hemoglobina aferidos no primeiro, segundo e terceiro dias de pós-operatório foram maiores nos pacientes que receberam retransfusão autóloga. A necessidade de hemotransfusão alogênica foi menor com utilização do sistema de reinfusão. A duração da internação hospitalar, o arco de movimento, a escala analógica e visual de dor e as complicações não

diferiram entre os dois grupos. O conjunto dos resultados levou os autores a concluir favoravelmente quanto à utilização do sistema de drenagem e retransusão como estratégia para reduzir a perda sanguínea em ATJ.

Dusik et al. (2014) realizaram, recentemente, uma revisão sistemática para avaliar os efeitos dos sistemas de recuperação e reinfusão de sangue autólogo durante cirurgias ortopédicas primárias ou de revisão de substituição articular do quadril ou do joelho. Em ATJ, a redução na incidência de hemotransusão alogênica variou de 22% a 76% e o volume de hemocomponentes transfundido reduziu em 48% nos pacientes reinfundidos. Resultados favoráveis ao sistema de reinfusão também foram observados quanto ao tempo de internação hospitalar. A análise não mostrou favorecimento do sistema na ocorrência de infecção, e apontou para efeitos potencialmente maiores e mais consistentes durante a substituição protética da articulação do quadril.

1.4.3.2 Protocolos conservadores de transfusão

Apesar das evidências limitadas apontando para melhora dos resultados clínicos, a transfusão de células vermelhas foi considerada padrão-ouro para o tratamento de anemia aguda por mais de cem anos. No início do século XX, a transfusão era considerada procedimento simples e inofensivo (HARRIS, 1950; RAVINA et al., 1951). Historicamente, a transfusão pós-operatória era recomendada quando os níveis de hemoglobina fossem menores do que 10 g/dL ou hemograma inferior a 30% (BORALESSA et al., 2001; LEVINE et al., 2014; SALPETER et al., 2014). Atualmente, contudo, é aceito que menores níveis hematimétricos são suportados sem consequências adversas. Assim, gradualmente, a concentração de hemoglobina está deixando de ser utilizada como único parâmetro para indicar transfusão sanguínea (LEVINE et al., 2014; SALPETER et al., 2014).

A avaliação sobre a prática transfusional realizada em 43 hospitais europeus identificou diferenças significativas relacionadas tanto na proporção de pacientes transfundidos quanto aos volumes utilizados após procedimentos cirúrgicos eletivos idênticos. Assim, a existência de protocolos indefinidos possibilita interpretações e impacta de modo negativo na prática clínica de transfusão (*Transfusion Medicine, Oxford, England, 1994*).

A utilização de protocolos rigorosos na indicação de transfusão sanguínea alogênica pode ser um método eficaz para limitar a exposição dos pacientes aos procedimentos transfusionais. Em estudo com 101 pacientes submetidos à ATJ, Boralessa et al. (2001) identificaram que os protocolos de transfusão pouco definidos têm um impacto limitado na prática clínica, mas, por outro lado, a utilização de um algoritmo restrito de transfusão de células vermelhas em conjunto com a educação continuada dos profissionais são medidas efetivas para melhorar a prática transfusional e reduzir a exposição à transfusão homóloga.

A *American Association of Blood Banks* recomenda a utilização de protocolos restritos de transfusão sanguínea, nos quais a utilização de hemocomponentes deve ser administrada apenas em pacientes com concentração de hemoglobina inferior a 8 g/dL ou na presença de sintomas clínicos compatíveis com anemia aguda (*American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies, 2006*). Em um estudo avaliando, aproximadamente, nove mil pacientes com idade superior a 60 anos submetidos a tratamento cirúrgico de fratura do fêmur proximal não se observou aumento da taxa de mortalidade quando a transfusão sanguínea era realizada apenas com níveis de hemoglobina de 8 g/dL (CARSON et al., 1998). Em estudos de diluição normovolêmica aguda, Weiskopf et al. (1998) demonstraram que a concentração de

hemoglobina de 5 g/dL em pacientes saudáveis não compromete a distribuição sistêmica de oxigênio e não aumenta a incidência de complicações.

Um estudo realizado em um único centro médico em pacientes submetidos à ATJ comparou o impacto da transfusão sanguínea antes e depois da introdução do protocolo conservador de transfusão. A incidência de transfusão reduziu de 31% para 11,9% com a introdução do protocolo com critérios rígidos. O tempo de permanência hospitalar também foi reduzido e não se observou alterações quanto à ocorrência de complicações ou eventos adversos (BALLANTYNE et al., 2003).

So-Osman et al. (2010) realizaram estudo com pacientes submetidos à ATJ e à ATQ com objetivo de comparar um protocolo rigoroso para hemotransfusão pós-operatória com critérios convencionais de transfusão em três hospitais. No protocolo proposto, as considerações quanto à idade e a comorbidades foram utilizadas para estratificação dos pacientes quanto aos riscos de agravos à saúde. Em pacientes de baixo risco, com idade abaixo de 50 anos e ausência de comorbidades graves foram tolerados níveis de hemoglobina pós-operatórias de até 6,4 g/dL antes de iniciar a reposição de sangue. Nos pacientes de médio e alto risco, a hemoglobina considerada limite foi, respectivamente, 7,2 e 8,9 g/dL. O consumo médio de unidades de eritrócitos reduziu de 0,86 por paciente do protocolo convencional para 0,72 unidades/paciente no protocolo rigoroso. Observou-se, também, redução de 30% e 41% na incidência de dois hospitais e elevação de 39% no terceiro hospital. O tempo de internação hospitalar não foi modificado pelo protocolo de transfusão.

Uma recente meta-análise e revisão sistemática realizada por Salpeter et al. (2014) com o objetivo de avaliar o impacto de estratégias restritivas de transfusão sanguínea nos

resultados clínicos mostrou que a implementação de protocolo rigoroso de transfusão reduziu significativamente a mortalidade hospitalar nos primeiros 30 dias quando comparado às estratégias liberais de manejo de hemocomponentes. Do mesmo modo, a ocorrência de síndrome coronariana aguda, edema pulmonar e complicações infecciosas foram menores com a implantação de protocolo rigoroso. A comparação entre estratégias conservadoras de transfusão (hemoglobina menor do que 7 g/dL) e aquelas de menor rigor (hemoglobina entre 7,5–10 g/dL) mostrou a ocorrência de menor número de eventos coronarianos, edema pulmonar e quantidade de sangue consumido no protocolo restritivo.

1.5. Justificativa

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), no Rio de Janeiro, é um órgão do Ministério da Saúde, referência no tratamento e na prevenção de doenças do sistema musculoesquelético. Sua missão como Instituto é a formulação de uma Política Nacional sobre prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de pacientes ortopédicos no âmbito do Sistema Único de Saúde. Neste contexto, são claras as necessidades de implementação de políticas sobre o uso racional de hemocomponentes, e consequentemente, reduzir os riscos inerentes à hemotransfusão como anafilaxia e infecções. Do mesmo modo, urge a necessidade de racionalização de recursos públicos para reduzir o custo de cirurgias ortopédicas de alta complexidade como a ATJ. Acreditamos que ao identificar os pacientes com maior risco de necessidade de transfusão sanguínea durante o preparo pré-operatório da ATJ, poderemos estabelecer um protocolo de ações que estime e controle o risco de transfusão alogênica, objetivando diminuir a necessidade de hemotransfusão. Desta forma, estaremos atuando para reduzir os custos indiretos com o tratamento de complicações relacionadas à hemotransfusão alogênica e,

concomitantemente, para reduzir os custos diretos relacionados com o procedimento cirúrgico.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar os fatores preditivos de risco de transfusão sanguínea alogênica durante a realização da artroplastia total unilateral cimentada de joelho na população brasileira.

2.2 Específicos

- Verificar a incidência de hemotransfusão alogênica entre os pacientes submetidos à artroplastia total primária unilateral de joelho no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO);

- Identificar os fatores de risco quanto à necessidade de transfusão de hemoconcentrados alogênicos durante a realização da artroplastia total unilateral de joelho e nas primeiras 48 horas subsequentes ao procedimento cirúrgico;

- Estimar o risco de transfusão sanguínea no período peroperatório até as primeiras 48h após a cirurgia, visando à redução do número de transfusões em pacientes submetidos à ATJ;

- Propor protocolo para aplicação na Instituição, visando à redução de transfusão sanguínea alogênica em ATJ.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Todos os pacientes internados no INTO entre agosto de 2010 a agosto de 2013, submetidos à artroplastia total cimentada unilateral de joelho (ATJ), constituíram a amostra inicial deste estudo. Após a aprovação pelo CEP da Instituição (nº 407.699, Anexo A), os voluntários confirmaram a sua participação no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo B). Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, realizado pela equipe de profissionais do Centro de Atenção Especializada (CAE) do Joelho do INTO.

Foram excluídos da amostra inicial, constituída por 356 voluntários, os pacientes submetidos à artroplastia unicompartimental do joelho (AUJ), cirurgia para conversão de AUJ para artroplastia total de joelho, artroplastia total de joelho bilateral no mesmo ato anestésico ou durante a mesma internação hospitalar, cirurgia de revisão de um ou mais componentes protéticos, pacientes com complicações hemorrágicas não diretamente relacionadas ao procedimento cirúrgico, necessidade de reinsuflação da isquemia, portadores de coagulopatias ou em terapia anticoagulante pré-operatória. Nenhum voluntário realizou doação de sangue autólogo pré-operatório, tendo sido ainda solicitado a todos que interrompessem a utilização de medicamentos anti-inflamatórios uma semana antes do procedimento cirúrgico.

Após a aplicação dos critérios de exclusão, permaneceram no estudo 234 voluntários de ambos os gêneros, com idade entre 30-83 anos, portadores de osteoartrose primária ou de artrite reumatóide com comprometimento secundário da articulação do joelho (Figura

1).

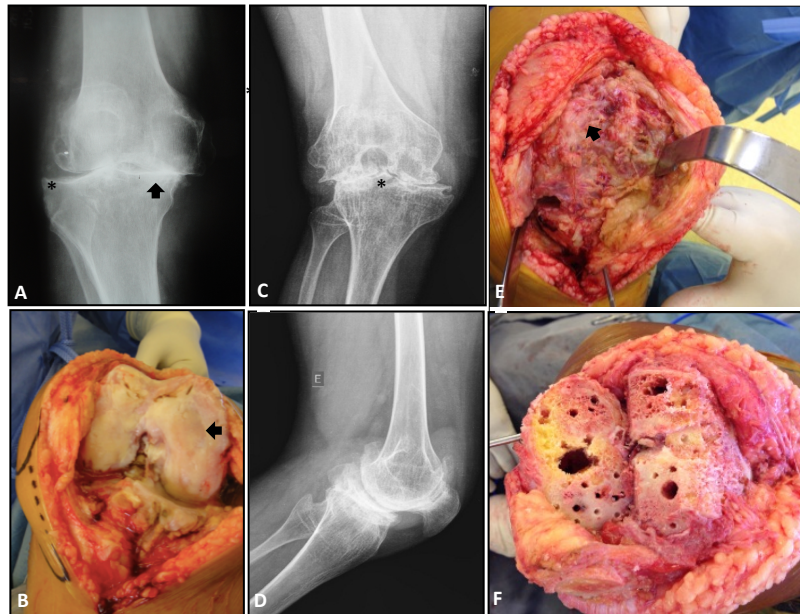


Figura 1: Osteoartrose de joelho. (A) Radiografia de joelho em portador de osteoartrose primária (OA) com significativa redução do espaço articular do compartimento medial (pinçamento medial), esclerose subcondral (seta), osteófitos e sub-luxação lateral da tíbia (*). (B) Aspecto macroscópico da OA do joelho, exibindo superfície articular do fêmur com exposição do osso subcondral (seta) e perda do revestimento articular de cartilagem hialina. (C) Radiografia de joelho em portador de OA secundária a artrite reumatóide (AR), mostrando ausência de espaço articular (*) e acentuada osteopenia justa-articular e (D) deformidade em flexão. (E) Após realização de artrotomia parapatelar medial, observa-se intensa proliferação sinovial com formação de *Pannus* (seta) e destruição da cartilagem e erosão óssea. (F) Após realização dos cortes e preparação femoral e tibial durante uma cirurgia de ATJ observa-se o acentuado espaçamento das trabéculas ósseas resultante da perda óssea secundária ao processo inflamatório (AR).

3.2 Procedimento cirúrgico (artroplastia total de joelho cimentada)

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia raquidiana associada a bloqueio periférico do nervo isquiático e do nervo femoral com auxílio de instrumento de eletroestimulação. Todos os procedimentos foram realizados sob isquemia com manguito pneumático posicionado na porção proximal da coxa e inflado com pressão de 300 mmHg (Figura 2).



Figura 2. Anestesia raquidiana e da isquemia na artroplastia total de joelho cimentada. Bloqueio anestésico dos nervos femoral (A) e isquiático (B) feito com auxílio de instrumento de eletroestimulação. (C) Manguito pneumático com marcadores digitais mostrando os valores da pressão de insuflação e o tempo de isquemia (detalhe), posicionado na porção proximal da coxa.

Com o paciente posicionado em decúbito dorsal, após exanguinação do membro, a articulação do joelho foi abordada através de acesso parapatelar medial (Figura 3A). Após a liberação das estruturas musculares, capsulares e ligamentares, os guias intramedulares femoral (Figura 3B) e tibial (Figura 3C) foram introduzidos para direcionar os cortes ósseos e para obter o alinhamento correto dos componentes protéticos.

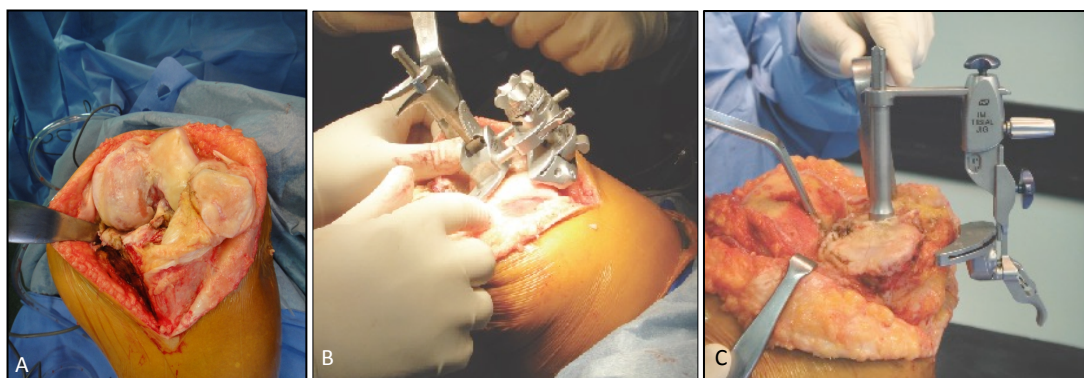


Figura 3. Artroplastia total de joelho. (A) Abordagem cirúrgica da articulação do joelho realizada em todos os pacientes por artrotomia parapatelar medial. (B) Introdução do guia intramedular de corte no fêmur e (C) na tíbia.

Após cimentação dos componentes e liberação da isquemia, e antes do fechamento dos planos anatômicos, a hemostasia foi realizada apenas com eletrocautério monopolar. Não foram administrados, por via venosa ou tópica, fármacos de ação hemostática. Em todos os pacientes foi colocado um único dreno de 4,8mm (Hemovac®, Zimmer), mantido por 24h. Foram utilizados apenas implantes do sistema Press Fit Condylar Sigma (PFC sigma/

DePuy-Synthes[®]) pósterio-estabilizado e fixados com cimento ósseo (DePuy-Synthes[®])(Figura 4).

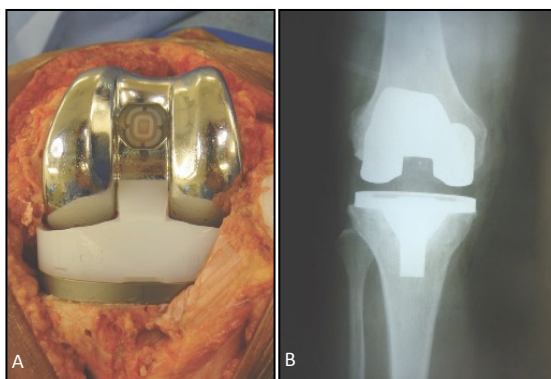


Figura 4. Aspecto final da artroplastia total de joelho. (A) Posicionamento intraoperatório dos componentes femoral e tibial (B) Radiografia em anteroposterior do joelho após a substituição articular por prótese Press Fit Condylar (DePuy[®]).

A profilaxia antimicrobiana foi feita com Cefazolina (2 g endovenosa durante a indução anestésica), mantida por 24h (1 g endovenosa 8/8h). A prevenção de eventos tromboembólicos foi realizada com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea (Clexane[®], Sanofi Aventis) em dose única diária de 40 mg, iniciada 12h após o término da cirurgia e mantida por 10 dias.

3.3 Critérios para transfusão sanguínea alogênica na ATJ

A necessidade de transfusão de hemocomponentes no período intraoperatório foi determinada pelo médico anestesiológico que não desempenhou função de coinvestigador no estudo. O protocolo adotado pela Instituição indica hemotransfusão peroperatória quando a perda sanguínea é superior a 500 mL ou na presença de sinais ou sintomas clínicos de hipóxia decorrentes da perda sanguínea aguda.

A realização de hemotransfusão no período pós-operatório foi determinada pelo julgamento clínico da equipe assistente (médicos clínicos e ortopedistas) e baseou-se em sinais e sintomas clínicos de anemia aguda associada à avaliação da concentração de hemoglobina (Hb). Segundo orientação do protocolo de hemotransfusão adotado pela

Instituição, os pacientes com Hb superior a 10 g/dL não necessitam de transfusão sanguínea. Pacientes com níveis de Hb entre 6 a 7 g/dL é indicada a realização de hemotransfusão. Para valores de Hb entre 7 a 10 g/dL, a decisão é tomada considerando-se a situação individualmente. Ainda, segundo o protocolo institucional, em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou cardiopatas sintomáticos, a Hb deve ser mantida em níveis superiores a 10 g/dL.

Em todos os casos de hemotransfusão foram utilizadas unidades de concentrado de hemácias disponibilizadas pelo Serviço de Hemoterapia do INTO. Cada unidade tem volume médio de 300 mL e hematócrito entre 65 a 75%.

3.4 Parâmetros analisados

No período pré-operatório, foram obtidas informações gerais sobre o paciente, tais como gênero, idade, diagnóstico nosológico da lesão articular, IMC segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000), risco cirúrgico segundo critérios da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) e valor da hemoglobina (medida 24 horas antes do procedimento cirúrgico). A concentração de hemoglobina foi mensurada por leitura espectofotométrica em aparelho Cell Dyn 3700 SL (Abbott).

O tempo de isquemia com manguito pneumático com marcador cronológico digital foi registrado pelo cirurgião, no relatório cirúrgico, ao final do procedimento. Como todos os pacientes foram operados pela mesma equipe médica, utilizando o mesmo acesso cirúrgico, foi considerado que o tempo de sutura dos planos anatômicos, após liberação da isquemia, foi similar entre os participantes.

No pós-operatório imediato (até 48h), por meio de investigação do prontuário médico, foram registrados a concentração de hemoglobina e o volume total de

hemoconcentrados transfundidos. Nos pacientes que não receberam transfusão sanguínea foi registrado o valor da Hb 48h após a cirurgia. Nos pacientes que necessitaram de hemotransfusão foi feito o registro do menor valor da Hb obtido nas primeiras 48h depois da cirurgia. A variação da concentração de hemoglobina (Δ Hb) foi determinada pela subtração da concentração pré-operatória e a menor concentração pós-operatória de Hb até 48h. Uma vez concluído o período do pós-operatório imediato (48h), os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo a necessidade de transfusão de hemoconcentrados: Transfundidos (Grupo T, n=79) e não Transfundidos (Grupo nT, n=155).

3.5 Análise Estatística

Os resultados numéricos foram expressos sob a forma de média $\pm$ desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Os resultados categóricos foram expressos sob a forma de frequência (n) e percentual (%).

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (e Shapiro-Wilks) foi aplicado para verificar se a variável apresentava distribuição normal (Gaussiana).

Para verificar a existência de relação significativa entre as variáveis estudadas com a hemotransfusão após a ATJ, foram aplicados os seguintes métodos:

- i. teste t de Student para comparação de dados numéricos e Mann-Whitney para amostras independentes;
- ii. análise inferencial pelo coeficiente de correlação de Spearman para medir o grau de associação entre variação da hemoglobina (Δ Hb), tempo de isquemia e volume transfundido.
- iii. teste de χ^2 ou exato de Fisher para comparação de dados categóricos;

- iv. todas as variáveis da necessidade de transfusão foram incluídas em análise de Regressão Logística para identificar os preditores independentes para hemotransfusão.

A inclusão de variáveis que falharam em obter relevância estatística durante avaliação univariada pode, quando ajustada para relações com outras variáveis durante análise multivariada, se tornar significativa.

A análise de Regressão Logística foi, portanto, realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a hemotransfusão após ATJ. O processo de seleção das variáveis foi o de “stepwise forward”, ao nível de 5%, o qual seleciona o menor subgrupo de variáveis independentes que melhor explica a hemotransfusão.

A Regressão Logística ajusta uma equação pelo método de Máxima Verossimilhança, que permite estimar a probabilidade de hemotransfusão para cada combinação de possibilidades das variáveis selecionadas. A probabilidade estimada (Pr_{est}) de hemotransfusão a partir de um conjunto de variáveis (ex.: x_1 , x_2 , x_3) é obtida pela seguinte equação:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2}}{1 + e^{a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2}}$$

onde,

a é o intercepto (ou constante);

b e c são os coeficientes estimados das variáveis x_1 e x_2 , respectivamente;

x_1 e x_2 são as variáveis selecionadas pela regressão logística.

A Curva Receiver Operator Characteristic (ROC) foi construída para determinar a acurácia do modelo em prever a necessidade de hemotransfusão durante a artroplastia

total de joelho. Essa representação gráfica é obtida pela fração sensibilidade/especificidade em vários pontos de corte de cada variável e, deste modo, ilustra o desempenho de um sistema e seu limiar de discriminação.

A acurácia global de um teste pode ser descrita como a área sob a curva ROC, quanto maior a área melhor o teste, ou seja, se área é igual a 1, trata-se de teste ideal com sensibilidade e especificidade de 100%.

Pode-se, também, identificar o melhor ponto de corte para hemotransfusão após ATJ, que corresponde ao ponto mais próximo do canto superior do lado esquerdo do gráfico. Este ponto reflete o ideal equilíbrio matemático entre sensibilidade e especificidade.

Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas para valores de $p < 0,05$. Todos os cálculos foram realizados por estatístico independente, utilizando software estatístico SAS[®] versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

A amostra inicial consistiu de 356 pacientes. Observados os critérios de exclusão, permaneceram no estudo 234 pacientes com idade média de $66,6 \pm 9,1$ anos (faixa entre 30-83 anos). Deste total, 81,6% (191/234) eram mulheres. Quanto ao diagnóstico nosológico da lesão articular, 83,8% (196/234) eram portadores de osteoartrose idiopática, e 16,2% (38/234) foram diagnosticados com lesão articular secundária à artrite reumatóide. A incidência de hemotransusão após a ATJ foi de 33,7% (79/234). Em média, cada paciente foi transfundido com 1,6 unidades de concentrado de hemácias. Cerca da metade (50,6%) dos pacientes que foram transfundidos, recebeu um volume total de 600 mL de hemoconcentrados, sendo que apenas 5,1% (4/79) dos pacientes necessitaram de mais duas unidades de hemocomponentes. Em média foram transfundidos 480 mL de hemoconcentrados (Tabela 1).

Tabela 1. Volume de hemoderivados transfundido.

Volume transfundido (mL)	n (%)
300	35 (44,3%)
600	40 (50,6%)
900	03 (3,80%)
1200	01 (1,30%)

Na tabela 2 estão resumidas as características gerais dos pacientes de acordo com o grupo em que foram alocados (Grupo T, transfundido, e Grupo nT, não transfundido). Não houve diferença entre os pacientes dos dois grupos estudados quanto à idade, ao gênero, o diagnóstico nosológico da lesão articular, o índice de massa corporal e ASA (Tabela 2).

Tabela 2. Características e variáveis numéricas clínicas.

	Grupo T (n=79)	Grupo nT (n=155)	p valor
Idade*	67,6±9,3	66,1±9,0	0,23
Gênero**			
M	10(12,7%)	33(21,3%)	0,10
F	69(87,3%)	122(78,7%)	
Diagnóstico**			
AR	10 (12,7%)	28 (18,5%)	0,25
OA	69 (87,3%)	123 (81,5%)	
IMC (kg/m ²)*	30±5,4	30,2±5,3	0,71
ASA**			
1	3	11	0,49
2	75	139	
3	1	5	

Dados numéricos expressos pela média ± desvio padrão. Dados categóricos expressos em frequência e percentual. M= Masculino, F= Feminino, AR= Artrite Reumatóide, OA= Osteoartrose, IMC= Índice de Massa Corporal, ASA= American Society Anesthesiology, Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. * teste t de Student para amostras independentes ou de Mann-Whitney. ** teste de χ^2 ou exato de Fisher.

4.2 Avaliação da Hemoglobina

A avaliação da hemoglobina foi feita através da análise comparativa dos valores individuais no pré e no pós-operatório, e pelos valores da variação da hemoglobina (Δ Hb) antes e depois da cirurgia.

4.2.1 Relação entre os níveis de hemoglobina e transfusão de hemocomponentes

Os valores da hemoglobina pré e pós-operatória foram significativamente menores no grupo de pacientes que recebeu transfusão (Grupo T) em relação ao grupo de pacientes não transfundidos (Grupo nT). Observou-se, também, que os valores da variação da hemoglobina (Δ Hb absoluto e relativo) foram significativamente maiores no Grupo T em relação ao Grupo nT (Tabela 3).

Tabela 3. Concentração de hemoglobina (Hb) pré e pós-operatória e diferença entre as concentrações (Δ Hb).

Variável	Grupo T (n=79)		Grupo nT (n=155)		p valor ^a
Hb pré-op (g/dL)	11,9±1,3	(9,3-14,8)	12,7±1,4	(8,7-16,7)	0,0001
Hb pós-op (g/dL)	7,8±1,0	(5,8-10,9)	9,3±1,4	(6,1-14,2)	< 0,0001
Δ Hb absoluto ¹ (g/dL)	4,2±1,5	(7,4-1,3)	3,5±1,4	(8,2-1,1)	0,0002
Δ Hb relativo ² (%)	34,0±10,3	(54-12,7)	27,0±9,6	(51-9,1)	< 0,0001

Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. Os dados foram expressos pela média $\pm$ desvio padrão com a amplitude informada entre parênteses.

¹ Δ Hb absoluto = Hb pré – Hb pós; ² Δ Hb relativo (%) = delta absoluto / Hb pré *100.

^a teste t de Student para amostras independentes.

4.2.2 Relação entre o gênero dos pacientes e os níveis de hemoglobina

Em ambos os gêneros, observou-se que o Grupo T apresentou níveis de Hb pré e pós-operatórias significativamente menores do que o Grupo nT. De modo semelhante, a variação dos níveis de hemoglobina (Δ Hb absolutos e relativos) foi significativamente maior em relação ao Grupo nT, em ambos os gêneros (Tabela 4).

Tabela 4. Concentração de hemoglobina (Hb) e variações (Δ) segundo transfusão estratificado por gênero do paciente.

Variável	Grupo T		Grupo nT		p valor ^a
Gênero masculino	n = 10		n = 33		
Hb pré-op (g/dL)	12,9±0,7	(11,8-14,1)	13,8±1,4	(11,2-16,7)	0,046
Hb pós-op (g/dL)	8,0±1,1	(6,7-10)	9,9±1,5	(7,3-14,2)	0,0007
Δ Hb (g/dL) ¹	5,0±1,1	(6,7-3)	4,0±1,3	(6,7-1,1)	0,033
Δ Hb (%) ²	38,3±8,0	(50-24)	28,7±8,7	(48-9,4)	0,003
Gênero feminino	n = 69		n = 122		
Hb pré-op (g/dL)	11,9±1,3	(9,3-14,8)	12,4±1,2	(8,7-16,1)	0,002
Hb pós-op (g/dL)	7,8±1,0	(5,8-10,9)	9,1±1,4	(6,1-12,3)	0,0001
Δ Hb (g/dL) ¹	4,1±1,6	(7,4-1,3)	3,3±1,4	(8,2-1,1)	0,0005
Δ Hb (%) ²	34,0±10,5	(54-12,7)	26,5±9,8	(51-9,1)	0,0001

Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. Dados expressos pela média $\pm$ desvio padrão com amplitude entre parênteses.

¹ Δ absoluto = Hb pré – Hb pós; ² Δ relativo (%) = Δ absoluto / Hb pré *100.

^a teste t de Student para amostras independentes.

4.2.3 Relação entre transfusão e valores de hemoglobina pré-operatória estratificada por faixas

Quando os valores de hemoglobina pré-operatória são estratificados por faixas de valores ≤ 12 g/dL e >12 g/dL, observamos que 55,7% dos pacientes transfundidos (*versus* 30,3% dos não transfundidos) apresentavam níveis de hemoglobina menores do que 12g/dL ($p<0,0001$). Quando a estratificação foi feita considerando valores $\leq 12,3$ g/dL e $>12,3$ g/dL, 62% dos pacientes com hemoglobina no limite inferior da faixa de variação necessitaram de hemotransfusão em comparação aos 38,1% nos não transfundidos ($p<0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5. Hemoglobina pré-operatória estratificada por faixas de valores.

Hb pré-op (g/dL)	Grupo T (n=79)		Grupo nT (n=155)		p valor ^a
$\leq 12,0$	44	55,7%	47	30,3%	0,0001
$> 12,0$	35	44,3%	108	69,7%	
$\leq 12,3$	49	62%	59	38,1%	0,001
$> 12,3$	30	38%	96	61,9%	

Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. Dados categóricos expressos em frequência e percentual. Hb pré-op= Hemoglobina pré-operatória. ^aTeste de χ^2 ou exato de Fisher.

4.2.4 Relação entre transfusão e tempo de isquemia estratificado por faixas

Os tempos de isquemia, estratificados em uma escala variando de menos de 60 até 150 minutos, não interferiram na necessidade de transfusão ($p=0,13$). Independente da necessidade ou não de ser transfundido, em ambos os grupos, a maior parte dos pacientes (76% no grupo T e 78,7% no Grupo nT) foi submetida a isquemia do membro por um intervalo de tempo que variou de 61 a 119 minutos (Tabela 6).

Tabela 6. Tempo de isquemia estratificado por faixas de valores.

Tempo de isquemia (min)	Grupo T (n=79)	Grupo nT (n=155)
≤ 60	4 (5,1%)	17 (11%)
61 a 89	30 (38%)	68 (43,9%)
90 a 119	30 (38%)	54 (34,8%)
120 a 150	15 (18,1%)	16 (10,3%)

Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. Dados categóricos expressos em frequência e percentual. teste de χ^2 ou exato de Fisher, p=0,13.

Para identificar uma possível faixa de tempo de isquemia que pudesse estar relacionada com a necessidade de hemotransfusão, os pacientes foram restratificados em apenas duas faixas: ≤ 90 e > 90 minutos e ≤ 87 e > 87 minutos. Nesta situação, observamos que, quando a isquemia foi realizada por um tempo superior a 87 minutos, houve associação com a necessidade de transfusão (p<0,048). O mesmo não foi observado para a faixa de variação ≤ ou > a 90 minutos (p<0,088) (Tabela 7).

Tabela 7. Tempos de isquemia estratificados em duas faixas.

Tempo de isquemia (min)	Grupo T (n=79)	Grupo nT (n=155)	p valor^a
≥ 90	45 (57%)	70 (45,2%)	0,088
< 90	34 (43%)	85 (54,8%)	
≥ 87	49 (62%)	75 (48,4%)	0,048
< 87	30 (38%)	80 (51,6%)	

Grupo T= recebeu hemotransfusão pós-operatória, Grupo nT= não recebeu hemotransfusão pós-operatória. Dados categóricos expressos em frequência e percentual. ^a Teste de χ^2 ou exato de Fisher

4.2.5 Correlação entre a variação da hemoglobina (ΔHb) pré e pós-operatória com o tempo de isquemia e com o volume de hemocomponentes transfundidos

Nos pacientes que receberam a hemotransfusão (Grupo T), quando analisada a relação entre a variação de hemoglobina (ΔHb) pré e pós-operatória e o tempo de isquemia, verificamos a existência de correlação significativa entre o ΔHb absoluto ($r_s = 0,18$; $p = 0,006$) e relativo ($r_s = 0,17$; $p = 0,007$) com o tempo de isquemia.

Quando analisada a relação entre a variação de hemoglobina (ΔHb) pré e pós-operatória com o volume de hemoderivados transfundidos, verificamos a existência de correlação significativa entre o ΔHb absoluto ($r_s = 0,24$; $p = 0,0002$) e relativo ($r_s = 0,35$; $p = 0,0001$) com o volume final transfundido. Foi observada também correlação significativa ($r_s = 0,16$; $p = 0,013$) entre o tempo de isquemia e o volume de hemoderivados transfundido para os pacientes.

Em resumo, a análise univariada do conjunto dos resultados das variáveis numéricas clínicas e cirúrgicas mostrou que a necessidade de hemotransfusão durante um procedimento de ATJ está relacionada com uma baixa concentração de hemoglobina no pré e no pós-operatório e com um tempo de isquemia maior do que 87 minutos. O tempo de isquemia também mostra relação com uma maior queda absoluta e relativa nos valores da hemoglobina. A queda dos níveis de hemoglobina e o tempo de isquemia, por sua vez, estão diretamente relacionados com maior volume de hemoderivados que é transfundido durante procedimentos de ATJ.

4.3 Influência simultânea das variáveis preditoras de hemotransfusão na ATJ

A análise de Regressão Logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a hemotransfusão após ATJ. O processo de seleção das variáveis

foi o de “stepwise forward”, ao nível de 5%, que seleciona o menor subgrupo de variáveis independentes que melhor prediz a hemotransusão.

A tabela 8 fornece os parâmetros das variáveis significativas obtidas em 233 pacientes, selecionadas pelo método de Regressão Logística para a hemotransusão após ATJ. Os parâmetros são: coeficiente, erro padrão (EP), nível descritivo (valor p) e o risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC de 95%). Um paciente foi excluído da análise devido à falta de informação de uma das variáveis numéricas.

Tabela 8. Regressão logística com variáveis numéricas para a hemotransusão após artroplastia total de joelho (n=233).

Variável significativa	Coeficiente	EP	<i>p valor</i> ^a	RR	IC (95%)
Hb pré-op	-0,5178	0,1166	< 0,0001	0,60	0,47-0,75
Tempo de isquemia	0,0211	0,0074	0,004	1,02	1,01-1,04
Constante	3,7596	1,4732	0,011	-	-

EP= Erro Padrão do coeficiente; RR= Risco Relativo; IC de 95%= Intervalo de Confiança de 95% para o risco relativo; Hb pré-op= concentração pré-operatória de Hemoglobina. ^a Teste de χ^2 ou exato de Fisher

Por análise de Regressão Logística, observamos que a Hb pré-op ($p < 0,0001$) e o tempo de isquemia ($p < 0,001$) foram preditores independentes para hemotransusão. Isso significa que quanto mais baixa a Hb pré-operatória e maior o tempo de isquemia, maior a probabilidade de hemotransusão após ATJ. As variáveis idade, gênero ou IMC não tiveram uma contribuição independente significativa ao nível de 5%.

Em uma etapa preliminar, foi realizada análise de regressão logística utilizando as variáveis na escala numérica. A seguir estas variáveis foram analisadas em 229 pacientes, na escala categórica para um ponto de corte significativo ao nível de 5%, juntamente com as demais variáveis explicativas consideradas no estudo. A tabela 9 fornece os parâmetros das variáveis significativas selecionadas pelo método de regressão logística para a

hemotransfusão. Cinco pacientes foram excluídos da análise devido à falta de informação de uma das variáveis categóricas.

Tabela 9. Regressão logística com variáveis categóricas para a hemotransfusão após artroplastia total de joelho (n=229).

Variáveis da equação	Coefficiente	EP	p valor ^a	RR	IC (95%)
Hb pré-op	0,9066	0,2889	< 0,001	2,48	1,41-4,36
Tempo de isquemia	0,5773	0,2906	0,047	1,78	1,01-3,15
Constante	-1,4305	0,2695	0,0001	-	-

EP= Erro Padrão do coeficiente; RR= Risco Relativo; IC de 95%= Intervalo de Confiança de 95% para o risco relativo, Hb pré-op= concentração pré-operatória de Hemoglobina ^a Teste de χ^2 ou exato de Fisher

Em resumo, por análise de Regressão Logística, observamos que valores de hemoglobina pré-operatória $\leq 12,3$ g/dL ($p < 0,001$) e tempo de isquemia ≥ 87 minutos ($p < 0,047$) foram preditores independentes para hemotransfusão em ATJ sob uso de manguito pneumático, com risco relativo de 2,48 e 1,78, respectivamente.

As demais variáveis não apresentaram contribuição independente significativa, ao nível de 5%, na presença das variáveis do modelo.

4.4 Probabilidade estimada de hemotransfusão

A Regressão Logística ajusta um modelo (equação) pelo método de Máxima Verossimilhança, que permite estimar a probabilidade de hemotransfusão para cada combinação de possibilidades das variáveis selecionadas. A probabilidade estimada (Pr_{est}) de hemotransfusão a partir de um conjunto de variáveis (ex.: x_1 , x_2 , x_3) é obtida pela seguinte equação:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2}}{1 + e^{a + b \cdot x_2 + c \cdot x_2}}$$

onde:

a é o intercepto (ou constante);

b e c são os coeficientes estimados das variáveis x1 e x2, respectivamente;

x1 e x2 são as variáveis selecionadas pela regressão logística.

No nosso estudo, segundo o modelo da tabela 8, a probabilidade de hemotransfusão é dada pela seguinte equação:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{3,7596 - (0,5178 \times \text{Hb pré em g/dL}) + (0,0211 \times \text{Tempo de isquemia min})}}{1 + e^{3,7596 - (0,5178 \times \text{Hb pré em g/dL}) + (0,0211 \times \text{Tempo de isquemia min})}}$$

Por exemplo, um paciente com as seguintes características: Hb pré-op igual a 11g/dL e tempo de cirurgia igual a 118 minutos, a probabilidade estimada de hemotransfusão é:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{3,7596 - (0,5178 \times 11) + (0,0211 \times 118)}}{1 + e^{3,7596 - (0,5178 \times 11) + (0,0211 \times 118)}} = 0,634 \text{ ou } 63,4\%$$

Analogamente, pode-se obter a probabilidade de hemotransfusão utilizando as variáveis na escala categórica (modelo da tabela 9) pela seguinte equação:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{-1,4305 + 0,9066 \times \text{Hb pré} \leq 12,3 + 0,5773 \times \text{Tempo de isquemia} \geq 87 \text{ min}}}{1 + e^{-1,4305 + 0,9066 \times \text{Hb pré} \leq 12,3 + 0,5773 \times \text{Tempo de isquemia} \geq 87 \text{ min}}}$$

Por exemplo, um paciente com Hb pré-op $\leq 12,3$ g/dL e tempo de cirurgia < 87 minutos, a probabilidade estimada de hemotransfusão é dada pela equação:

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = \frac{e^{-1,4305 + 0,9066 \times 1 + 0,5773 \times 0}}{1 + e^{-1,4305 + 0,9066 \times 1 + 0,5773 \times 0}}$$

$$Pr_{est}(\text{hemotransfusão}) = 0,372 \text{ ou } 37,2\%$$

No exemplo acima, o paciente tem 37,2% de probabilidade de necessitar de hemotransfusão após um procedimento de ATJ.

A tabela 10 fornece a probabilidade estimada de hemotransusão e seu respectivo intervalo de confiança de 95% para as combinações das variáveis preditivas, segundo o modelo logístico da tabela 8.

Tabela 10. Probabilidade estimada de hemotransusão, segundo o modelo logístico da Tabela 8.

Hb pré-operatória ≤ 12,3 g/dL	Tempo de isquemia ≥ 87 min	Probabilidade estimada (%)	IC de 95%
Não	Não	19,3	12,4-28,9
Não	Sim	29,9	20,8-40,8
Sim	Não	37,2	26,4-49,4
Sim	Sim	51,3	40,0-62,6

IC de 95%= Intervalo de confiança de 95% para a probabilidade estimada (%).

Por análise de probabilidade estimada, observamos que 51,3% dos pacientes submetidos a ATJ, que apresentam valores de hemoglobina pré-operatória ≤ 12,3 g/dL e o tempo de isquemia ≥ 87 minutos, necessitaram de hemotransusão.

4.5 Análise da acurácia do modelo preditor

A acurácia global de um teste pode ser descrita como a área sob a curva “Receiver Operator Characteristic” (ROC): quanto maior a área, ou seja, mais próximo de 1, maior acurácia do teste. No nosso estudo, para os valores pré-operatórios da hemoglobina, observamos uma área de 0,68 com intervalo de confiança de 95% de 0,60-0,75; que expressa um poder discriminatório regular, porém com valor significativo ($p < 0,0001$) ao nível de 5% (Figura 5 A).

Além disso, através deste teste foi possível identificar o ponto de corte (“cut-off”) para hemotransusão após ATJ foi nos pacientes com valores de hemoglobina pré-operatória ≤ 12,3 g/dL. A sensibilidade do teste foi de 62,0% e a especificidade de 61,9%.

Para os valores de tempo de isquemia durante a realização de procedimento de ATJ, observamos uma área de 0,60 com intervalo de confiança de 95% de 0,52-0,67; expressando um poder discriminatório baixo, porém com valor significativo ($p < 0,014$), ao nível de 5% (Figura 5 B).

Além disso, identificamos o “cut-off” para hemotransfusão após ATJ que, segundo a curva ROC, foi nos pacientes com tempo de isquemia ≥ 87 minutos. A sensibilidade do teste foi de 62,0% e especificidade de 51,6%.

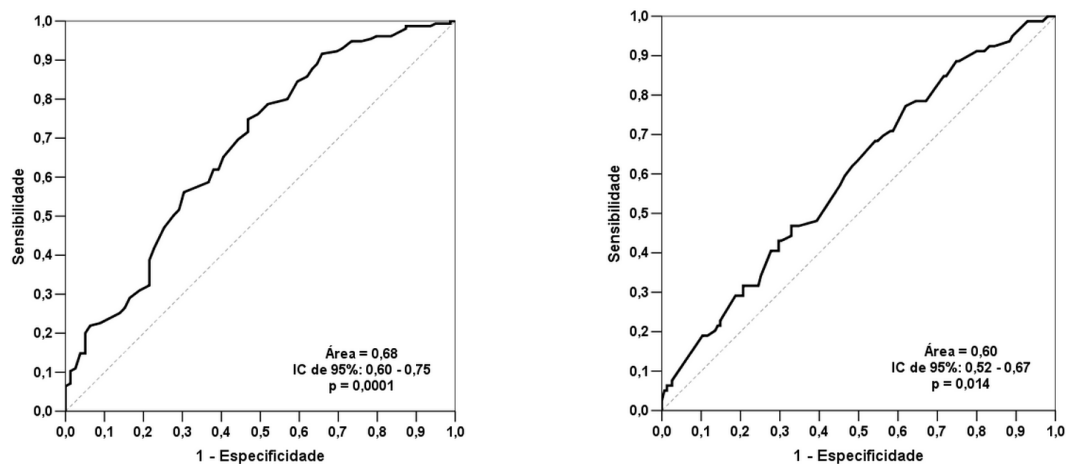


Figura 5. Acurácia global medida pela Curva Receiver Operator Characteristic da hemoglobina pré-operatória (A) e do tempo de isquemia (B) para hemotransfusão após artroplastia total de joelho sob isquemia com manguito pneumático.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo é uma avaliação transversal de duzentos e trinta e quatro pacientes submetidos à artroplastia total de joelho que receberam ou não transfusão de hemoderivados. Foi reunida uma série de dados que, em conjunto, mostram que concentração pré-operatória de hemoglobina menor ou igual a 12,3 g/dL e tempo de isquemia superior ou igual a 87 minutos são preditores independentes para hemotransfusão em ATJ e podem ser parâmetros norteadores na tomada de decisão ou intervenções visando à redução do sangramento e da hemotransfusão alogênica durante o pós-operatório precoce da ATJ.

As práticas transfusionais após cirurgias ortopédicas de grande porte, como a ATJ, variam amplamente entre diversas séries. Esta variabilidade pode ser explicada, pelo menos em parte, pela falta de consenso nos parâmetros de indicação transfusional e pela falta de padronização institucional para a adoção de protocolos conservadores ou liberais.

Apesar de as cirurgias de ATJ, normalmente, se associarem à elevada perda sanguínea total, são observadas na literatura ampla variação nas taxas de hemotransfusão. Em um estudo realizado durante um período de oito anos, Noticewala et al. (2012) relatam que a taxa de hemotransfusão pós-operatória de pacientes submetidos à ATJ foi de 11%. Ao analisar apenas os resultados do último ano do estudo, os autores observaram redução da taxa de hemotransfusão para 7,8%, o que foi explicado pela tendência conservadora que foi adotada no manejo de hemoderivados ao longo do tempo de realização do estudo. Resultados semelhantes foram descritos por Basora et al. (2014) e Frisch et al. (2015), que relataram a mesma tendência para a adoção de protocolos conservadores ao observar que apenas 7,1% e 9,27% dos pacientes, respectivamente, submetidos à substituição protética do joelho necessitaram de hemotransfusão alogênica. Similarmente, Ahmed et al. (2012)

verificaram que 10% dos pacientes submetidos à ATJ necessitaram de hemotransfusão. Em um estudo envolvendo dados de mais de 13 mil ATJs, Hart et al. (2014) relataram necessidade de transfusão sanguínea pós-operatória em 18,3% dos pacientes.

Entretanto, outros relatos associam a substituição protética do joelho a elevado consumo de hemoderivados. Rosencher et al. (2003) verificaram a necessidade de hemotransfusão em 67% e 85%, respectivamente, nos pacientes submetidos à ATJ unilateral ou bilateral. Contudo, neste estudo, 26% dos pacientes estavam incluídos no programa de doação autóloga pré-operatória. Basora et al. (2010) relataram taxa de hemotransfusão de 37% em um estudo envolvendo 910 pacientes consecutivos submetidos à ATJ, com 2/3 do consumo dos hemocomponentes ocorrendo nas primeiras 48h. Outros relatos (BIERBAUM et al., 1999; ROSENCHER et al., 2003; BONG et al., 2004) também confirmam maior consumo de hemocomponentes em Instituições que adotam protocolos transfusionais liberais e a maior frequência de transfusões no pós-operatório imediato. Considerando que nas cirurgias de ATJ, aproximadamente, 80% da perda sanguínea ocorre nas primeiras 24 horas (SEHAT et al., 2000; SEHAT et al., 2004; MARULANDA et al., 2009), as medidas que visam reduzir os índices transfusionais devem ser particularmente observadas nesta fase do tratamento.

A taxa de hemotransfusão na nossa amostra foi de 33,7%, até 48h após a cirurgia. Apesar de este resultado ser semelhante ao de outros autores descritos em uma grande série de pacientes (BASORA et al., 2010), é possível que a adoção de critérios institucionais conservadores para indicação de transfusão sanguínea possa acarretar na redução dessa taxa. Ballantyne et al. (2003) identificaram redução da incidência de hemotransfusão pós-ATJ unilateral de 31% para 11,9% após adoção de protocolo transfusional institucional mais

rigor, indicando hemotransfusão apenas em pacientes que apresentassem concentração de hemoglobina inferior a 8,5 g/dL no pós-operatório ou na presença de sintomas de anemia aguda. Pierson et al. (2004) relatam índices de hemotransfusão alogênica em apenas 1,4% dos pacientes submetidos à ATJ durante aplicação de fórmula para identificação de pacientes sob maior risco de hemotransfusão (Hb pós-operatória menor que 7 g/dL) e implementação de algoritmo de intervenções visando à evitar a transfusão sanguínea.

No presente estudo, foram transfundidos, em média, 480 mL de hemoconcentrados. Cerca da metade dos pacientes (50,6%) que necessitaram de hemotransfusão recebeu 600 mL, e apenas 5,1% recebeu um volume maior ou igual a 900 mL. A necessidade de hemotransfusão alogênica relatada por Friedman et al. (2014) e por Basora et al. (2014) em pacientes submetidos à ATJ foi, em média, respectivamente 549 mL e 600 mL de hemocomponentes. Em outra série, Newman et al. (2014) relatam a necessidade da transfusão de volumes substancialmente maiores (840 mL).

O estabelecimento da forma mais adequada de controle peroperatório do sangramento, visando à adoção de medidas para reduzir os índices de hemotransfusão pós-ATJ, é viável somente após a determinação, no período pré-operatório, do risco relativo de cada paciente. Assim, modelos preditores que possibilitem identificar pacientes com maior probabilidade de necessidade de hemotransfusão pós-operatória são essenciais para a gestão institucional racional de hemocomponentes e, conseqüentemente, reduzir os riscos associados às práticas transfusionais (STULBERG e ZADZILKA, 2007; LEVINE et al., 2014). Dentro desta visão, buscamos avaliar na população brasileira variáveis pré e peroperatórias que nos permitissem identificar os indivíduos sob maior risco quanto à necessidade de

transfusão sanguínea alogênica, sobretudo nas 48h subsequentes à realização de um procedimento cirúrgico como a ATJ que, em geral, se associa a grandes perdas sanguíneas.

O preditor independente mais consistente da necessidade de transfusão pós-operatória na população estudada foi a concentração pré-operatória de hemoglobina menor ou igual a 12,3 g/dL. A partir desse valor, o risco relativo de transfusão foi de 2,48, sugerindo, portanto, que pacientes com essa taxa de Hb têm 2,48 vezes mais chances de sofrer hemotransfusão quando submetidos a ATJ do que pacientes com a taxa acima desse valor. Salido et al. (2002) também identificaram a concentração pré-operatória de hemoglobina abaixo de 13 g/dL como o fator preditor de hemotransfusão em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril ou de joelho, com um risco relativo semelhante ao nosso (2,51). O percentual de pacientes, dentro desta faixa de valores de hemoglobina pré-operatória que foram transfundidos (69%), também foi semelhante ao observado na nossa casuística (62%). Resultados semelhantes foram observados por Guerin et al. (2007) ao identificar um risco quatro vezes maior de transfusão nos pacientes com concentração pré-operatória de hemoglobina inferior a 13 g/dL, risco este que pode ser potencializado em pacientes com piores condições de saúde (ASA 3 e 4) (BASORA et al., 2014).

A redução dos níveis hematimétricos não está diretamente correlacionada apenas com a perda sanguínea visível, mas, também, associada ao sangramento oculto que pode representar entre 38 e 50% do volume total perdido (SEHAT et al., 2000; PRASAD et al., 2007). Assim, a variação pós-operatória da concentração de hemoglobina (ΔHb), por, também, considerar a perda sanguínea oculta, é o parâmetro mais adequado para se estimar a perda sanguínea total pós-operatória (NADLER et al., 1962; SEHAT et al., 2000).

Existe uma ampla variação nas faixas de redução dos níveis de hemoglobina após ATJ descrita na literatura. São relatados valores de ΔHb que variam de 2,53 g/dL em homens e

2,35 g/dL em mulheres (PRASAD et al., 2007), 2,8 g/dL (ROSENCHE et al., 2003), 3 g/dL (PARK et al., 2013), 3,58 g/dL em homens e 2,67 g/dL em mulheres (GUERIN et al., 2007), até valores mais elevados em ATJ unilateral (3,85 g/dL) e bilateral (5,42 g/dL) (KEATING et al., 1998). Na nossa amostra, como previsto, o Δ Hb nos pacientes transfundidos foi maior (4,2 g/dL) do que os pacientes não transfundidos (3,5 g/dL). Como nos relatos de Guerin et al. (2007) e Prasad et al. (2007), também observamos maiores variações do Δ Hb nos homens (5 g/dL e 4,1 g/dL nas mulheres).

Dois fatores podem influenciar no volume do sangramento em cirurgias de ATJ e, consequentemente, no Δ Hb: a utilização de manguito pneumático e o momento da sua liberação. Nos nossos procedimentos, a isquemia foi liberada após a cimentação dos componentes, o que pode estar associado com maior sangramento intraoperatório quando comparado à liberação da isquemia após o fechamento completo dos planos anatômicos. Além da técnica cirúrgica, outro fator que poderia contribuir para os valores elevados de Δ Hb encontrados na nossa amostra é o perfil da amostra estudada. Por se estudar pacientes tratados em um centro terciário de atendimento no Sistema Único de Saúde e referência nacional em cirurgias de alta complexidade, as lesões articulares de maior gravidade são predominantes. Nesses casos, os procedimentos quase sempre envolvem maior dificuldade técnica, especialmente pela necessidade de maior dissecação de partes moles para obtenção de equilíbrio ligamentar adequado, consequentemente, demandando maior tempo cirúrgico e, possivelmente, acarretando em maior sangramento peroperatório.

Outro parâmetro preditor independente para hemotransfusão, observado no presente estudo, foi o tempo de isquemia igual ou superior a 87 minutos, acarretando em um risco transfusional relativo de 1,78. Para Ahmed et al. (2012) o tempo de isquemia não foi um preditor independente da necessidade de transfusão sanguínea pós-ATJ.

Os resultados de Noticewala et al. (2012) mostraram que apenas o tempo cirúrgico total (e não o tempo de isquemia) é um fator preditivo independente da necessidade de hemotransfusão pós-ATJ. Embora Salido et al. (2002) tenham relatado em uma série de pacientes submetidos à ATJ que o tempo cirúrgico de 91,1 minutos estava associado à maior necessidade de hemotransfusão, este achado não foi confirmado como fator preditor independente para hemotransfusão por análise multivariada. Independente de ser considerado ou não como um fator preditivo para transfusão alogênica, outros autores relataram que o tempo cirúrgico em ATJ e ATQ (FRIEDMAN et al., 2014; NEWMAN et al., 2014; HART et al., 2014) e o tempo de isquemia em ATJ (BASORA et al., 2010) mostram relação com transfusão de hemoconcentrados.

Devido à relação entre artrite reumatóide (AR) e anemia crônica, Prasad et al. (2007) confirmaram haver maior necessidade de transfusão sanguínea durante substituições protéticas de grandes articulações em portadores de AR. Já Ogbemudia et al. (2013) identificaram valores baixos de hemoglobina como sendo um fator preditor para transfusão em pacientes com AR. No nosso estudo, à semelhança de outros relatos (BALLANTYNE et al., 2003; BONG et al., 2004; NOTICEWALA et al., 2012), o diagnóstico nosológico de AR não foi um fator preditor independente para a necessidade de hemotransfusão. Contudo, como também observado por Ogbemudia et al. (2013), a baixa concentração de hemoglobina nesses pacientes foi um fator de risco para transfusão sanguínea pós-operatória.

A associação entre idade avançada e maiores índices de hemotransfusão após cirurgias de substituição de grandes articulações pode ser parcialmente explicada pela redução da atividade hematopoiética secundária ao envelhecimento (AHMED et al., 2012; NOTICEWALA et al., 2012).

A idade foi identificada por Hart et al. (2014) como sendo um fator preditor independente para hemotransfusão após ATJ, com elevação de 10,2 vezes do risco de transfusão sanguínea para cada década de vida. Nossos resultados e de outros autores (SALIDO et al., 2002; OGBEMUDIA et al., 2013) não confirmaram a relação entre idade e necessidade de transfusão após ATJ. À semelhança da idade, o gênero do paciente não foi um preditor independente de transfusão pós-ATJ. Apesar das mulheres, em geral, apresentarem menores concentrações de hemoglobina, no nosso estudo e em outros (AHMED et al., 2012; OGBEMUDIA et al., 2013) não houve relação entre o gênero do paciente e a necessidade de transfusão. Por outro lado, os resultados de Hart et al. (2014) mostraram que, além da anemia pré-operatória, o gênero feminino é um fator preditor independente da necessidade de transfusão pós-operatória. O gênero masculino, identificado como preditor de maior perda sanguínea durante a ATJ, também foi considerado um fator de proteção contra a necessidade de transfusão alogênica pós-operatória no estudo de Park et al. (2013).

O índice de massa corporal (IMC) é outro parâmetro frequentemente investigado nos estudos que analisam os fatores preditores para a necessidade transfusional após ATJ. Os relatos da literatura não são unânimes e mostram uma grande variabilidade entre as diversas séries de pacientes submetidos à ATJ. Menores valores de IMC são descritos estar associados a menor (NEWMAN et al., 2014; FRIEDMAN et al., 2014) ou a maior (AHMED et al., 2012) necessidade transfusional. O peso corporal foi descrito como sendo um fator preditor independente para a necessidade de hemotransfusão pós-operatória, com risco relativo de 1,05 (SALIDO et al., 2002). Em portadores de AR, o IMC mostrou relação com maior necessidade de hemotransfusão (OGBEMUDIA et al., 2013). No presente estudo,

assim como no de BONG et al. (2004), não foi observada a relação entre o IMC e a necessidade de transfusão pós-operatória.

O risco cirúrgico (ASA) representa importante marcador das condições gerais de saúde, influenciando diretamente a evolução clínica do paciente no pós-operatório. Relatos clássicos mostram haver relação direta entre comorbidades e ASA igual ou superior a três que, por sua vez, está relacionado com maior necessidade de transfusão pós-operatória em cirurgias ortopédicas eletivas. Apesar disso, o parâmetro não foi confirmado como preditor independente (AHMED et al., 2012). A literatura aponta para um consenso de que pacientes com ASA superior a dois, em geral, necessitam de transfusão (BASORA et al., 2014; HART et al., 2014; NEWMAN et al., 2014).

Neste último relato, os autores mostraram que, em relação aos pacientes ASA 1 e 2, os pacientes ASA 3 e 4 têm um risco independente para a necessidade de transfusão alogênica pós-operatória três vezes maior. Na nossa amostra não observamos relação entre risco cirúrgico (ASA) e a necessidade de hemotransfusão, o que pode ser explicado pelo número reduzido de participantes do estudo com ASA igual ou maior do que três.

Considerando as condições e parâmetros pré e intraoperatórios dos pacientes submetidos à ATJ, em um centro terciário de atendimento do SUS, como INTO, desenvolvemos um modelo que permite estimar, no período pré-operatório, o risco relativo do paciente necessitar de hemotransfusão sanguínea. Assim, ao identificar os pacientes com maior risco de transfusão alogênica pós-operatória, poderemos adotar medidas preventivas visando reduzir o consumo de hemoderivados e seus riscos associados. A equação proposta a partir dos resultados do presente estudo constituirá o alicerce para a gestão institucional racional de hemocomponentes.

A curva ROC foi construída para determinar a acurácia do modelo pela demonstração dos limites da capacidade da equação em prever quais pacientes apresentavam risco transfusional elevado e o ponto de corte para hemotransfusão após ATJ. O poder discriminatório de nosso modelo, estimado pela curva ROC da hemoglobina (área sob a curva de 0,68), embora regular, atingiu significância estatística com sensibilidade de 62,0% e especificidade de 61,9%. Quando avaliada a curva ROC do tempo de isquemia (área sob a curva de 0,60), o poder preditivo de nossa equação foi baixo, mas com relevância estatística e com sensibilidade de 62,0% e especificidade de 51,6%.

Outros modelos preditivos realizados em condições semelhantes ao do nosso estudo mostraram maior poder discriminatório do que a nossa equação, com área sob a curva de 0,74 (AHMED et al., 2012) ou 0,99 (PARK et al., 2013) e sensibilidade de 71% (AHMED et al., 2012) ou 90% (NOTICEWALA et al., 2012). Contudo, a especificidade deste último relato (52,5%) foi semelhante a encontrada no nosso estudo (51,6%).

Embora a especificidade da nossa equação não seja ótima, ela pode potencialmente ser utilizada para investigar o custo efetividade do algoritmo transfusional pós-ATJ. Acreditamos, entretanto, que antes da utilização da equação nas tomadas de decisão, seja importante a sua validação em outras Instituições para possíveis adequações do modelo. Uma dificuldade para a adoção desta estratégia é a ausência de instituições com as características do INTO que poderiam eventualmente ser incluídas em um estudo mais amplo.

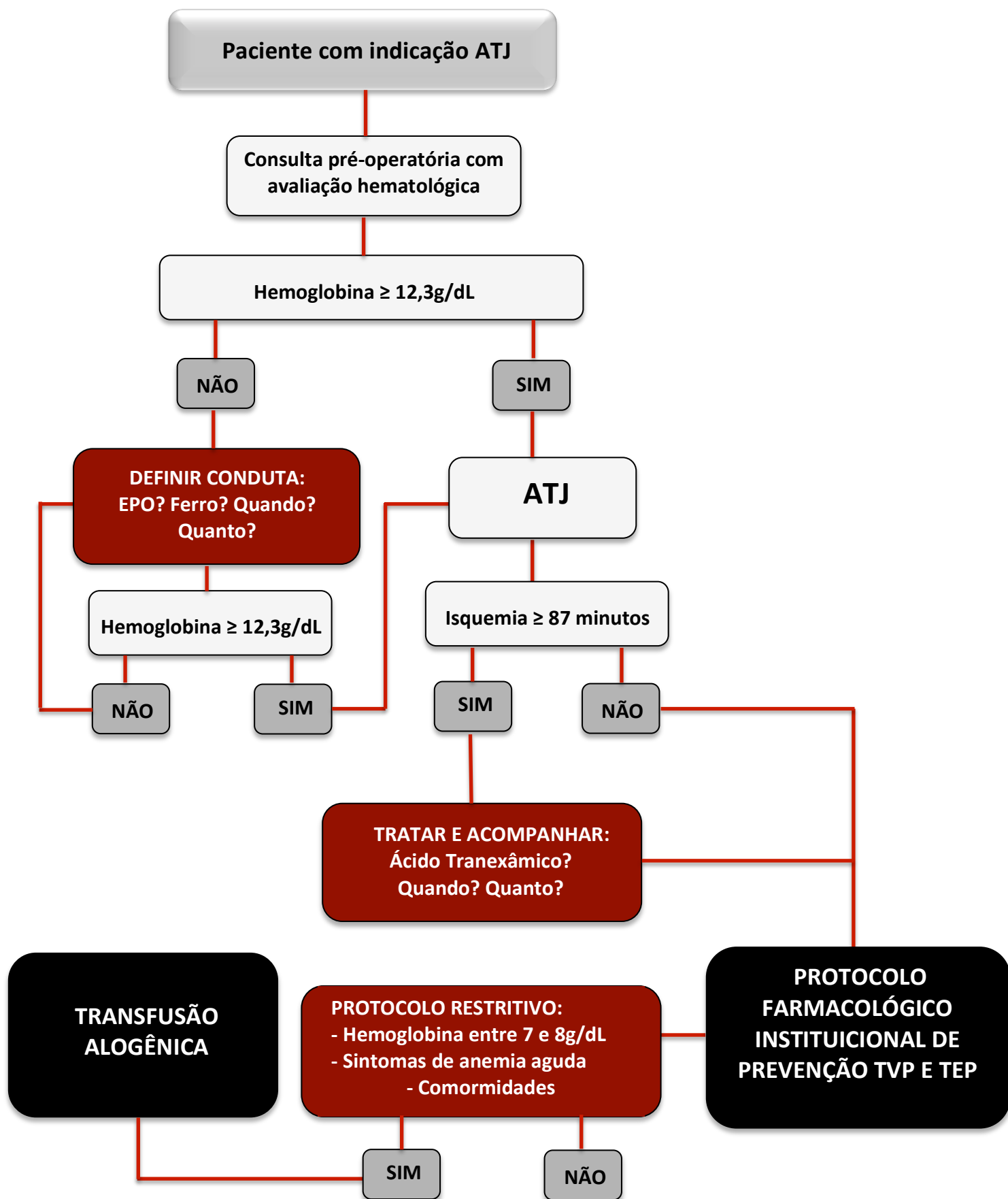
Identificamos como a principal limitação do nosso estudo a falta de critérios uniformes na indicação da hemotransfusão pós-operatória. Apesar de o INTO adotar um protocolo norteador para o tratamento de anemia aguda pós-operatória, a efetivação da transfusão sanguínea é uma decisão que depende do julgamento clínico de um grupo de

profissionais envolvidos com o acompanhamento do paciente no pós-operatório. Apesar da existência de parâmetros clínicos e laboratoriais a serem observados no protocolo transfusional, a visão do especialista (anestesiologista, intensivista, clínicos e cirurgiões) pode ter particularizado a indicação transfusional em alguns pacientes.

A necessidade de informações para o planejamento e manejo dos recursos hematológicos em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, particularmente procedimentos ortopédicos com perdas sanguíneas expressivas, tem uma importância central no cenário da saúde pública brasileira. Acreditamos que o fato da nossa amostra ser constituída por um número expressivo de pacientes, originados de um único centro terciário de referência no tratamento de doenças ortopédicas de alta complexidade, e tratados por dois cirurgiões com o mesmo nível de treinamento técnico, nos permite imputar ao trabalho um grau de relevância que supera as limitações impostas aos estudos retrospectivos. Acreditamos que nossos resultados podem servir como eixo norteador para a revisão e validação de protocolos de tratamento de anemia aguda pós-operatória e, particularmente, para a adoção de medidas pré-operatórias que possam reduzir os índices de transfusão e garantir o uso racional de hemoderivados após ATJ.

A partir dos resultados deste estudo, identificamos a necessidade de trabalhos futuros, orientando o tratamento mais adequado dos pacientes em programação pré-operatória de ATJ que apresentem concentração de hemoglobina inferior a 12,3 g/dL. Do mesmo modo, verificamos a necessidade de adoção de medidas efetivas visando a redução de sangramento em pacientes nos quais as cirurgias transcorram com tempo de isquemia superior a 87 minutos. Por fim, notamos, ainda, a necessidade de estabelecer uma discussão institucional quanto à possibilidade de utilização, no período pós-operatório de ATJ, de protocolos transfusionais com critérios mais rigorosos. Assim, tendo como base os

resultados do presente estudo, sugerimos o algoritmo abaixo para identificação e acompanhamento pré e intraoperatório de pacientes com maior risco transfusional após ATJ.



6 CONCLUSÕES

1 - Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à ATJ unilateral cimentada de joelho em um centro de referência na realização de procedimentos ortopédicos de alta complexidade recebem transfusão sanguínea alogênica nas 48h subsequentes ao procedimento.

2 – Baixa concentração de hemoglobina pré-operatória e elevado tempo de isquemia representam fatores preditivos independentes para a necessidade de transfusão sanguínea pós-ATJ.

3 - A idade, o gênero ou IMC não são preditores independentes para a necessidade de hemotransfusão até 48h pós-ATJ.

4 - Pacientes com concentração pré-operatória de hemoglobina inferior a 12,3 g/dL apresentam necessidade de hemotransfusão, aproximadamente, 2,5 vezes superior quando comparados aos pacientes com maiores valores de Hb.

5 - Quando o tempo de isquemia ultrapassa 87 minutos, o paciente apresenta risco, aproximadamente, duas vezes maior de necessitar de hemotransfusão alogênica, quando comparado aos pacientes submetidos ao mesmo procedimento com menor tempo de isquemia.

6 – Propomos algoritmo visando redução das taxas de hemotransfusão alogênica após ATJ. Identificamos necessidade de abordagem terapêutica em pacientes com concentração pré-operatória de hemoglobina inferior a 12,3 g/dL, assim como, em pacientes com elevado tempo cirúrgico e avaliação de critérios de maior rigor para iniciar a transfusão sanguínea.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-SALAM A, EYRES EKS. Effects of Tourniquet during Total Knee Arthroplasty. A Prospective Randomised Study. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 77-B (2), 250–53, 1995.
- ABHISHEK A., DOHERTY M. Diagnosis and Clinical Presentation of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 45–66, 2013.
- ADAMSON J. Erythropoietin, Iron Metabolism, and Red Blood Cell Production. *Seminars in Hematology* 33 (2 Suppl 2): 5–7, discussion 8–9, 1996.
- AGLIETTI P, BALDINI A, VENA LM, ABBATE R, FEDI S, FALCIANI EM. Effect of Tourniquet Use on Activation of Coagulation in Total Knee Replacement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 371, 169–77, 2000.
- AGUILERA X, MARTINEZ-ZAPATA MJ, BOSCH A, URRÚTIA G, GONZÁLEZ JC, JORDAN M, GICH I. Efficacy and safety of fibrin glue and tranexamic acid to prevent postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized controlled clinical trial.” *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume* 95 (22), 2001–7, 2013.
- AHMED I, CHAN JKK, JENKINS P, BRENKEL I, WALMSLEY P. Estimating the Transfusion Risk Following Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics* 35 (10), 1465–71, 2012.
- ALSHRYDA S, MASON J, VAGHELA M, SARDA P, NARGOL A, MAHESWARAN S, TULLOCH C, ANAND S, LOGISHETTY R, STOTHART B, HUNGRIN P. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume* 95 (21), 1961–68, 2013.
- AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS TASK FORCE ON PERIOPERATIVE BLOOD TRANSFUSION AND ADJUVANT THERAPIES. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies.” *Anesthesiology* 105 (1): 198–208, 2006.
- ANDERSON JJ, FELSON DT. Factors Associated with Osteoarthritis of the Knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an Association with Overweight, Race, and Physical Demands of Work. *American Journal of Epidemiology* 128 (1), 179–89, 1988.
- ANDREWS CM, LANE DW, BRADLEY JG. Iron Pre-Load for Major Joint Replacement. *Transfusion Medicine (Oxford, England)* 7 (4), 281–86, 1997.
- ARGÜERO R, ESCALANTE G, OCHOA E, SORIA G, CUELLAR L, SOLIS EG. Exsanguination, extreme hemodilution and autologous retransfusion in cardiopulmonary bypass. *Archivos De Investigación Médica* 6 (1), 41–54, 1975.

- AUTHIER B. Reactive Hyperemia Monitored on Rat Muscle Using Perfluorocarbons and ¹⁹F NMR. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 8 (1), 80–83, 1988.
- BAE KC, CHO CH, LEE KJ, SON ES, LEE SW, LEE SJ, LIM KH. Efficacy of Intra-Articular Injection of Thrombin-Based Hemostatic Agent in the Control of Bleeding after Primary Total Knee Arthroplasty. *Knee Surgery & Related Research* 26 (4), 236–40, 2014.
- BALAZS EA. Viscoelastic Properties of Hyaluronic Acid and Biological Lubrication. *University of Michigan Medical Center Journal*, 255–59, 1968.
- BALAZS EA, WATSON D, DUFF IF, ROSEMAN S. Hyaluronic Acid in Synovial Fluid. I. Molecular Parameters of Hyaluronic Acid in Normal and Arthritis Human Fluids. *Arthritis and Rheumatism* 10 (4), 357–76, 1967.
- BALLANTYNE A, WALMSLEY P, BRENKEL I. Reduction of blood transfusion rates in unilateral total knee arthroplasty by the introduction of a simple blood transfusion protocol. *The Knee* 10 (4), 379–84, 2003.
- BANNURU RR, VAYSBROT EE, SULLIVAN MC, MCALINDON TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 43(5), 593–99, 2014.
- BARSOUM WK, KLIKA AK, MURRAY TG, HIGUERA C, LEE HH, KREBS VE. Prospective Randomized Evaluation of the Need for Blood Transfusion during Primary Total Hip Arthroplasty with Use of a Bipolar Sealer. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 93 (6), 513–18, 2011.
- BASORA M, PEREIRA A, SORIANO A, MARTÍNEZ-PASTOR JC, SÁNCHEZ-ETAYO G, TIÓ M, SALAZAR F. Allogeneic Blood Transfusion Does Not Increase the Risk of Wound Infection in Total Knee Arthroplasty. *Vox Sanguinis* 98 (2), 124–29, 2010.
- BASORA M, TIÓ M, MARTIN N, LOZANO L, SALAZAR F, SÁNCHEZ-ETAYO G, RAQUEL B, PEREIRA A. Should All Patients Be Optimized to the Same Preoperative Hemoglobin Level to Avoid Transfusion in Primary Knee Arthroplasty? *Vox Sanguinis* 107 (2), 148–52, 2014.
- BENNELL KL, VWRIGLEY TV, HUNT MA, LIM BW, HINMAN RS. Update on the Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 145–76, 2013.
- BENNELL KL, DOBSON F, HINMAN RS. Exercise in osteoarthritis: Moving from prescription to adherence. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Osteoarthritis: Moving from Evidence to Practice, 28 (1), 93–117, 2014.

- BENONI G, CARLSSON A, PETERSSON C, FREDIN H. Does Tranexamic Acid Reduce Blood Loss in Knee Arthroplasty? *The American Journal of Knee Surgery*, 8 (3), 88–92, 1995.
- BENONI G, FREDIN H. Fibrinolytic Inhibition with Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Blood Transfusion After Knee Arthroplasty a Prospective, Randomised, Double-Blind Study of 86 Patients. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 78-B (3), 434–40, 1996.
- BERENHOLTZ SM, PHAM JC, GARRETT-MAYER E, ATCHISON CW, KOSTUIK JP, COHEN DB, NUNDY S. Effect of Epsilon Aminocaproic Acid on Red-Cell Transfusion Requirements in Major Spinal Surgery. *Spine* 34 (19), 2096–2103, 2009.
- BERRY DJ, BOZIC KJ. Current Practice Patterns in Primary Hip and Knee Arthroplasty among Members of the American Association of Hip and Knee Surgeons. *The Journal of Arthroplasty* 25 (6 Suppl), 2–4, 2010.
- BEZWADA HP, NAZARIAN DG, HENRY DH, BOOTH RE. Preoperative Use of Recombinant Human Erythropoietin before Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 85-A (9), 1795–1800, 2003.
- BEZWADA HR, NAZARIAN DG, HENRY DH, BOOTH RE, MONT MA. Blood Management in Total Joint Arthroplasty. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)* 35 (10), 458–64, 2006.
- BILGILI MG, ERÇİN E, PEKER G, KURAL C, BAŞARAN SH, DURAMAZ A, AVKAN C. Efficiency and Cost Analysis of Cell Saver Auto Transfusion System in Total Knee Arthroplasty. *Balkan medical journal* 31 (2), 149–53, 2014.
- BLACK C, CLAR C, HENDERSON R, MACEACHERN C, MCNAMEE P, QUAYYUM Z, ROYLE P, THOMAS S. The Clinical Effectiveness of Glucosamine and Chondroitin Supplements in Slowing or Arresting Progression of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 13 (52), 1–148, 2009.
- BLAGOJEVIC M, JINKS C, JEFFERY A, JORDAN KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 18 (1), 24–33, 2010.
- BLATSOUKAS KS, DROSOS GI, KAZAKOS K, PAPAIOAKIM M, GIOKA T, CHLOROPOULOU P, VERETTAS DA. Prospective Comparative Study of Two Different Autotransfusion Methods versus Control Group in Total Knee Replacement. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 130 (6), 733–37, 2010.
- BONG MR, PATEL V, CHANG E, ISSACK PS, HEBERT R, DI CESARE PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 19 (3), 281–87, 2004.

- BORALESSA H, BORALESSA H, CONTRERAS M, LANG-STEVENSON A, DESILVA A. Effectiveness of a Protocol to Improve Transfusion Practice in Knee Replacement Surgery. *Vox Sanguinis* 81 (4), 248–53, 2001.
- BRAND CA, ACKERMAN IN, BOHENSKY MA, BENNELL KL. Chronic Disease Management: A Review of Current Performance Across Quality of Care Domains and Opportunities for Improving Osteoarthritis Care. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 123–43, 2013.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Boletim de Hemovigilância. Brasília, DF, 2014. 28 p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caderno de Informação do Ministério da Saúde Sangue e Hemoderivados. Brasília, DF, 2014. 158 p.
- BRIEF AA, MAURER SG, DI CESARE PE. Use of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in the Management of Osteoarthritis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 9 (2), 71–78, 2001.
- BROWNE JA, ADIB F, BROWN TE, NOVICOFF WM. Transfusion Rates Are Increasing Following Total Hip Arthroplasty: Risk Factors and Outcomes. *The Journal of Arthroplasty* 28 (8), 34–37, 2013.
- BUSCH MP, KLEINMAN SH, NEMO GJ. 2003. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 289 (8), 959–62, 2003.
- CAMARASA MA, OLLÉ G, SERRA-PRAT M, MARTÍN A, SÁNCHEZ M, RICÓS P, PÉREZ A, OPISSO L. Efficacy of Aminocaproic, Tranexamic Acids in the Control of Bleeding during Total Knee Replacement: A Randomized Clinical Trial. *British Journal of Anaesthesia* 96 (5), 576–82, 2006.
- CAPDEVILA X, CALVET Y, BIBOULET P, BIRON C, RUBENOVITCH J, D'ATHIS F. Aprotinin Decreases Blood Loss and Homologous Transfusions in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* 88 (1), 50–57, 1998.
- CARLESS PA, HENRY DA, MOXEY AJ, O'CONNELL D, MCCLELLAND B, HENDERSON KM, SLY K, LAUPACIS A, FERGUSON D. Desmopressin for Minimising Perioperative Allogeneic Blood Transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1, 2004.
- CARSON JL, DUFF A, BERLIN JA, LAWRENCE VA, POSES RM, HUBER EC, O'HARA DA, NOVECK H, STROM BL. Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 279 (3), 199–205, 1998.
- CHENG SC, HUNG TSL, TSE PYT. Investigation of the Use of Drained Blood Reinfusion after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomised Controlled Study. *Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)* 13 (2), 120–24, 2005.

- CIP J, WIDEMSCHEK M, BENESCH T, WAIBEL R, MARTIN A. Does Single Use of an Autologous Transfusion System in TKA Reduce the Need for Allogenic Blood?: A Prospective Randomized Trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 471 (4), 1319–25, 2013.
- CLARKE R, REFSUM H, BIRKS J, EVANS JG, JOHNSTON C, SHERLIKER P, UELAND PM. Screening for Vitamin B-12 and Folate Deficiency in Older Persons. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77 (5), 1241–47, 2003.
- COIMBRA IB, PASTOR EH, GREVE JMD, PUCCINELLI MLC, FULLER R, CAVALCANTI FS, MACIEL FMB, HONDA E. Osteoartrite (artrose): tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44 (6), 450–53, 2004.
- COMADOLL JL, COMADOLL S, HUTCHCRAFT A, KRISHNAN S, FARRELL K, KREUWEL HTC, BECHTER M. Comparison of Hemostatic Matrix and Standard Hemostasis in Patients Undergoing Primary TKA. *Orthopedics*, 35 (6), 785–93, 2012.
- CRAM P, LU X, KATES SL, SINGH JA, LI Y, WOLF BR. Total Knee Arthroplasty Volume, Utilization, and Outcomes among Medicare Beneficiaries, 1991-2010. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 308 (12), 1227–36, 2012.
- CREAMER P, HOCHBERG MC. Osteoarthritis. *The Lancet*, 350 (9076), 503–9, 1997.
- CUENCA J, GARCÍA-ERCE JA, MARTÍNEZ F, PÉREZ-SERRANO L, HERRERA A, MUÑOZ M. Perioperative Intravenous Iron, with or without Erythropoietin, plus Restrictive Transfusion Protocol Reduce the Need for Allogeneic Blood after Knee Replacement Surgery. *Transfusion*, 46 (7), 1112–19, 2006.
- CUENCA J, GARCÍA-ERCE JA, MARTÍNEZ F, CARDONA R, PÉREZ-SERRANO L, MUÑOZ M. Preoperative Haematinics and Transfusion Protocol Reduce the Need for Transfusion after Total Knee Replacement. *International Journal of Surgery (London, England)*, 5 (2), 89–94, 2007.
- DANOFF JR., MOSS G, LIABAUD B, GELLER JA. Total Knee Arthroplasty Considerations in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Diseases*, 1853-40, 2013.
- DAWSON J, LINSELL L, ZONDERVAN K, ROSE P, RANDALL T, CARR A, FITZPATRICK R. Epidemiology of Hip and Knee Pain and Its Impact on Overall Health Status in Older Adults. *Rheumatology (Oxford, England)*, 43 (4), 497–504, 2004.
- DEUTSCH A, SPAULDING J, MARCUS RE. Preoperative Epoetin Alfa vs Autologous Blood Donation in Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 21 (5), 628–35, 2006.
- DIEPPE PA, LOHMANDER LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *The Lancet*, 365 (9463), 965–73, 2005.

- DI FRANCESCO A, FLAMINI S, FIORI F, MASTRI F. Hemostatic Matrix Effects on Blood Loss after Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Orthopaedics*, 47 (5), 474–81, 2013.
- DILLON CF, RASCH EK, GU Q, HIRSCH R. Prevalence of Knee Osteoarthritis in the United States: Arthritis Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *The Journal of Rheumatology*, 33 (11), 2271–79, 2006.
- DUSIK C, HUTCHISON C, LANGELIER D. The merits of cell salvage in arthroplasty surgery: an overview. *Canadian Journal of Surgery*, 57 (1), 61–66, 2014.
- EJAZ A, LAURSEN AC, KAPPEL A, LAURSEN MB, JAKOBSEN T, RASMUSSEN S, NIELSEN PT. Faster recovery without the use of a tourniquet in total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica*, 85 (4), 422–26, 2014.
- ELLIS MH, FREDMAN B, ZOHAR E, IFRACH N, JEDEIKIN R. The Effect of Tourniquet Application, Tranexamic Acid, and Desmopressin on the Procoagulant and Fibrinolytic Systems during Total Knee Replacement. *Journal of Clinical Anesthesia*, 13 (7), 509–13, 2001.
- ENGEL JM, HOHAUS T, RUWOLDT R, MENGES T, JÜRGENSEN I, HEMPELMANN G. Regional Hemostatic Status and Blood Requirements after Total Knee Arthroplasty with and without Tranexamic Acid or Aprotinin. *Anesthesia and Analgesia*, 92 (3), 775–80, 2001.
- ERSKINE JG, FRASER C, SIMPSON R, PROTHEROE K, WALKER ID. Blood Loss with Knee Joint Replacement. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 26 (5), 295–97, 1981.
- ETTINGER WH, BURNS R, MESSIER SP, APPLGATE W, REJESKI WJ, MORGAN T, SHUMAKER S. A Randomized Trial Comparing Aerobic Exercise and Resistance Exercise with a Health Education Program in Older Adults with Knee Osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA*, 277 (1), 25–31, 1997.
- EVERTS, PAM, DEVILEE RJJ, MAHONEY CB, EEFTINCK - SCHATTENKERK M, BOX HAM, KNAPE JTA, ZUNDERT AV. Platelet Gel and Fibrin Sealant Reduce Allogeneic Blood Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50 (5), 593–99, 2006.
- FEELEY BT, GALLO RA, SHERMAN S, WILLIAMS RJ. Management of Osteoarthritis of the Knee in the Active Patient. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18 (7), 406–16, 2010.
- FRIEDMAN R, HOMERING M, HOLBERG G, BERKOWITZ SD. Allogeneic Blood Transfusions and Postoperative Infections after Total Hip or Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96 (4), 272–78, 2014.

- FRISCH N, WESSELL N, CHARTERS M, YU S, JEFFRIES J, SILVERTON C. Predictors and Complications of Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2014.
- GABRIEL SE, CROWSON CS, CAMPION ME, O'FALLON WM. Direct Medical Costs Unique to People with Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 24 (4), 719–25, 1997.
- GIBBS DA, MERRILL EW, SMITH KA, BALAZS EA. Rheology of Hyaluronic Acid. *Biopolymers*, 6 (6), 777–91, 1968.
- GÓMEZ-LESME SP, TORNERO E, MARTÍNEZ-PASTOR JC, PEREIRA A, MARCOS M, SORIANO A. Length of storage of transfused red blood cells and risk of prosthetic joint infection after primary knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2014.
- GOOD L, PETERSON E, LISANDER B. Tranexamic Acid Decreases External Blood Loss but Not Hidden Blood Loss in Total Knee Replacement. *British Journal of Anaesthesia*, 90 (5), 596–99, 2003.
- GOODNOUGH LT, BRECHER ME, KANTER MH, AUBUCHON JP. Transfusion Medicine — Blood Conservation. *New England Journal of Medicine*, 340 (7), 525–33, 1999. doi:10.1056/NEJM199902183400706.
- GOODNOUGH LT. Acute Normovolemic Hemodilution. *Vox Sanguinis*, 83, 211–15, 2002.
- GROSS JB. Estimating Allowable Blood Loss: Corrected for Dilution. *Anesthesiology*, 58 (3), 277–80, 1983.
- GUERIN S, COLLINS C, KAPOOR H, MCCLEAN I, COLLINS D. Blood Transfusion Requirement Prediction in Patients Undergoing Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*, 17 (1), 37–43, 2007.
- GUERMAZI A, HAYASHI D, ECKSTEIN F, HUNTER DJ, DURYEA J, ROEMER FW. Imaging of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 67–105, 2013.
- HÅKAN L, ASPENBERG P, GOOD L. Tourniquet use in total knee replacement does not improve fixation, but appears to reduce final range of motion. *Acta Orthopaedica*, 83 (5), 499–503, 2012.
- HAMLIN BR, DIGIOIA AM, PLAKSEYCHUK AY, LEVISON TJ. Topical versus Intravenous Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2014.
- HARLEY BJ, BEAUPRÉ LA, JONES CA, CINATS JG, GUENTHER GR. The Effect of Epsilon Aminocaproic Acid on Blood Loss in Patients Who Undergo Primary Total Hip Replacement: A Pilot Study. *Canadian Journal of Surgery*, 45 (3), 185–90, 2002.
- HARRIS C. The Anaemias and Blood Transfusion. *Manitoba Medical Review*, 30 (7), 436–38, 1950.

- HART A, KHALIL JA, CARLI A, HUK O, ZUKOR D, ANTONIOU J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume*, 96 (23), 1945–51, 2014.
- HARVEY EJ, LECLERC J, BROOKS CE, BURKE DL. Effect of Tourniquet Use on Blood Loss and Incidence of Deep Vein Thrombosis in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 12 (3), 291–96, 1997.
- HEGDE C, WASNIK S, KULKARNI S, PRADHAN S, SHETTY V. Simultaneous Bilateral Computer Assisted Total Knee Arthroplasty: The Effect of Intravenous or Intraarticular Tranexamic Acid. *The Journal of Arthroplasty*, 28 (10), 1888–91, 2013.
- HELITO CP, GOBBI RG, CASTRILLON LM, HINKEL BB, PÉCORA JR, CAMANHO GL. Comparison of Floseal(r) and electrocautery in hemostasis after total knee arthroplasty. *Acta Ortopedica Brasileira*, 21 (6), 320–22, 2013.
- HEPPER CT, HALVORSON JJ, DUNCAN ST, GREGORY AJM, DUNN WR, SPINDLER KP. The Efficacy and Duration of Intra-Articular Corticosteroid Injection for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Level I Studies. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 17 (10), 638–46, 2009.
- HEYSE TJ, HAAS SB, DRINKWATER D, LYMAN S, KIM HJ, KAHN BA, FIGGIE MP. Intraarticular Fibrinogen Does Not Reduce Blood Loss in TKA: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 472 (1), 272–76, 2014.
- HIIPPALA ST, STRID LJ, WENNERSTRAND MI, ARVELA JV, MÄNTYLÄ SK, YLINEN J, NIEMELÄ HM. Tranexamic Acid (Cyklokapron) Reduces Perioperative Blood Loss Associated with Total Knee Arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 74 (5), 534–37, 1995.
- HIIPPALA ST, STRID LJ, WENNERSTRAND MI, ARVELA JV, NIEMELÄ HM, MÄNTYLÄ SK, KUISMA RP, YLINEN JE. Tranexamic Acid Radically Decreases Blood Loss and Transfusions Associated with Total Knee Arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia*, 84 (4), 839–44, 1997.
- HIRSCH G, KITAS G, KLOCKE R. Intra-articular Corticosteroid Injection in Osteoarthritis of the Knee and Hip: Factors Predicting Pain Relief—A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 42 (5), 451–73, 2013.
- HOCHBERG MC, ALTMAN RD, APRIL KT, BENKHALTI M, GUYATT G, MCGOWAN J, TOWHEED T. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*, 64 (4), 465–74, 2012.
- HORSTMANN W, KUIPBERS B, OHANIS D, SLAPPENDEL R, KOLLEN B, VERHEYEN C. Autologous re-transfusion drain compared with no drain in total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Blood Transfusion*, 12 (Suppl 1), s176–81, 2014.

- HUNTER DJ. Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Musculoskeletal Science, 25 (6), 801–14, 2011.
- HUNTER DJ. Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1): xv – xviii, 2013.
- IDO K, NEO M, ASADA Y, KONDO Y, MORITA T, SAKAMOTO T, HAYASHI R, KURIYAMA S. Reduction of Blood Loss Using Tranexamic Acid in Total Knee and Hip Arthroplasties. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 120 (9), 518–20, 2000.
- IESAKA K, KUBIAK EN, BONG MR, SU ET, DI CESARE PE. Orthopedic Surgical Management of Hip and Knee Involvement in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 35 (2), 67–73, 2006.
- IPEMA HJ, TANZI MG. Use of Topical Tranexamic Acid or Aminocaproic Acid to Prevent Bleeding after Major Surgical Procedures. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46 (1), 97–107, 2012.
- IRWIN A, KHAN SK, JAMESON SS, TATE RC, COPELAND C, REED MR. Oral versus Intravenous Tranexamic Acid in Enhanced-Recovery Primary Total Hip and Knee Replacement Results of 3000 Procedures. *Bone & Joint Journal*, 95-B (11), 1556–61, 2013.
- ISHII Y, MATSUDA Y. Effect of Tourniquet Pressure on Perioperative Blood Loss Associated With Cementless Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 20 (3), 325–30, 2005a.
- ISHII Y, MATSUDA Y. Effect of the Timing of Tourniquet Release on Perioperative Blood Loss Associated with Cementless Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. *The Journal of Arthroplasty*, 20 (8), 977–83, 2005b.
- JANSEN AJ, ANDREICA S, CLAEYS M, D’HAESE J, CAMU F, JOCHMANS K. Use of Tranexamic Acid for an Effective Blood Conservation Strategy after Total Knee Arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 83 (4), 596–601, 1999.
- JESERSCHEK R, CLAR H, AIGNER C, REHAK P, PRIMUS B, WINDHAGER R. Reduction of Blood Loss Using High-Dose Aprotinin in Major Orthopaedic Surgery A PROSPECTIVE, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED AND PLACEBO-CONTROLLED STUDY. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 85-B (2), 174–77, 2003.
- JEVSEVAR DS. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 21 (9), 571–76, 2013.
- JOHNSON VL, HUNTER DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Osteoarthritis: Moving from Evidence to Practice, 28 (1), 5–15, 2014.

- JUELGAARD P, MØLLER MB, LARSEN UT. Preoperative Acute Normovolaemic Hemodilution (ANH) in Combination with Hypotensive Epidural Anaesthesia (HEA) during Knee Arthroplasty Surgery. No Effect on Transfusion Rate. A Randomized Controlled Trial [ISRCTN87597684]. *BMC Anesthesiology*, 2 (1): 1, 2002.
- KAGOMA YK, CROWTHER MA, DOUKETIS J, BHANDARI M, EIKELBOOM J, LIM W. Use of Antifibrinolytic Therapy to Reduce Transfusion in Patients Undergoing Orthopedic Surgery: A Systematic Review of Randomized Trials. *Thrombosis Research*, 123 (5), 687–96, 2009.
- KANTER MH, VAN MAANEN D, ANDERS KH, CASTRO F, MYA WW, CLARK K. Preoperative Autologous Blood Donations before Elective Hysterectomy. *JAMA*, 276 (10), 798–801, 1996.
- KARNEZIS T A, STULBERG SD, WIXSON RL, REILLY P. The hemostatic effects of desmopressin on patients who had total joint arthroplasty. A double-blind randomized trial. *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume*, 76 (10), 1545–50, 1994.
- KATSUMATA S, NAGASHIMA M, KATO K, TACHIHARA A, WAUKE K, SAITO S, JIN E, KAWANAMI O, OGAWA R, YOSHINO S. Changes in Coagulation-Fibrinolysis Marker and Neutrophil Elastase Following the Use of Tourniquet during Total Knee Arthroplasty and the Influence of Neutrophil Elastase on Thromboembolism. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49 (4), 510–16, 2005.
- KATZ JN, BARRETT J, MAHOMED NN, BARON JA, WRIGHT RJ, LOSINA E. Association between hospital and surgeon procedure volume and the outcomes of total knee replacement. *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume*, 86-A (9), 1909–16, 2004.
- KEATING EM, MEDING JB, FARIS PM, RITTER MA. Predictors of Transfusion Risk in Elective Knee Surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 357, 50–59, 1998.
- KEATING EM, MEDING JB. Perioperative Blood Management Practices in Elective Orthopaedic Surgery. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 10 (6), 393–400, 2002.
- KEATING EM, RITTER MA. Transfusion Options in Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 17 (4 Suppl 1), 125–28, 2002.
- KIM HJ, FRASER MR, KAHN B, LYMAN S, FIGGIE MP. The Efficacy of a Thrombin-Based Hemostatic Agent in Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 94 (13), 1160–65, 2012.
- KINZEL V, SHAKESPEARE D, DERBYSHIRE D. The Effect of Aprotinin on Blood Loss in Bilateral Total Knee Arthroplasty. *The Knee*, 12 (2), 107–11, 2005.

- KIRKLEY SA, COWLES J, PELLEGRINI VD, HARRIS CM, BOYD AD, BLUMBERG N. Blood Transfusion and Total Joint Replacement Surgery: T Helper 2 (TH2) Cytokine Secretion and Clinical Outcome. *Transfusion Medicine*, 8 (3), 195–204, 1998.
- KLEIN HG. How Safe Is Blood, Really? *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*, 38 (1), 100–104, 2010.
- KLENERMAN L, CHAKRABARTI R, MACKIE I, BROZOVIC M, STIRLING Y. Changes in hæmostatic system after application of a tourniquet. *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8019, 309 (8019): 970–72, 1977.
- KLIKA AK, SMALL TJ, SALEH A, SZUBSKI CR, PILLAI ALPC, BARSOUM WK. Primary Total Knee Arthroplasty Allogenic Transfusion Trends, Length of Stay, and Complications: Nationwide Inpatient Sample 2000-2009. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (11), 2070–77, 2014.
- KOKOSZKA A, KUFLIK P, BITAN F, CASDEN A, NEUWIRTH M. Evidence-Based Review of the Role of Aprotinin in Blood Conservation during Orthopaedic Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 87 (5), 1129–36, 2005.
- KONIG G, HAMLIN BR, WATERS JH. Topical Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion Rates in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 28 (9), 1473–76, 2013.
- KOONCE RC, BRAVMAN JT. Obesity and Osteoarthritis: More Than Just Wear and Tear. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 21 (3), 161–69, 2013.
- KOURTZIS N, PAFILAS D, KASIMATIS G. Blood Saving Protocol in Elective Total Knee Arthroplasty. *American Journal of Surgery*, 187 (2), 261–67, 2004.
- KRASNOKUTSKY S, ATTUR M, PALMER G, SAMUELS J, ABRAMSON SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, the role of synovitis in the physiopathology of osteoarthritis: new effects of chondroitin sulfate OARSI 12th World Congress, Proceedings of the Satellite Symposium Sponsored by Bioiberica, 16, Supplement 3, S1–3, 2008.
- KURTZ SM, MOWAT F, ONG K, CHAN N, LAU E, HALPERN M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *The Journal Of Bone And Joint Surgery. American Volume*, 87 (7), 1487–97, 2005.
- KURTZ SM, ONG K, LAU E, MOWAT F, HALPERN M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 89 (4), 780–85, 2007.
- KURTZ SM, LAU E, ONG K, ZHAO K, KELLY M, BOZIC KJ. Future Young Patient Demand for Primary and Revision Joint Replacement: National Projections from 2010 to 2030. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 467 (10), 2606–12, 2009.

- KUSUMA SK, SHERIDAN KC, WASIELEWSKI RC. Use of Bovine Thrombin to Reduce Blood Loss in Primary Total Knee Arthroplasty: A Controlled Randomized Trial. *The Journal of Arthroplasty*, 28 (8), 1278–81, 2013.
- LAKSHMANAN P, PURUSHOTHAMAN B, SHARMA A. Impact of Reinfusion Drains on Hemoglobin Level in Total Knee Arthroplasty. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 39 (2), 70–74, 2010.
- LEIGHTON R, ÅKERMARK C, THERRIEN R, RICHARDSON JB, ANDERSSON M, TODMAN MG, ARDEN NK. NASHA hyaluronic acid vs methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22 (1), 17–25, 2014.
- LEVINE BR, HAUGHOM B, STRONG B, HELLMAN , FRANK RM. Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22 (6), 361–71, 2014.
- LEVY O, MARTINOWITZ U, ORAN A, TAUBER C, HOROSZOWSKI H. The Use of Fibrin Tissue Adhesive to Reduce Blood Loss and the Need for Blood Transfusion after Total Knee Arthroplasty. A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 81 (11), 1580–88, 1999.
- LI B, WEN Y, WU H, QIAN Q, LIN X, ZHAO H. The Effect of Tourniquet Use on Hidden Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *International Orthopaedics*, 33 (5), 1263–68, 2009.
- LI X, YIN L, CHEN ZY, ZHU L, WANG HL, CHEN W, YANG G, ZHANG YZ. The Effect of Tourniquet Use in Total Knee Arthroplasty: Grading the Evidence through an Updated Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology: Orthopédie Traumatologie*, 24 (6):,973–86, 2014.
- LIU J, CAO JG, WANG L, MA XL. Effect of fibrin sealant on blood loss following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 12 (2), 95–102, 2014.
- LOSINA E, WALENSKY RP, KESSLER CL, EMRANI PS, REICHMANN WM, WRIGHT EA, HOLT HL. Cost-effectiveness of Total Knee Arthroplasty in the United States. *Archives of internal medicine*, 169 (12), 1113–22, 2009.
- MAHESHWARI AV, KORSHUNOV Y, NAZIRI Q, PIVEC R, MONT MA, RASQUINHA VJ. No Additional Benefit With Use of a Fibrin Sealant to Decrease Peri-Operative Blood Loss During Primary Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (11), 2109–12, 2014.
- MANNUCCI PM. Hemostatic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 339 (4), 245–53, 1998.

- MANNUCCI PM, LEVI M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *The New England Journal of Medicine*, 356 (22), 2301–11, 2007.
- MARICAR N, CALLAGHAN MJ, FELSON D, O'NEILL TW. Predictors of Response to Intra-Articular Steroid Injections in Knee Osteoarthritis—a Systematic Review. *Rheumatology*, 52 (6), 1022–32, 2013.
- MARTINOWITZ U, SCHULMAN S. Fibrin Sealant in Surgery of Patients with a Hemorrhagic Diathesis. *Thrombosis and Haemostasis*, 74 (1), 486–92, 1995.
- MARTINOWITZ U, SALTZ R. Fibrin Sealant. *Current Opinion in Hematology*, 3 (5), 395–402, 1996.
- MARULANDA GA, RAGLAND PS, SEYLER TM, MONT MA. Reductions in Blood Loss with Use of a Bipolar Sealer for Hemostasis in Primary Total Knee Arthroplasty. *Surgical Technology International*, 14, 281–86, 2005.
- MARULANDA GA, KREBS VE, BIERBAUM BE, GOLDBERG VM, RIES M, ULRICH SD, SEYLER TM, MONT MA. Hemostasis Using a Bipolar Sealer in Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 38 (12), 179–83, 2009.
- MCALINDON TE, BANNURU RR, SULLIVAN MC, ARDEN NK, BERENBAUM F, BIERMAZEINSTRAS SM, HAWKER GA. OARS Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 22 (3), 363–88, 2014.
- MCCARTHY CJ, MILLS PM, PULLEN R, RICHARDSON G, HAWKINS N, ROBERTS CR, SILMANAJ, OLDHAM JA. Supplementation of a Home-Based Exercise Programme with a Class-Based Programme for People with Osteoarthritis of the Knees: A Randomised Controlled Trial and Health Economic Analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 8 (46), 1–61, 2004.
- MCCONNELL JS, SHEWALE S, MUNRO NA, SHAH K, DEAKIN HA, KINNINMONTH AWG. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: A prospective randomised controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray. *The Knee*, 19 (4), 295–98, 2012.
- MOLLOY DO, ARCHBOLD HAP, OGONDA L, MCCONWAY J, WILSON RK, BEVERLAND DE. Comparison of Topical Fibrin Spray and Tranexamic Acid on Blood Loss after Total Knee Replacement A PROSPECTIVE, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 89-B (3), 306–9, 2007.
- MOLT M, HARSTEN A, TOKSVIG-LARSEN S. The Effect of Tourniquet Use on Fixation Quality in Cemented Total Knee Arthroplasty a Prospective Randomized Clinical Controlled RSA Trial. *The Knee*, 21 (2), 396–401, 2014.
- MONK TG. Acute Normovolemic Hemodilution. *Anesthesiology Clinics of North America*, 23 (2), 271–81, 2005.

- MÜLLER MCA, STEIN D, BINNEKADE JM, RHENEN DJ, VLAAR APJ. Low-risk Transfusion-related Acute Lung Injury Donor Strategies and the Impact on the Onset of Transfusion-related Acute Lung Injury: A Meta-analysis. *Transfusion*, 55 (1), 164–75, 2015.
- NELSON CL, FONTENOT HJ, FLAHIFF C, STEWART J. An Algorithm to Optimize Perioperative Blood Management in Surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 357, 36–42, 1998.
- NEOGI T, ZHANG Y. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 1–19, 2013.
- NEWMAN ET, WATTERS TS, LEWIS JS, JENNINGS JM, WELLMAN SS, ATTARIAN DE, GRANT SA, GREEN CL, VAIL TP, BOLOGNESI MP. Impact of Perioperative Allogeneic and Autologous Blood Transfusion on Acute Wound Infection Following Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 96 (4), 279–84, 2014.
- NOTARNICOLA A, MORETTI L, MARTUCCI A, SPINARELLI A, TAFURI S, PESCE V, MORETTI B. Comparative Efficacy of Different Doses of Fibrin Sealant to Reduce Bleeding after Total Knee Arthroplasty. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 23 (4), 278–84, 2012.
- NOTICEWALA MS, NYCE JD, WANG W, GELLER JA, MACAULAY W. Predicting Need for Allogeneic Transfusion After Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 27 (6), 961–67, 2012.
- O’CONNOR MI. Sex Differences in Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 15 (suppl 1), S22–25, 2007.
- OGBEMUDIA AE, YEE SY, MACPHERSON GJ, MANSON LM, BREUSCH SJ. Preoperative Predictors for Allogenic Blood Transfusion in Hip and Knee Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 133 (9), 1315–20, 2013.
- OLSFANGER D, FREDMAN B, GOLDSTEIN B, SHAPIRO A, JEDEIKIN R. Acute Normovolaemic Haemodilution Decreases Postoperative Allogeneic Blood Transfusion after Total Knee Replacement. *British Journal of Anaesthesia*, 79 (3), 317–21, 1997.
- ORPEN NM, LITTLE C, WALKER G, CRAWFURD EJP. Tranexamic Acid Reduces Early Post-Operative Blood Loss after Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomised Controlled Trial of 29 Patients. *The Knee*, 13 (2), 106–10, 2006.
- OZIER Y, BELLAMY L. Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, Perioperative Coagulation Management, 24 (1), 107–19, 2010.

- PANTELI M, PAPAKOSTIDIS C, DAHABREH Z, GIANNOUDIS PV. Topical tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *The Knee*, 20 (5), 300–309, 2013.
- PARK JH, RASOULI MR, MORTAZAVI SMJ, TOKARSKI AT, MALTENFORT MG, PARVIZI J. Predictors of Perioperative Blood Loss in Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 95 (19), 1777–1783, 2013.
- PARVIZI J, DIAZ-LEDEZMA C. Total Knee Replacement with the Use of a Tourniquet More Pros than Cons. *Bone & Joint Journal*, 95-B (11 Supple A), 133–34, 2013.
- 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. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (8), 1528–31, 2014.
- PATTISON E, PROTHEROE K, PRINGLE RM, KENNEDY AC, DICK WC. Reduction in haemoglobin after knee joint surgery. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 32 (6), 582–84, 1973.
- PAVELKÁ K, GATTEROVÁ J, OLEJAROVÁ M, MACHACEK S, GIACOVELLI G, ROVATI LC. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Archives of Internal Medicine*, 162 (18), 2113–23, 2002.
- PEDERSEN AB, MEHNERT F, OVERGAARD S, JOHNSEN SP. Allogeneic Blood Transfusion and Prognosis Following Total Hip Replacement: A Population-Based Follow up Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10, 167, 2009.
- PIERSON JL, HANNON TJ, EARLES DR. A Blood-Conservation Algorithm to Reduce Blood Transfusions after Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 86-A (7), 1512–18, 2004.
- PLYMALE MF, CAPOGNA BM, LOVY AJ, ADLER ML, HIRSH DM, KIM SJ. Unipolar vs Bipolar Hemostasis in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Trial. *The Journal of Arthroplasty*, 27 (6), 1133–37, 2012.
- POOLSUP N, SUTHISISANG C, CHANNARK P, KITTIKULSUTH W. Glucosamine Long-Term Treatment and the Progression of Knee Osteoarthritis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39 (6), 1080–87, 2005.
- PRASAD N, PADMANABHAN V, MULLAJI A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *International Orthopaedics*, 31 (1), 39–44, 2007.
- RAMA KRBS, APSINGI S, POOVALI S, JETTI A. Timing of Tourniquet Release in Knee Arthroplasty. Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 89 (4), 699–705, 2007.

- RANDELLI F, D'ANCHISE R, RAGONE V, SERRAO L, CABITZA P, RANDELLI P. Is the Newest Fibrin Sealant an Effective Strategy to Reduce Blood Loss After Total Knee Arthroplasty? A Randomized Controlled Study. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (8), 1516–20, 2014.
- RAVINA A, MAUPIN B, CLAISSE R, CHIMENES H. Treatment of a case of aleukia hemorrhagica by transfusions of concentrated cell suspension. *La Presse Médicale*, 59 (50), 1041–43, 1951.
- RAY M, HATCHER S, WHITEHOUSE SL, CRAWFORD S, CRAWFORD R. Aprotinin and epsilon aminocaproic acid are effective in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty – a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, 3 (7), 1421–27, 2005.
- REGINSTER JY, DEROISY R, ROVATI LC, LEE RL, LEJEUNE E, BRUYERE O, GIACOVELLI G, HENROTIN Y, DACRE JE, GOSSETT C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 357 (9252), 251–56, 2001.
- REZENDE MU, GOBBI RG. Drug therapy in knee osteoarthrosis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 44 (1), 14–19, 2009.
- REZENDE MU, CAMPOS GC. Viscosupplementation. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 47 (2), 160–64, 2012.
- RICHMOND JC. Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 203–11, 2013.
- RICHMOND JC, HUNTER D, IRRGANG J, JONES MH, LEVY B, MARX R, SNYDER-MACKLER L. Treatment of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty). *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 17 (9), 591–600, 2009.
- RIORDAN EA, FROBELL RB, ROEMER FW, HUNTER DJ. The Health and Structural Consequences of Acute Knee Injuries Involving Rupture of the Anterior Cruciate Ligament. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 107–22, 2013.
- ROEMER FW, ECKSTEIN F, HAYASHI D, GUERMAZI A. The role of imaging in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Osteoarthritis: Moving from Evidence to Practice, 28 (1), 31–60, 2014.
- ROHDE JM, DIMCHEFF DE, BLUMBERG N. Health care–associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311 (13), 1317–26, 2014.
- ROSENCHE N, KERKKAMP HEM, MACHERAS G, MUNUERA LM, MENICHELLA G, BARTON DM, CREMERS S, ABRAHAM IL. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin

- European Overview (OSTHEO) Study: Blood Management in Elective Knee and Hip Arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 43 (4), 459–69, 2003.
- ROYSTON D. High-Dose Aprotinin Therapy: A Review of the First Five Years' Experience. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 6 (1), 76–100, 1992.
- ROYSTON D, BIDSTRUP BP, TAYLOR KM, SAPSFORD RN. Effect of Aprotinin on Need for Blood Transfusion after Repeat Open-Heart Surgery. *Lancet*, 8571, 1289–91, 1987.
- RUTJES AWS, JÜNI P, COSTA BR, TRELLE S, NÜESCH E, REICHENBACH S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals Of Internal Medicine*, 157 (3), 180–91, 2012.
- SABATINI L, TRECCI A, IMARISIO D, USLENGHI MD, BIANCO G, SCAGNELLI R. Fibrin Tissue Adhesive Reduces Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 13 (3), 145–51, 2012.
- SALIDO JA, MARÍN LA, GÓMEZ LA, ZORRILLA P, MARTÍNEZ C. Preoperative Hemoglobin Levels and the Need for Transfusion after Prosthetic Hip and Knee Surgery: Analysis of Predictive Factors. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 84-A (2), 216–20, 2002.
- SALPETER SR, BUCKLEY JS, CHATTERJEE S. Impact of More Restrictive Blood Transfusion Strategies on Clinical Outcomes: A Meta-analysis and Systematic Review. *The American Journal of Medicine*, 127 (2), 124–31, 2014.
- SAMAMA CM. Aprotinin and major orthopedic surgery. *European Spine Journal*, 13 (Suppl 1), S56–61, 2004.
- SANDERS JO, MURRAY J, GROSS L. Non-Arthroplasty Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22 (4), 256–60, 2014.
- SA-NGASOONGSONG P, WONGSAK S, CHANPLAKORN P, WORATANARAT P, WECHMONGKOLGORN S, WIBULPOLPRASERT B, MULPRUEK P, KAWINWONGGOWIT V. Efficacy of Low-Dose Intra-Articular Tranexamic Acid in Total Knee Replacement; a Prospective Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14 (1), 340, 2013.
- SAUNDERS KC, LOUIS DL, WEINGARDEN SI, WAYLONIS GW. Effect of Tourniquet Time on Postoperative Quadriceps Function. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 143, 194–99, 1979.
- SCHENKER ML, MAUCK RL, AHN J, MEHTA S. Pathogenesis and Prevention of Posttraumatic Osteoarthritis After Intra-Articular Fracture. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22 (1), 20–28, 2014.

- SCULCO TP, LOMBARDI P, MIRIC A. The Knee Joint in Rheumatoid Arthritis. *Comprehensive Therapy*, 26 (2), 127–33, 2000.
- SEGAL JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution: A Meta-analysis. *Transfusion*, 44 (5), 632–44, 2004.
- SEHAT KR, EVANS RL, NEWMAN JH. How Much Blood Is Really Lost in Total Knee Arthroplasty?. Correct Blood Loss Management Should Take Hidden Loss into Account. *The Knee*, 7 (3), 151–55, 2000.
- SEHAT KR, EVANS RL, NEWMAN JH. Hidden Blood Loss Following Hip and Knee Arthroplasty. Correct Management of Blood Loss Should Take Hidden Loss into Account. *The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume* 86 (4), 561–65, 2004.
- 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 Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 21 (8), 1869–74, 2013.
- SEPAH YJ, UMER M, AHMAD T, NASIM F, CHAUDHRY MU, UMAR M. Use of Tranexamic Acid Is a Cost Effective Method in Preventing Blood Loss during and after Total Knee Replacement. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 6 (1), 22, 2011.
- SERRANO - TRENAS JA, UGALDE PF, CABELLO LM, CHOFLES LC, LÁZARO PS, BENÍTEZ PC. Role of Perioperative Intravenous Iron Therapy in Elderly Hip Fracture Patients: A Single-center Randomized Controlled Trial. *Transfusion*, 51 (1), 97–104, 2011.
- SHANDER A, RIJHWANI TS. Acute Normovolemic Hemodilution. *Transfusion*, 44 (S2), 26S – 34S, 2004.
- SILVERWOOD V, BLAGOJEVIC-BUCKNALL M, JINKS C, JORDAN JL, PROTHEROE J, JORDAN KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(4), 507-15, 2015.
- SINCLAIR KC, CLARKE HD, NOBLE BN. Blood Management in Total Knee Arthroplasty: A Comparison of Techniques. *Orthopedics* 32 (1), 19, 2009.
- SKOVGAARD C, HOLM B, TROELSEN A, LUNN TH, GAARN-LARSEN L, KEHLET H, HUSTED H. No Effect of Fibrin Sealant on Drain Output or Functional Recovery Following Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Acta Orthopaedica*, 84 (2), 153–58, 2013.
- SMITH TO, HING CB. Is a Tourniquet Beneficial in Total Knee Replacement Surgery? A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Knee*, 17 (2), 141–47, 2010.
- SONI A, SAINI R, GULATI A, PAUL R, BHATTY S, RAJOLI SR. Comparison Between Intravenous and Intra-Articular Regimens of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss During Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (8), 1525–27, 2014.

- SO-OSMAN C, NELISSEN R, SLAA RT, COENE L, BRAND R, BRAND A. A Randomized Comparison of Transfusion Triggers in Elective Orthopaedic Surgery Using Leucocyte-depleted Red Blood Cells. *Vox Sanguinis*, 98 (1), 56–64, 2010.
- SPAHN DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Anesthesiology*, 113 (2), 482–95, 2010.
- STOWELL CP, CHANDLER H, JOVÉ M, GUILFOYLE M, WACHOLTZ MC. An Open-Label, Randomized Study to Compare the Safety and Efficacy of Perioperative Epoetin Alfa with Preoperative Autologous Blood Donation in Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*, 22 (1 Suppl), s105–12, 1999.
- STRAMER SL. Current Risks of Transfusion-Transmitted Agents: A Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131 (5), 702–7, 2007.
- STULBERG BN, ZADZILKA JD. Blood Management Issues Using Blood Management Strategies. *The Journal of Arthroplasty*, 22 (4 Suppl 1), 95–98, 2007.
- SUAREZ JC, SLOTKIN EM, ALVAREZ AM, SZUBSKI CR, BARSOUM WK, PATEL PD. Prospective, Randomized Trial to Evaluate Efficacy of a Thrombin-Based Hemostatic Agent in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 29 (10):,1950–55, 2014.
- SUPERIO-CABUSLAY E, WARD MM, LORIG KR. Patient Education Interventions in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analytic Comparison with Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Treatment” *Arthritis Care and Research: The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, 9 (4), 292–301, 1996.
- TAI TW, LIN CJ, JOU IM, CHANG CW, LAI KA, YANG CY. Tourniquet Use in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 19 (7), 1121–30, 2011.
- TAI TW, CHANG CW, LAI KA, LIN CJ, YANG CY. Effects of Tourniquet Use on Blood Loss and Soft-Tissue Damage in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 94 (24), 2209–15, 2012.
- TANAKA N, SAKAHASHI H, SATO E, HIROSE K, ISHIMA T, ISHII S. Timing of the Administration of Tranexamic Acid for Maximum Reduction in Blood Loss in Arthroplasty of the Knee. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 83-B (5), 702–5, 2001.
- TETRO AM, RUDAN JF. The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Canadian Journal of Surgery*, 44 (1), 33–38, 2001.
- THE SANGUIS STUDY GROUP. Use of Blood Products for Elective Surgery in 43 European Hospitals. *Transfusion Medicine (Oxford, England)*, 4 (4): 251–68, 1994.
- THORPE CM, MURPHY WG, LOGAN M. Use of Aprotinin in Knee Replacement Surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 73 (3), 408–10, 1994.

- THURER RL, LYTLE BW, COSGROVE DM, LOOP FD. Autotransfusion Following Cardiac Operations: A Randomized, Prospective Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 27 (6), 500–507, 1979.
- TOWHEED TE, MAXWELL L, ANASTASSIADES TP, SHEA B, HOUPPT J, ROBINSON V, HOCHBERG MC, WELLS G. Glucosamine Therapy for Treating Osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 2, CD002946, 2005.
- VAN BAAR ME, DEKKER J, OOSTENDORP RA, BIJL D, VOORN TB, LEMMENS JA, BIJLSMA JW. The Effectiveness of Exercise Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Rheumatology*, 25 (12), 2432–39, 1998.
- VAN BAAR ME, ASSENDELFT WJ, DEKKER J, OOSTENDORP RA, BIJLSMA JW. Effectiveness of Exercise Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Arthritis and Rheumatism*, 42 (7), 1361–69, 1999.
- VANDEBUSSCHE E, DURANTHON LD, COUTURIER M, PIDHORZ L, AUGEREAU B. The Effect of Tourniquet Use in Total Knee Arthroplasty. *International Orthopaedics*, 26 (5), 306–9, 2002.
- VANGSNESS JR., THOMAS C, SPIKER W, ERICKSON J. A Review of Evidence-Based Medicine for Glucosamine and Chondroitin Sulfate Use in Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 25 (1), 86–94, 2009.
- VEIEN M, SØRENSEN JV, MADSEN F, JUELGAARD P. Tranexamic Acid given Intraoperatively Reduces Blood Loss after Total Knee Replacement: A Randomized, Controlled Study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46 (10), 1206–11, 2002.
- WAKANKAR HM, NICHOLL JE, KOKA R, D'ARCY JC. The Tourniquet in Total Knee Arthroplasty a prospective, randomised study. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 81-B (1), 30–33, 1999.
- WANG, C, HAN Z, ZHANG T, MA JX, JIANG X, WANG Y, MA XL. The Efficacy of a Thrombin-Based Hemostatic Agent in Primary Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9 (1), 90, 2014.
- WANG GJ, HUNGERFORD DS, SAVORY CG, ROSENBERG AG, MONT MA, BURKS SG, MAYERS SL, SPOTNITZ WD. Use of Fibrin Sealant to Reduce Bloody Drainage and Hemoglobin Loss After Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 83 (10), 1503–5, 2001.
- WANG GJ, GOLDTHWAITE CA, BURKS SG, SPOTNITZ WD, ORTHOPAEDIC RESEARCH GROUP. Experience Improves Successful Use of Fibrin Sealant in Total Knee Arthroplasty: Implications for Surgical Education. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 13 (5), 389–97, 2003.

- WANG H, SHEN B, ZENG Y. Comparison of Topical versus Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled and Prospective Cohort Trials. *The Knee*, 21(6), 987-93, 2014.
- WANG H, SHAN L, ZENG H, SUN M, HUA Y, CAI Z. Is Fibrin Sealant Effective and Safe in Total Knee Arthroplasty? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9 (1), 36, 2014.
- WATTERSON JR, ESDAILE JM. Viscosupplementation: Therapeutic Mechanisms and Clinical Potential in Osteoarthritis of the Knee. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 8 (5), 277-84, 2000.
- WEEDEN SH, SCHMIDT RH, ISABELL G. Hemostatic efficacy of a bipolar sealing device in minimally invasive total knee arthroplasty. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 91-B (SUPP I), 45-45, 2009.
- WEISKOPF RB, VIELE MK, FEINER J. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*, 279 (3), 217-21, 1998.
- WILSON DR, MCWALTER EJ, JOHNSTON JD. The Measurement of Joint Mechanics and Their Role in Osteoarthritis Genesis and Progression. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Update on Osteoarthritis, 39 (1), 21-44, 2013.
- WOOLSON ST, WALL WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: A randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *The Journal of Arthroplasty*, 18 (3), 243-49, 2003.
- WU Q, 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. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 1-17, 2014.
- YANG ZG, CHEN WP, WU LD. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 94 (13), 1153-59, 2012.
- ZACHARIAS A, GREEN RA, SEMCIW AI, KINGSLEY MIC, PIZZARI T. Efficacy of rehabilitation programs for improving muscle strength in people with hip or knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22 (11), 1752-73, 2014.
- ZAHAVI J, WESTWICK J, AL-HASANI SFA, DUBIEL M, PRICE AJ, SCULLY MF, HONEY AC, KAKKAR VV. Enhanced in-vivo platelet release reaction, increased thromboxane synthesis, and decreased prostacyclin release after tourniquet ischaemia. *The Lancet*, Originally published as Volume 2, Issue 8196, 316 (8196), 663-67, 1980.

- ZAHID SA, DAVIES AP. Closed suction drains, reinfusion drains or no drains in primary total knee replacement? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 94 (5), 347–50, 2012.
- ZAN PF, YANG Y, FU D, YU X, LI GD. Releasing of Tourniquet Before Wound Closure or Not in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Arthroplasty*, 30 (1), 31-7, 2015.
- ZHANG FJ, XIAO Y, LIU YB, TIAN X, GAO ZG. Clinical Effects of Applying a Tourniquet in Total Knee Arthroplasty on Blood Loss. *Chinese Medical Journal*, 123 (21), 3030–33, 2010.
- ZHANG W, MOSKOWITZ RW, NUKI G, ABRAMSON S, ALTMAN RD, ARDEN N, BIERMAZEINSTRAS. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15 (9), 981–1000, 2007.
- ZHANG W, MOSKOWITZ RW, NUKI G, ABRAMSON S, ALTMAN RD, ARDEN N, BIERMAZEINSTRAS. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines.” *Osteoarthritis and Cartilage*, 16 (2), 137–62, 2008.
- ZHANG W, MOSKOWITZ RW, NUKI G, ABRAMSON S, ALTMAN RD, ARDEN N, BIERMAZEINSTRAS. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18 (4), 476–99, 2010.
- ZHANG W, LI N, CHEN S, TAN Y, AL-AIDAROS M, CHEN L. The Effects of a Tourniquet Used in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9 (1), 13, 2014.
- ZHANG Y, FU X, LIU WX, LI YM, MA XL, LI ZJ. Safety and Efficacy of Intra-Articular Injection of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*, 37 (9), e775–82, 2014.
- ZOHAR E, FREDMAN B, ELLIS MH, LUBAN I, STERN A, JEDEIKIN R. A Comparative Study of the Postoperative Allogeneic Blood-Sparing Effect of Tranexamic Acid versus Acute Normovolemic Hemodilution after Total Knee Replacement. *Anesthesia and Analgesia*, 89 (6), 1382–87, 1999.
- ZOHAR E, FREDMAN B, ELLIS MH, IFRACH N, STERN A, JEDEIKIN R. A Comparative Study of the Postoperative Allogeneic blood-sparing Effects of Tranexamic Acid and of Desmopressin after Total Knee Replacement. *Transfusion*, 41 (10), 1285–89, 2001.
- ZOHAR E, ELLIS MH, IFRACH N, STERN A, SAPIR O, FREDMAN B. The Postoperative Blood-Sparing Efficacy of Oral versus Intravenous Tranexamic Acid after Total Knee Replacement. *Anesthesia and Analgesia*, 99 (6), 1679–83, 2004.

ANEXO A – PARECER DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATO - ORTOPEDIA /
INTO / SAS/ MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES PREDITIVOS DE HEMOTRANSFUSÃO NA ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO

Pesquisador: Diego Perez da Motta

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18466013.4.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatismo - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 407.699

Data da Relatoria: 11/09/2013

Apresentação do Projeto:

Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar a incidência da hemotransfusão nas cirurgias de artroplastia total de joelho

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

apresentados adequadamente

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 20.940-070

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATO - ORTOPEDIA /
INTO / SAS/ MS



Continuação do Parecer: 407.699

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 26 de Setembro de 2013

Assinador por:
Marisa Peter Silva
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão CEP: 20.940-070
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Página 02 de 02

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº196, do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/96)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **FATORES PREDITIVOS DE HEMOTRANSFUSÃO NA ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO.**

Você foi selecionado de forma aleatória e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Os objetivos deste estudo são identificar fatores clínicos e intra-operatórios que possam ser relacionados a predisposição quanto a necessidade de transfusão sanguínea durante a realização de artroplastia total de joelho.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em fornecer amostras sanguíneas para análise laboratorial.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos relacionados a artroplastia total do joelho (esclarecidos previamente por médico assistente).

Não há benefício direto para o participante deste estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Nome

Assinatura do voluntário

Alan de Paula Mozella

Pesquisador responsável

Avenida Brasil, 500 - Cep: 20940-070 - Rio de Janeiro – RJ

Endereço do pesquisador responsável

Telefone (21) 2134-5000