

Ministério da Saúde
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**Estudo Prospectivo Sobre o Impacto do Uso do Selante de Fibrina Humano
Evicel® em Pacientes com Osteoartrite Submetidos à Artroplastia Total do
Joelho**

DOUGLAS MELLO PAVÃO

Rio de Janeiro - RJ
2017

**Estudo Prospectivo Sobre o Impacto do Uso do Selante de Fibrina Humano
Evicel® em Pacientes com Osteoartrite Submetidos à Artroplastia Total do
Joelho**

DOUGLAS MELLO PAVÃO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientadores: Prof. Dr. João Mauricio Barreto
Prof. Dr. Eduardo Branco de Sousa

.

Rio de Janeiro - RJ
2017

**Estudo Prospectivo Sobre o Impacto do Uso do Selante de Fibrina Humano Evicel®
em Pacientes com Osteoartrite Submetidos à Artroplastia Total do Joelho**

DOUGLAS MELLO PAVÃO

Orientadores: Prof. Dr. João Mauricio Barreto

Prof. Dr. Eduardo Branco de Sousa

Dissertação de Mestrado submetida ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovada por:

Dr. Alfredo Marques Villardi (INTO) – Membro Titular

Dra. Ana Carolina Leal de Oliveira (INTO) – Membro Titular

Dr. Fabio de Souza (INTO) – Membro Titular

Dra. Daniele Cabral Bonfim (INTO) - Suplente

Dr. Diego Pinheiro Aguiar (INTO) - Revisor

Rio de Janeiro - RJ
2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda à equipe de staffs, residentes e estagiários do grupo de cirurgia do joelho do INTO que auxiliaram a execução deste projeto, em especial meus orientadores, os Professores João Mauricio Barreto e Eduardo Branco de Sousa.

RESUMO

PAVÃO, Douglas. ***Estudo Prospectivo Sobre o Impacto do Uso do Selante de Fibrina Humano Evicel® em Pacientes com Osteoartrite Submetidos à Artroplastia Total do Joelho*** Rio de Janeiro, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde.

A artroplastia total de joelho (ATJ) está associada a sangramento per operatório significativo, que é causa potencial de complicações. Por isso, medidas que possam minimizá-lo devem ser constantemente investigadas. Os agentes hemostáticos, tipo selantes de fibrina humano, têm se mostrado como alternativas para alcançar este objetivo, porém alguns componentes de suas formulações como o ácido tranexâmico e a aprotinina têm se associado a complicações alérgicas e irritativas ao sistema nervoso central, surgindo então um selante de fibrina humano livre de tais substâncias. O objetivo desse estudo foi avaliar os resultados do uso tópico intraoperatório do selante de fibrina humano Evicel® em pacientes com osteoartrite submetidos à ATJ, buscando diferenças entre os grupos em relação à perda sanguínea, necessidade transfusional, tempo de internação hospitalar, amplitude de movimento, percepção de dor e incidência de complicações de cicatrização de feridas, infecciosas e tromboembólicas. Foram analisados prospectivamente um grupo de intervenção com 32 pacientes e um grupo controle com 31 pacientes, com osteoartrite sintomática dos joelhos, submetidos à ATJ. Os resultados foram semelhantes entre os grupos, em relação à perda sanguínea visível no dreno em 24h (Controle 276,5 mL $\pm$ 46,24 vs. Evicel 365,9 mL $\pm$ 45,73), à perda sanguínea total em 24h (Controle 930 mL $\pm$ 78 vs. Evicel 890 mL $\pm$ 67) e em 60h de pós-operatório (Controle 1250 mL $\pm$ 120 vs. Evicel 1190 mL $\pm$ 96;), à necessidade de hemotransfusão (ocorreu em apenas um controle), ao tempo de permanência hospitalar (Controle 5,61 $\pm$ 0,50 n=31 vs. Evicel 4,81 $\pm$ 0,36), dor pós-operatória e amplitude de movimento. O uso do agente selante de fibrina não se relacionou à ocorrência de complicações da cicatrização de ferida, infecção ou à trombose venosa profunda. Concluímos que o agente hemostático de fibrina humana não foi eficaz em reduzir o volume de sangramento e a necessidade de hemotransfusão ou interferir sobre o tempo de internação hospitalar, percepção de dor e amplitude de movimento. Seu uso não se relacionou a nenhuma complicação

Palavras-chave: Artroplastia total de joelho, Osteoartrite, Perda sanguínea; Selante de fibrina;

ABSTRACT

PAVÃO Douglas. Prospective Study on the Impact of Using Evicel® Human Fibrin Sealant in Patients with Osteoarthritis that Underwent Total Knee Arthroplasty. Rio de Janeiro, 2017 Master Thesis. (Master Degree in Sciences Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health.

Total knee arthroplasty is associated with significant per operative bleeding, which is a potential cause of complications. So, measures that may minimize it should be constantly investigated. Hemostatic agents, such as human fibrin sealants, have been shown as alternatives to achieve this goal, but some components of their formulations (tranexamic acid and aprotinin), have been associated with complications like allergy and irritative central nervous system reactions, and a fibrin sealant has emerged, free of these substances. The goal of this study was to evaluate the results of the intraoperative topical use of the Evicel® human fibrin sealant in total knee arthroplasties, looking for differences between groups in relation to blood loss, transfusional need, length of hospital stay, range of motion, pain perception and incidence of complications. We analyzed prospectively an intervention group with 32 patients and a control group with 31 patients with symptomatic knee osteoarthritis who underwent arthroplasty. The results were similar between the groups, in relation to the visible blood loss in the drain in 24h (Control 276.5 mL $\pm$ 46.24 vs. Evicel 365.9 mL $\pm$ 45.73), the total blood loss in 24h (Control 930 mL $\pm$ 78 vs. Evicel 890 mL $\pm$ 67) and in the postoperative 60h (Control 1250 mL $\pm$ 120 vs. Evicel 1190 mL $\pm$ 96), the need for blood transfusion (occurred in only one control), the length of hospital stay (Control 5.61 $\pm$ 0.50 n=31 vs. Evicel 4.81 $\pm$ 0.36), postoperative pain and range of motion. Its use was not related to the occurrence of wound healing complications, infection or to deep venous thrombosis. We conclude that the new hemostatic agent of human fibrin was not effective in reducing bleeding volume and the need for blood transfusion or interfering with hospital length of stay, pain perception and range of motion. Its use was not related to any complications.

Keywords: Blood loss, Fibrin sealant, Osteoarthritis, Total knee arthroplasty

SUMÁRIO

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
1 INTRODUÇÃO	
1.1 A osteoartrite	13
1.1.1 Visão Geral	13
1.1.2 Classificação radiológica	14
1.2 O Tratamento cirúrgico da osteoartrite avançada de joelho	16
1.2.1 A Artroplastia Total de Joelho	16
1.2.2 Aspectos epidemiológicos da ATJ	16
1.3 A perda sanguínea na artroplastia total do joelho	17
1.4 Estratégias de prevenção e manejo de sangramento	19
1.5 A hemostasia sanguínea	21
1.6 O uso de agentes hemostáticos no controle da perda sanguínea	23
1.7 O Novo Agente Hemostático de Fibrina Humano	26
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo Geral	29
3.2 Objetivos Específicos	29
4 PACIENTES E MÉTODOS	30
4.1 Pacientes	30
4.1.1 Critérios de inclusão	31
4.1.2 Critérios de exclusão	31
4.2 Intervenção	32
4.3 Análise de resultados	34
4.3.1 Avaliação da volemia e da perda sanguínea	34
4.3.2 Avaliação da necessidade de hemotransusão	35
4.3.3 Avaliação do tempo de internação hospitalar	36
4.3.4 Avaliação da escala visual analógica da dor	36

	4.3.5 Avaliação da amplitude de movimento	36
	4.3.6 Avaliação da ocorrência de complicações	36
	4.4 Análise estatística	37
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÕES	50
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9	ANEXOS	
	9.1 Anexo 1: Instrumento de coleta de dados	64
	9.2 Anexo 2: Parecer Consubstânciado do CEP	65
	9.3 Anexo 3: Escala visual analógica de dor (EVA)	67
	9.4 Anexo 4: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a	Ativado
ADM	Amplitude de Movimento
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Acido Tranexâmico
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
C	<i>Celsius</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
cm²	Centímetro quadrado
dL	Decilitro
DPOA	Doação Pré-Operatória Autóloga
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala Visual Analógica
G	Grama
º	Grau
Hb	Hemoglobina
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
II	Dois
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Kilograma
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
K&L	<i>Kellgren And Lawrence</i>
KSS	<i>Knee Society Score</i>
L	Litro
LCR	Líquido Céfalo Raquidiano

mL	Mililitro
n	Número de Pacientes
OA	Osteoartrite
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society Internacional</i> (Sociedade Internacional de Pesquisas em Osteoartrite)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio (Razão de chances)</i>
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TVP	Trombose Venosa Profunda
UK	<i>United Kingdom</i> (Reino Unido)
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1: Classificação radiográfica de Kellgren & Lawrence para OA	15
Figura 2: Classificação da evolução da Osteoartrite por Ahlback	15
Figura 3: Representação dos cortes ósseos na artroplastia do joelho	18
Figura 4: Visão intraoperatória de partes moles dissecadas após implantação da ATJ com áreas cruentas sujeitas a sangramento	18
Figura 5: Esquema da cascata de coagulação desde a lesão vascular até a formação do coágulo	22
Figura 6: Ilustração de uma rede de fibrina em formação	23
Figura 7: Aplicador do selante de fibrina humano acoplado aos 2 frascos contendo a medicação	27
Figura 8: Perda sanguínea aferida no dreno após 24h	40
Figura 9: Redução dos níveis médios de hemoglobina ao longo do tempo.	41
Figura 10: Perda de Hb em 24h	41
Figura 11: Perda de Hb em 60h	42
Figura 12: Perda sanguínea em 24h	42
Figura 13: Perda sanguínea em 60h	43
Figura 14: Tempo de internação	43
Figura 15: EVA dos pacientes avaliados ao longo do tempo	44
Figura 16: ADM média dos pacientes avaliados ao longo do tempo	45

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Comparativo de gênero, idade, peso, altura, IMC e volemia entre os grupos	39
Tabela 2: Evolução dos níveis de hemoglobina ao longo do tempo em ambos os grupos	40
Tabela 3: EVA ao longo do tempo em ambos os grupos	44
Tabela 4: Amplitude de movimento ao longo do tempo	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Osteoartrite

1.1.1 Visão Geral

A osteoartrite (OA) é uma doença articular que pode se manifestar com gravidade variada, sendo uma das principais causas de morbidade no mundo, cursando com dor, limitação funcional e redução da qualidade de vida (Bedson et al., 2005). É uma doença comum, debilitante, que está associada a um grande impacto econômico e social, além das sequelas físicas e psicológicas que muitas vezes se manifestam no indivíduo afetado (Litwic et al., 2013).

A prevalência da OA é muito grande em todo o mundo, principalmente se considerarmos os indivíduos oligossintomáticos, sendo que a doença na forma de dor debilitante atinge cerca de 35% dos adultos com mais de 60 anos (Zhou et al., 2014).

As estatísticas mundiais indicam que a OA atinge 26,9 milhões de adultos nos EUA e 4,5 milhões de canadenses (Huebner et al., 2013). No Brasil acredita-se que, em 2050, 18% da população com idade acima de 65 anos será acometida, segundo estimava do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2008).

A OA idiopática é definida pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como a insuficiência de cartilagem, que acomete principalmente as grandes articulações, causando dor e limitação funcional, em decorrência do desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo elementar do tecido cartilaginoso (Coimbra et al., 2004).

De forma semelhante, a OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) definiu em 2011 a OA como uma doença progressiva das articulações sinoviais, que ocorre em decorrência de alterações nos diversos tecidos articulares, culminando no colapso osteocartilaginoso (Lane et al., 2011).

Diversos fatores de risco já foram identificados, sendo que o envelhecimento e o alto índice de massa corporal são fatores de risco independentes para o desenvolvimento da doença (Driban et al., 2016).

O sexo feminino, a obesidade e a hipotrofia muscular também são fatores associados à OA sintomática (Lamentowski, Zelicof, 2008), assim como o agachamento frequente e prolongado, principalmente entre os mais idosos (Zhang et al., 2004). O real papel de um processo inflamatório sistêmico e também de um desequilíbrio no metabolismo da glicose na fisiopatologia da doença ainda estão em investigação (Yoshimura et al., 2012).

O mau alinhamento dos membros inferiores também é apontado como um fator de risco independente para a progressão da OA radiográfica do joelho (Tanamas et al, 2009).

Lesões traumáticas na articulação dos joelhos também podem predispor ao desenvolvimento de OA, pelo dano direto a cartilagem ou secundariamente pela perda funcional de estruturas lesionadas, como ligamentos ou meniscos, que acabam gerando uma sobrecarga no tecido cartilaginoso (Blagojevic et al., 2010; Johnson et al., 2014).

1.1.2 Classificação Radiológica

A classificação radiográfica de Kellgren e Lawrence (K & L) é comumente utilizada em estudos científicos envolvendo OA, apesar de não ser a mais usada na prática clínica do ortopedista (observação pessoal). Nessa classificação, a gravidade varia de 0 a 4 e está relacionada com o aparecimento sequencial de osteófitos, perda de espaço articular, presença de esclerose e de cistos (Kellgren & Lawrence., 1963).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) adotou esses critérios como padrão para estudos epidemiológicos sobre OA, conforme descrito abaixo e ilustrado na **Figura 1:**

Grau 0 (Normal): Não existem alterações radiográficas de OA;

Grau 1 (OA Duvidosa): Estreitamento do espaço articular duvidoso e possível formação osteofítica;

Grau 2 (OA Mínima): formação de osteófitos em definitivo e discreto estreitamento do espaço articular no RX anteroposterior com carga;

Grau 3 (OA Moderada): redução moderada do espaço articular;

Grau 4 (OA Grave): esclerose subcondral e total desaparecimento do espaço articular.



Figura 1. Classificação radiográfica de Kellgren & Lawrence para OA. Imagem ilustrativa dos achados radiográficos conforme sua evolução de gravidade de 1 a 4 segundo K e L. (Cooper C et al, 1996)

A classificação descrita por Ahlback em 1968, posteriormente modificada por Keyes e Goodfellow em 1992, também classifica radiologicamente a OA do joelho e tem um índice de piora crescente na análise radiográfica. No grau 1 há uma redução do espaço articular medial; o grau 2 evolui para obliteração deste espaço; no grau 3 há um desgaste tibial aumentando até 5 mm; no grau 4 há um aumento desse desgaste até 10 mm acometendo ainda a margem posterior da tibia e no grau 5 ocorre uma subluxação femuro-tibial (Ahlback *et al.*, 1968; Keyes *et al.*, 1992) (Figura 2).

A

GRAUS	RADIOGRAFIA AP	RADIOGRAFIA PERFIL
1	Redução do Espaço Articular (Espaço < 3mm)	-
2	Obliteração do Espaço Articular	-
3	Contato Ósseo Mínimo (<5mm)	Região Posterior Normal
4	Contato Ósseo Moderado (5-10mm)	Osteófitos Posteriores
5	Contato Ósseo Grave (Espaço > 10 mm)	Subluxação Anterior Da Tibia (Espaço > 10 mm)

B C D E F

Figura 2. Classificação da evolução da Osteoartrite por Ahlback. Tabela de classificação de osteoartrite segundo Ahlback com as modificações morfológicas vistas nas imagens de radiografia

(A). Radiografias ilustrativas da classificação de Ahlback, Grau 1 (B), Grau 2 (C), Grau 3 (D), Grau 4 (E), Grau 5 (F). Modificado de Ahlback, 1968; Keyes, 1992). Fotos Fonte: Phelippe Valente Maia – Acervo Pessoal.

1.2 O Tratamento cirúrgico da osteoartrite avançada de joelhos

1.2.1 A Artroplastia Total de Joelho

A artroplastia total do joelho (ATJ) é uma das opções de tratamento nos casos de OA avançada, com resultados muito satisfatórios, em torno de 85% de bons resultados, e com taxas de falha ao longo do tempo muito baixas, em torno de 1% ao ano. Apesar de ser uma forma eficaz de tratamento, sua aplicação pode estar relacionada a diversas complicações, como infecção, trombose e hemorragia (Weinstein et al., 2013).

Há vários materiais cirúrgicos disponíveis no mercado para a realização da cirurgia, uma vez que consideramos características particulares do paciente em relação ao tamanho do implante e estabilidade ligamentar do joelho, e cada uma delas tem seus próprios prós e contras, indicações e contraindicações (Spencer et al., 2009) Mais especificamente, alguns detalhes técnicos, relativos ao procedimento cirúrgico e à reabilitação após ATJ, portanto permanecem sendo constantemente investigados (Nikolaou et al., 2014).

A ATJ é realizada na maioria dos casos sob isquemia do membro inferior com manguito pneumático, o qual é desinsuflado após o término do procedimento cirúrgico. Ainda assim o procedimento é frequentemente acompanhado de um sangramento per operatório volumoso, com repercussões hemodinâmicas sistêmicas, motivo pelo qual métodos de controle do sangramento na ATJ são fonte de pesquisa até hoje (Yang et al., 2015).

1.2.2 Aspectos epidemiológicos da ATJ

Weinstein et al. (2013) desenvolveram um estudo tentando estimar a prevalência da ATJ nos Estados Unidos da América e observaram que entre os adultos idosos a ATJ se mostrou mais prevalente que a artrite reumatoide e quase tão prevalente quanto a insuficiência cardíaca congestiva (Weinstein et al., 2013)

Tendo em vista que a utilização da ATJ nos EUA quase duplicou de 1999 a 2008, Losina et al. (2012) investigaram algumas das possíveis causas para explicar este fenômeno. Inicialmente tentaram atribuir este acréscimo ao aumento da população geral e da população de indivíduos obesos. Apesar de uma correlação positiva, notaram um incremento no número de cirurgias principalmente na população de indivíduos mais jovens, que pode ser explicado pela elevação no número de lesões traumáticas e também na ampliação das indicações do procedimento.

Na verdade, tem sido demonstrado que a ATJ é um dos procedimentos cirúrgicos mais gratificantes tanto para pacientes quanto para os cirurgiões. No entanto, ainda há uma percentagem de pacientes que permanece insatisfeita com seu desfecho clínico. Como resultado, há um esforço cada vez maior em pesquisa e desenvolvimento no campo da artroplastia do joelho com o objetivo de melhorar a segurança do paciente, bem como os resultados do procedimento (Nikolaou et al, 2014).

1.3 A perda sanguínea na artroplastia total do joelho

As cirurgias ortopédicas, em especial as ATJ se associam à grande perda sanguínea (Surgenor et al, 1991). Nas cirurgias de ATJ, embora o uso de isquemia reduza a perda sanguínea intraoperatória, as perdas no pós-operatório em geral são subestimadas (Surgenor et al., 1991; Sehat et al., 2000; Lotke et al.,1991; Maheshwari et al., 2014; Randelli et al., 2014).

São fontes de sangramento visíveis as superfícies ósseas após os cortes ósseos para implantação dos componentes da prótese e os tecidos moles incisados para o acesso cirúrgico e liberação ligamentar. As áreas sujeitas a sangramento podem ser vistas nas **figuras 3 e 4**.

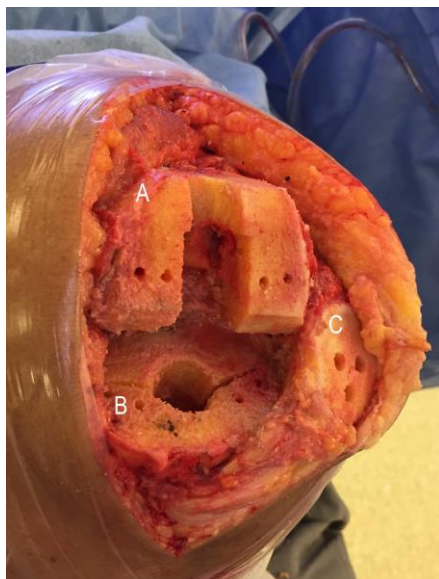


Figura 3: Representação dos cortes ósseos na artroplastia do joelho. Áreas sujeitas a sangramento (A) Extremidade distal do fêmur após os cortes ósseos; (B) Extremidade proximal da tíbia após cortes ósseos; (C) patela após ressecção da superfície articular (Fotos: Douglas Mello Pavão. Acervo pessoal)

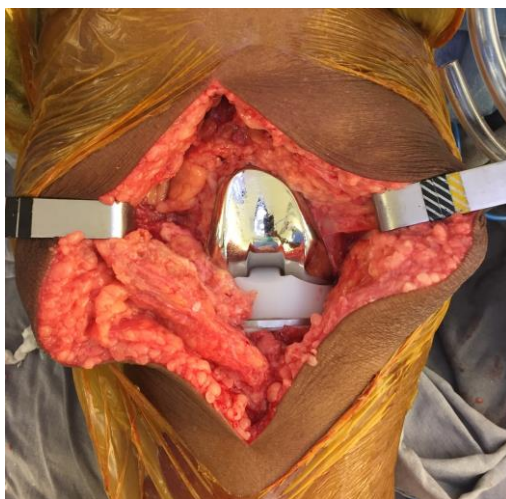


Figura 4: Visão intraoperatória de partes moles dissecadas após implantação da ATJ com áreas cruentas sujeitas a sangramento. (Fotos: Douglas Mello Pavão. Acervo pessoal)

Além das perdas intraoperatórias visíveis, as perdas ocultas podem ultrapassar 700 mL, devido à formação de hematoma e ao sangramento nos tecidos e na articulação. Considerando-se o sangramento oculto, a perda total nas ATJ pode corresponder ao dobro da perda medida no dreno aspirativo (Sehat et al., 2004; Good et al., 2003).

O volume de sangue perdido, calculado com base na redução dos níveis de hemoglobina, frequentemente atinge a faixa de 900-2000 mL (Li et al., 2016; Gao et al., 2016). A necessidade de transfusão de hemocomponentes é altamente variável (Maheshwari et al, 2014) e ocorre em 10% a até 58% dos pacientes em algumas séries (Berman et al., 1988; Cushner et al., 1991; Bierbaum et al.,1999; Randelli et al, 2014).

Em virtude da preocupação constante com os riscos de reações adversas às transfusões de sangue alogênico e a possibilidade de transmissão de doenças virais de 1 em cada 67 mil unidades de hemocomponentes transfundidos (Stramer et al., 2007; Randelli et al., 2014), os métodos de conservação de sangue e controle das perdas nos procedimentos ortopédicos estão sendo cada vez mais investigados e aperfeiçoados (Messmer et al., 1975; Randelli et al., 2014; Maheshwari et al., 2014). Outras complicações, tais como, elevação do risco de infecção em sítio cirúrgico (Carson et al., 1996) e aumento do tempo de internação hospitalar (Flynn et al, 1982; Maheshwari et al., 2014) são também verificadas em receptores de hemocomponentes alogênicos. Além disso, o sangramento ao gerar hematoma, pode tensionar partes moles e isquemiá-lo o tecido, causando flictenas, deiscência de sutura e necrose cutânea. Perdas mais volumosas podem gerar distúrbios hemodinâmicos graves, inclusive choque hipovolêmico e arritmias cardíacas (Carson et al., 1996).

A redução do sangramento intra e pós-operatório nas ATJ reduz a morbidade, o tempo de internação e o número de transfusões. Além disso, o uso de agentes hemostáticos intra-operatórios facilita a administração precoce de anticoagulantes na profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) (Bierbaum et al,1999).

1.4 Estratégias de prevenção e manejo de sangramento

As estratégias de controle do sangramento devem ser individualizadas, com base nos fatores de risco específicos do paciente, incluindo o nível pré-operatório de hemoglobina (Hb), a dificuldade prevista do procedimento, a perda de sangue esperada e as comorbidades médicas associadas (Liu et al., 2016).

Objetivando determinar fatores pré-operatórios preditivos da necessidade de hemotransfusão pós-operatória, Salido et al.(2002), avaliaram retrospectivamente 603 artroplastias totais ou parciais de joelho e quadril, nas quais 117 pacientes

foram transfundidos. No estudo, o fator prognóstico mais importante foi o nível de hemoglobina pré-operatório. A transfusão sanguínea foi necessária em 69% dos pacientes com níveis inferiores a 130 g/L, correspondendo a um valor quinze vezes maior do que em pacientes com níveis superiores a 150g/L. Esse fato ressalta a importância da otimização dos níveis de hemoglobina pré-operatórios em pacientes anêmicos nestes tipos de cirurgias.

A administração de ferro e eritropoietina no pré-operatório é capaz de elevar os níveis de hemoglobina circulantes prevenindo a ocorrência de anemia peroperatória, ao estimular a formação e maturação de eritrócitos, reduzindo as necessidades de hemotransfusões (Tan, 2007). Entretanto, apesar de ser efetiva na elevação dos níveis de hemoglobina, o custo da eritropoietina é bastante elevado. Seu uso é preconizado em pacientes com maiores chances de receberem transfusão, como aqueles com níveis de hemoglobina inferiores a 13 g/dL, cirurgias de revisão ou bilaterais (Bezwada et al., 2003).

A transfusão autóloga pode ser uma solução para as baixas reservas dos bancos de sangue, além de evitar algumas das complicações relacionadas à transfusão de sangue alogênico (Tesic et al., 2014). Nessa modalidade, o sangue pode ser doado pelo menos três semanas antes da cirurgia, e armazenado, sendo reinfundido no momento da operação. Isto permite uma estimulação do sistema hematopoiético do indivíduo, melhorando sua capacidade de recuperação sanguínea pós-operatória, além de possibilitar a reposição imediata de parte das perdas operatórias com o sangue coletado previamente, com menos chance de reações imunológicas causadas por uma transfusão alogênica (Xu et al., 2009). Uma grande desvantagem de seu uso é a grande quantidade de sangue desperdiçado (Stulberg & Zadzilka, 2007).

Uma técnica cirúrgica eficiente com dissecação cuidadosa, manuseio cuidadoso de tecidos moles e uma boa hemostasia, com auxílio ou não de agentes hemostáticos, também ajudam a diminuir a perda sanguínea (Liu et al., 2016).

O uso de anestésicos compromete a capacidade de controle da temperatura corporal, que combinado às baixas temperaturas da sala de cirurgia, podem levar a ocorrência de hipotermia, o que poderia afetar a cascata de coagulação e na teoria aumentar as taxas de sangramento pós-operatório. Isto levou a Dan et al. (2015), estudarem prospectivamente 101 pacientes submetidos à ATJ primárias. Chegaram

à conclusão que a temperatura peroperatória do paciente entre 34,3° até 37,2° C não afetaram a perda sanguínea e a necessidade de hemotransfusão.

Outra alternativa de preservação sanguínea, é realizar uma coleta de determinada quantidade de sangue imediatamente antes do início da cirurgia e administrar o mesmo volume de cristalóide ou colóide em seguida, hemodiluindo o paciente. Desta forma o sangue perdido durante a cirurgia conterá uma menor concentração de hemoglobina. Logo após a cirurgia o sangue autólogo coletado no início poderá ser reinfundido. Este procedimento se denomina hemodiluição normovolêmica aguda (Huang & Zhou, 2012).

O sangue perdido durante ou após uma cirurgia também poderá ser reinfundido no paciente, desde que possa ser coletado por um dreno ou esteja em uma cavidade corporal. Primeiro este deverá passar por um dispositivo onde será feita uma anticoagulação, lavagem e filtração (Ashworth & Klein, 2010).

1.5 Hemostasia sanguínea

O processo de controle do sangramento ou hemostasia se inicia tão logo ocorra a lesão de um vaso sanguíneo. Os tecidos ao redor do vaso lesionado são expostos a diversas substâncias presentes no sangue extravasado (Owings et al., 2007).

As plaquetas são então ativadas para se aderirem à superfície do vaso lesado e umas as outras, formando um tampão temporário. Logo em seguida os chamados fatores da coagulação são também ativados, em cascata, até que a trombina seja convertida em fibrina e forme um coágulo estável junto com o tampão plaquetário (Owings et al., 2007).

A cascata de coagulação pode ocorrer por dois caminhos. Uma via intrínseca e outra extrínseca, e ambas podem ativar uma via comum, na qual o fator X é ativado (Davie & Kulman, 2006). Na via extrínseca, a liberação do fator tecidual ativa o fator VII plasmático, formando o complexo fator VII ativado/Fator tecidual, que é o responsável pela ativação do fator X. Já na via intrínseca, o fator XII é ativado pelo contato com cargas elétricas negativas presentes na superfície do vaso lesado. Este

ativa o fator XI que ativa o fator IX e este, na presença do fator VIII ativado e de íons cálcio, ativa o fator X. O fator X ativado irá então ativar a quebra da protrombina em trombina que promove a quebra do fibrinogênio em fibrina (Ferreira et al., 2010). A **figura 5** ilustra a ativação das vias extrínseca e intrínseca da coagulação.

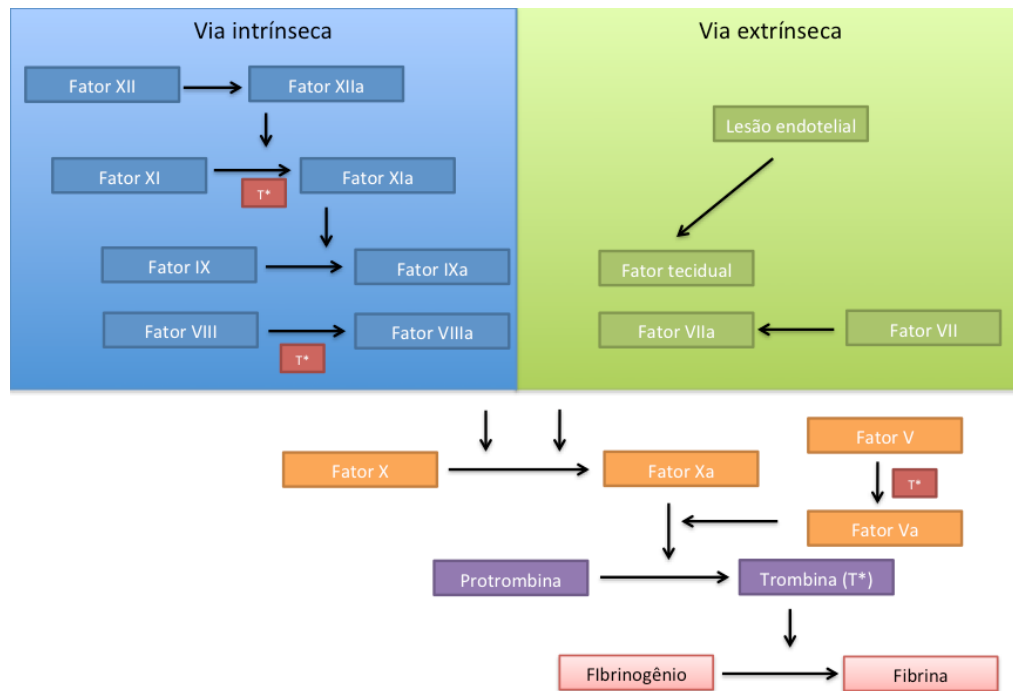


Figura 5: Esquema da cascata de coagulação desde a lesão vascular até a formação do coágulo. (Adaptado de Parekh et al., 2014)

O fibrinogênio (fator I) é uma glicoproteína de alto peso molecular que ocorre naturalmente no plasma em quantidades de 100 a 700mg / dL. Consiste em três pares de polipeptídios que formam 06 cadeias, ligadas covalentemente perto dos seus terminais N através de ligações dissulfeto (Mosesson et al., 1997).

A trombina, uma protease, cliva enzimaticamente a molécula de fibrinogênio. A liberação de fibrinopeptídios da molécula de fibrinogênio gera monômeros de fibrina. Estes monômeros solúveis agregam-se e polimerizam-se espontaneamente em segundos, numa disposição regular através de ligações não covalentes, formando cadeias de polímeros de fibrina insolúveis. Além da transformação de fibrinogênio em fibrina, a trombina também converte fator XIII (fator de estabilização de fibrina) em fator XIII ativado. Esta é uma transglutaminase altamente específica

que, na presença de cálcio, catalisa a formação de ligações covalentes entre os monômeros de fibrina e também múltiplas ligações cruzadas entre as cadeias de fibrina adjacentes, adicionando assim força tridimensional à malha de fibrina (Marx et al., 2002). A rede de fibrina em formação pode ser visualizada na **Figura 6**.

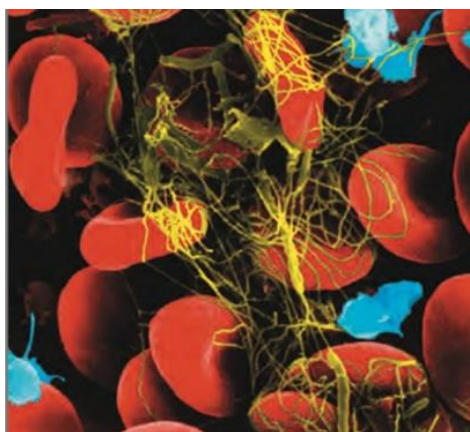


Figura 6: Ilustração de uma rede de fibrina em formação. (Fonte: EVICEL® Fibrin Sealant (Human) Product Monograph, Ethicon, Inc. Em amarelo, podemos ver a rede de fibrina em formação, em meio as hemácias em vermelho)

1.6 O uso de agentes hemostáticos no controle da perda sanguínea

Os agentes hemostáticos tópicos de fibrina replicam a fase final da cascata de coagulação que envolve a conversão de fibrinogênio em fibrina pela trombina e a formação de um coágulo de fibrina insolúvel. Portanto, os selantes de fibrina consistem de um componente fibrinogênio e de um componente trombina (Turner et al., 2002).

Os compostos a base de fibrina (colas, selantes ou adesivos, que resultam da mistura de fibrinogênio plasmático e trombina) são comercializados na Europa desde 1970 e amplamente utilizados com diversas finalidades (Bierbaum et al, 1999).

Estes compostos de trombina associados ou não ao fibrinogênio plasmático constituem, portanto, produtos terminais da cascata da coagulação, podendo ser utilizadas como agentes hemostáticos (Randelli et al, 2014). Ao contrário das colas e selantes sintéticos, tais compostos têm a vantagem de serem biocompatíveis e biodegradáveis. O coágulo formado durante a sua aplicação é reabsorvido num

período de dias a semanas como parte do processo biológico de reparo da ferida cirúrgica. Desta forma, sua aplicação não se associa a inflamação, formação de granulomas, necrose ou fibrose (Martinowitz et al, 1996).

O uso de fibrina para facilitar a hemostasia foi relatado pela primeira vez em 1909 por Bergel (Evans et al., 2006).

No entanto, devido à preocupação com o risco de transmissão de patógenos transmitidos pelo sangue, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a aceitação de selantes de fibrina como adjuvante à hemostasia e para outros usos cirúrgicos foi limitada nos EUA durante os anos 80 e início da década de 1990. Após o desenvolvimento de um processo de inativação de vírus que destruiu a maioria dos vírus envelopados, incluindo HIV, hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), os selantes de fibrina derivados de sangue foram aprovados para comercialização pela primeira vez nos EUA em 1998 e têm sido utilizados em uma variedade de condições clínicas desde então (Hattori et al., 2000; Eleftheriadis et al., 2002; Tanaka et al., 2002).

Apesar da utilização terapêutica de proteínas plasmáticas com o objetivo de reduzir sangramentos cirúrgicos datar do início do século passado, apenas recentemente teve seu uso ampliado para cirurgias ortopédicas e os seus efeitos na cirurgia de joelho permanecem incertos. Alguns estudos têm indicado que seu uso reduz significativamente a perda sanguínea e, por conseguinte, a necessidade de hemotransfusão. Por outro lado, outros estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, além de ressaltarem o seu alto custo como um fator limitador ao seu uso rotineiro (Yang et al., 2015).

Levy et al. (1999), em um estudo prospectivo e randomizado com 58 pacientes submetidos a ATJ, comparou dois grupos, um grupo intervenção, no qual foi feita a aplicação tópica do selante de fibrina Quixil®, e um outro grupo controle, no qual não houve nenhuma intervenção adicional. O estudo evidenciou resultados significativos de menor perda sanguínea visível no dreno, menor redução nos níveis de hemoglobina e menor necessidade de hemotransfusão no grupo de intervenção.

Wang et al. (2001) também relataram bons resultados com o uso tópico do Quixil® em ATJ, que reduziu o sangramento e minimizou a queda dos níveis de hemoglobina no pós-operatório. Os autores destacaram, ainda, que esta ação

também permitiu a adoção de medidas anticoagulantes mais agressivas na prevenção da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar após ATJ.

Molloy et al. (2007), em um estudo prospectivo e randomizado com 150 pacientes com Hb inferior a 13,0 g/dL, compararam a perda sanguínea média total entre três grupos submetidos a ATJ. No primeiro grupo (n=50) foi feito o uso tópico do Quixil®, no segundo grupo foi utilizado o AT sistêmico (n=50) e nenhuma intervenção foi realizada no terceiro grupo, denominado controle (n=50). Foi observada uma perda sanguínea significativamente menor no grupo que recebeu Quixil ($p=0,016$) e no grupo que fez uso do AT ($p=0,041$) em relação ao controle. As perdas sanguíneas médias foram de 1.190 mL no grupo do selante de fibrina e de 1.225 mL no grupo de AT e 1415 mL no grupo controle. Não houve diferença significativa entre as perdas do grupo Quixil® e do grupo AT ($p=0,72$).

McConnell et al. (2012), em um estudo prospectivo randomizado em ATJs com 66 pacientes, avaliaram os efeitos do uso tópico do selante de fibrina Quixil® em comparação ao uso de AT na dose de 10 mg/Kg na indução anestésica e a um grupo controle sem o uso de nenhum medicamento adicional, avaliando 22 pacientes em cada grupo. Não houve diferença significativa na perda de sangue entre os grupos de AT e de selante de fibrina ($p = 0,181$). O spray de fibrina levou a uma redução significativa na perda de sangue em comparação com o controle ($p = 0,007$).

Sabatini et al. (2012), em estudo prospectivo e randomizado em ATJs, avaliaram 35 pacientes sob o uso do Quixil® em relação a um grupo controle com 35 pacientes e observaram uma menor redução dos níveis de Hb pós-operatória no grupo de intervenção em relação ao controle, porém sem significância estatística e menor taxa de transfusão no grupo Quixil® em relação ao controle.

Kim et al. (2012), em um estudo prospectivo e randomizado com 196 pacientes, avaliaram a ação do selante de fibrina Floseal®, que contém a aprotinina como estabilizador do coágulo, com 97 pacientes no grupo de intervenção e 99 pacientes no grupo controle. Não observaram diferenças significativas entre os grupos em termos de perda sanguínea visível no dreno em 24h (711 versus 702 mL; $p= 0,823$), entretanto observaram um efeito positivo sobre os níveis de Hb no primeiro e segundo dias pós-operatórios no grupo de intervenção em relação ao controle (10,55 vs. 10,03 g/dL e $p= 0,0001$ no primeiro dia; e 9,85 vs. 9,49 g/dL e $p=$

0,002 no segundo dia), chegando à conclusão que o benefício quanto ao seu uso permanecia incerto.

Outro agente tem sido amplamente utilizado no controle do sangramento nas ATJ, o ácido tranexâmico (Cyklokapron®, Meda Pharmaceuticals, UK). Este pode ser administrado por via venosa, com ação sistêmica, mas também por via tópica, com bons resultados de sua administração em ambas as formas. Ele inibe, por competição, a ativação do plasminogênio, plasmina e ativador tecidual do plasminogênio, o que reduz a degradação local da fibrina pela plasmina, reduzindo o sangramento em ATJs e artroplastias totais de quadris (ATQs), sem aumentar complicações tromboembólicas (Benoni et al., 1996; Ho et al., 2003; Alvarez et al., 2008).

1.7 O Novo Agente Hemostático de Fibrina Humano

Relativamente novo no mercado de produtos que se destinam a facilitar a hemostasia em sítios operatórios diversos, o fármaco Evicel® surgiu como uma alternativa em relação aos seus antecessores, que apesar de apresentarem resultados favoráveis em alcançar tais objetivos, poderiam se relacionar a efeitos adversos tromboembólicos e a reações alérgicas, estando contraindicados em algumas situações, como por exemplo em contato com a dura-máter e líquido cefalorraquidiano (Dhillon, 2011).

Trata-se de um selante de fibrina de uso tópico derivado do plasma humano, que consiste em dois componentes separados, os quais são combinados durante a aplicação. O primeiro componente é uma solução concentrada de fibrinogênio humano, enquanto que o segundo componente é uma solução de trombina humana contendo cloreto de cálcio. Quando combinadas, as duas preparações rapidamente formam um coágulo de fibrina, reproduzindo os estágios finais da cascata de coagulação (Pryor et al., 2008; Maheshwari et al., 2014).

A principal característica deste produto envolve não precisar dos agentes estabilizadores de coágulo presentes em seus precursores, em destaque a ausência de substâncias como a aprotinina (utilizado no TISSEEL™ da Baxter, comercializado com o nome de Floseal®) e o AT (utilizado no CROSSEAL™ Fibrin Sealant comercializado na Europa e no Quixil®, comercializado nos Estados Unidos da América) (Dhillon, 2011).

O produto, cujo uso foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vem acondicionado em uma embalagem contendo um frasco de componente Biológico Ativo 2 (CBA2 - Ingrediente ativo: fibrinogênio 55 – 85 mg/ml) e um frasco de solução de trombina., que são combinados através de um dispositivo aplicador modular que se assemelha a uma seringa e que, associado a uma saída de ar comprimido, libera o produto em forma de spray (Choufani et al., 2015). Tal dispositivo de aplicação pode ser visto na **figura 7**.



Figura 7: Aplicador do selante de fibrina humano acoplado aos 2 frascos contendo a medicação. (Fonte : EVICEL® Fibrin Sealant (Human) Product Monograph, Ethicon, Inc.)

Até o início do nosso estudo, poucos trabalhos haviam buscado determinar a eficácia do produto Evicel® em ATJ (Reinhard et al., 2013; Skovgard et al., 2013; Heyse et al., 2014).

Durante o processo de cicatrização normal da ferida, esses selantes de fibrina são metabolizados e reabsorvidos da mesma forma que a fibrina endógena, por meio da fibrinólise e fagocitose, que são iniciadas pela ativação da proenzima plasminogênio em plasmina, que é capaz de dividir fibrina em produtos de degradação solúveis. Este processo pode levar dias a semanas, dependendo da dose do produto utilizada (Jackson et al., 2001).

Esta ativação ocorre após o plasminogênio ser adsorvido pelo coágulo de fibrina, e pode ocorrer tanto por uma rota endógena, envolvendo ativação de plasminogênio pelo fator XIIIa, quanto pela rota exógena, envolvendo o ativador tissular de plasminogênio e a uroquinase presentes no endotélio vascular (Jackson et al., 2001).

2 JUSTIFICATIVA

A ATJ é um procedimento cada vez mais frequente, de alta complexidade e com sangramento volumoso habitual, o que pode gerar complicações pós-operatórias, desde um hematoma que complique a cicatrização da ferida até instabilidades hemodinâmicas graves, além das potenciais complicações relacionadas à hemotransfusão, quando necessárias.

Desta forma, desenvolver medidas que auxiliem a promover uma melhor hemostasia e, por conseguinte, reduzir o sangramento pós-operatório, é de extrema relevância para aumentar as taxas de sucesso e reduzir as complicações do procedimento.

Apesar de algumas versões de selantes de fibrina apresentarem resultados favoráveis ao seu uso em alguns estudos, outros não conseguiram comprovar seus benefícios e, além disso, podem associar-se a complicações tromboembólicas ou alérgicas devido a algumas substâncias presentes em suas formulações. Desta forma, um selante de fibrina, livre de AT e aprotinina surge no mercado, com a promessa de reduzir o sangramento relacionado às ATJ, sem estar associado às complicações em potencial de seus precursores.

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), órgão do Ministério da Saúde (MS), além de sua função assistencial, tem também a função de avaliar tecnologias e estratégias terapêuticas que poderão ser ou não implementadas no Sistema Único de Saúde (SUS). Este novo selante de fibrina humano já vinha sendo utilizado em cirurgias de ATJ realizadas no Instituto, baseados nos resultados promissores dos selantes de fibrina vistos na literatura, porém sem nenhuma avaliação objetiva sobre os reais benefícios do uso desta nova versão de selantes em nossa população de pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar o uso de um agente hemostático de fibrina humana no controle do sangramento em ATJ.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar diferenças entre os grupos em relação à perda sanguínea, necessidade de hemotransfusão, tempo de internação hospitalar, percepção de dor, amplitude de movimento e incidência de complicações de feridas, infecciosas e tromboembólicas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram convidados para participar deste estudo pacientes de ambos os sexos com idade superior a 55 anos, internados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) para realização de ATJ pelo Centro de Cirurgia do Joelho.

Para determinação do tamanho amostral, utilizamos como base o estudo de McConnell et al. (2012), que buscou comparar 3 grupos, um onde foi utilizado um selante de fibrina, outro sob uso de AT sistêmico e outro controle sem nenhuma intervenção adicional. Neste, o cálculo do poder baseou-se no resultado primário da perda total de sangue nos 2 primeiros dias de pós-operatório. A diferença clinicamente relevante na perda de sangue foi de 250 mL, pois este é o volume aproximado de células contidas em uma unidade de sangue e volumes menores foram, portanto, considerados clinicamente sem importância. O desvio padrão esperado por grupo (289 mL) foi derivado de um estudo publicado anteriormente (Hiipala et al., 1997). Portanto, para detectar uma diferença de 250 mL na perda de sangue com 80% de poder em um nível de significância de 5% ($p < 0,05$), foram necessários 22 pacientes em cada um dos três grupos de tratamento, 66 pacientes no total. Todos os pacientes, antes do ingresso no protocolo, foram esclarecidos através de linguagem simples e clara dos benefícios e riscos do tratamento. Após mostrar compreensão do que estava sendo proposto, o paciente ou seu representante legal deviam comprovar sua concordância através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia - INTO / MS (CAAE:48370515400005273, **Anexo 2**).

A seleção dos pacientes que constituíram o grupo de estudo que recebeu o agente hemostático de fibrina ou grupo controle foi feita mediante sorteio.

Um total de 64 pacientes foram operados no período de setembro de 2015 até abril de 2017.

4.1.1 Critérios de inclusão

Seguindo os critérios diagnósticos de osteoartrite idiopática de joelho, foram incluídos no estudo pacientes com amplitude de movimento de pelo menos 90 graus, com deformidades angulares inferiores a 20 graus no plano coronal e 15 graus no plano sagital com alterações radiográficas compatíveis com OA de graus 4 ou 5 de Ahlback, que já estivessem internados no instituto com indicação de ATJ aguardando a cirurgia e que concordaram em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre esclarecido.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pré-operatoriamente, os pacientes que tivessem algum fator que predispucesse a um sangramento aumentado durante ou após a cirurgia. Estes pacientes previamente excluídos não entraram no sorteio dos grupos. Os mesmos critérios de exclusão se aplicaram para ambos os grupos:

- Artroplastias secundárias (artrite reumatóide, pós-traumática etc)
- Histórico de infecção articular
- Portadores de coagulopatias congênicas ou adquiridas
- Renais crônicos
- Osteotomias prévias
- Uso crônico de anticoagulantes orais, corticóides e antiplaquetários
- INR (internacional normalized ratio) > 1,4
- Tempo de tromboplastina parcial aumentado (> 1,4 vez o valor normal)
- Antecedentes de alergia grave ou moderada à transfusão de plasma
- Portadores de cardiopatias graves
- Portadores de neoplasias malignas e de doenças auto-imunes
- Necessidade de enxertia óssea
- Deformidades angulares dos membros inferiores no plano coronal maior que 20 graus
- Deformidade dos membros inferiores no plano sagital superior a 15 graus
- Cirurgias de revisão

- Tabagistas
- Complicações clínicas e anestésicas prévias ao manejo da medicação em estudo, como, por exemplo, infarto agudo do miocárdio, lesões neurovasculares, choque anafilático
- Complicações intra-operatórias prévias ao sorteio do grupo, por exemplo, fratura de fêmur ou tíbia intra-operatória, lesão arterial, avulsão de mecanismo extensor.

Caso tais complicações ocorressem após administração da medicação em estudo, tal paciente seria excluído da análise dos parâmetros de sangramento e acompanhado em relação à evolução das complicações.

Foram também excluídos aqueles em que o tempo de isquemia de 2 horas não fosse o suficiente para realizar todo o procedimento até o fechamento total da ferida, o que ocorreu em 01 controle.

Também seriam excluídos os que se recusassem a realizar hemotransfusão caso fosse necessária e os portadores de deficiências visuais para distinção de cores, os quais não ocorreram.

4.2 Intervenção

Todos os pacientes selecionados foram submetidos à artroplastia total de joelho primária unilateral cimentada com estabilização posterior. Todos os procedimentos foram realizados por cirurgiões com mais de 5 anos de experiência em cirurgia do joelho.

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia raquidiana associada a bloqueio periférico do nervo femoral e nervo isquiático. As artroplastias foram realizadas sob isquemia com manguito pneumático insuflado com pressão 100 mmHg superior a pressão sistólica do paciente após exanguinação do membro.

Todos os procedimentos foram realizados com o paciente em decúbito dorsal, através de acesso parapatelar medial. Foram empregados guias intramedulares tibiais e femorais para obtenção de correto alinhamento dos componentes protéticos e realização dos cortes ósseos, conforme técnica padrão. O balanço ligamentar foi obtido conforme os conceitos de ressecção de cortes ósseos pré-determinados e liberação de partes moles até que se alcançasse a simetria dos espaços de extensão e flexão.. Foram utilizados três modelos de implantes: o Press Fit Condylar

Sigma DePuy-Synthes® (Johnson & Johnson®), a NexGen Knee Replacement System® (Zimmer®) e a ACS Knee System® (Implantcast®).

Para evitar uma perda sanguínea desigual relativa a utilização de próteses com caixas fechadas e abertas, ocluímos o canal medular femoral com plugues ósseos em todas as cirurgias.

Após irrigação do campo cirúrgico e das superfícies ósseas com lavagem, as próteses foram implantadas com cimento CMW sem antibiótico DePuy-Synthes®.

No final do procedimento, após cimentação dos componentes e ainda sob efeito da isquemia, o paciente foi alocado conforme randomização. No primeiro grupo, foi realizada a aplicação tópica de um volume fixo de 06 mL do agente hemostático de fibrina (n=32) e no grupo controle (n=31) não houve a adição deste composto sobre a ferida cirúrgica. Sabe-se que cada 01 ml da solução aplicada como spray é capaz de cobrir uma superfície de 20 cm². Em nosso estudo utilizamos a dose de 06 mL em cada cirurgia, com 03 apresentações de 2 mL cada, considerando a área cirúrgica aproximada de 120 cm².

Foi realizada sutura por planos com joelho em flexão de 60 graus. Em ambos os grupos foi realizada, durante a cirurgia, a hemostasia primária com eletrocautério de vasos calibrosos que se destacaram durante o ato cirúrgico.

O manguito pneumático foi mantido até que se concluísse todo o fechamento da ferida, evitando assim perdas sanguíneas durante o ato operatório. Nenhuma manipulação adicional ou irrigação foi realizada após administração da medicação em estudo. Todos os pacientes receberam um único dreno Hemovac® com calibre de 4,8 mm em localização intra-articular com sucção negativa, mantidos por 24h.

A prevenção de eventos tromboembólicos foi realizada em todos os pacientes, conforme protocolo hospitalar do INTO, com heparina de baixo peso molecular subcutânea na dose única diária de 40mg, iniciada 12 a 24h após o término do procedimento e mantida por 15 dias.

Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de analgesia pós-operatória do INTO, individualizado de acordo com o relato subjetivo de dor de cada um. Igualmente, todos os pacientes foram submetidos ao protocolo de reabilitação fisioterápica do INTO.

4.3 Análise dos resultados

4.3.1 Avaliação da volemia e da perda sanguínea

A dosagem dos índices hematimétricos foi realizada no pré-operatório, considerando os níveis de internação, no primeiro dia pós-operatório (24h) e no terceiro dia pós-operatório (60h) daqueles que ainda não haviam tido alta até esta ocasião.

Os seguintes parâmetros foram considerados individualmente em todos os pacientes na análise e cálculo da perda sanguínea:

a) Volemia

Utilizamos a seguinte fórmula para cálculo da volemia, segundo Nadler (Nadler et al.,1962):

Volemia (mL):

Homens: $\text{altura (m)}^3 \times 0,367 + \text{peso (kg)} \times 0,32 + 0,604$

Mulheres: $\text{altura (m)}^3 \times 0,356 + \text{peso (Kg)} \times 0,33 + 0,183$

b) Volume da perda sanguínea pós-operatória visível

Determinada pelo volume de sangue (mL) coletado por sucção negativa através do dreno Hemovac®, em 24 horas após o procedimento cirúrgico.

c) Perda de hemoglobina em 24h

O cálculo foi realizado conforme a fórmula:

$\text{Hb perdida} = \{\text{Hb internação} - \text{Hb pós-operatória (de 24h)}\} + \text{Hb transfundida}$

Onde:

$\text{Hb perdida} = \text{perda total (g/dL) de hemoglobina após o procedimento}$

$\text{Hb internação} = \text{Hb (g/dL)} \times \text{Volemia} / 100$

$\text{Hb alta} = \text{Hb (g/dL)} \times \text{Volemia} / 100$

$\text{Hb transfundida} = \text{quantidade total de hemoglobina (g/dL) transfundida através dos concentrados de hemácias. As bolsas provenientes do HEMORIO,}$

assim como as oriundas do HEMOINTO, têm uma concentração média de hemoglobina de 60g / bolsa (0,6g/dL)

d) Perda de hemoglobina em 60h

Foi calculada com base na fórmula:

$Hb \text{ perdida} = \{Hb \text{ internação} - Hb \text{ pós-operatória (de 60h)}\} + Hb \text{ transfundida}$

e) Perda sanguínea total em 24h:

O volume sanguíneo perdido (mL) no primeiro dia pós-operatório (24h) foi calculado pela seguinte fórmula:

$\text{Perda sanguínea} = \text{Volemia} \times Hb \text{ perdida (24h)} / Hb \text{ pré-operatória}$

f) Perda sanguínea total em 60h:

O volume sanguíneo perdido (mL) no terceiro dia pós-operatório (60h) foi calculado pela seguinte fórmula:

$\text{Perda sanguínea} = \text{Volemia} \times Hb \text{ perdida (60h)} / Hb \text{ pré-operatória}$

4.3.2 Avaliação da necessidade de hemotransfusão

Foram coletados dados, em ambos os grupos, referentes ao número de pacientes que necessitaram de transfusão sanguínea alogênica durante o curso de internação hospitalar, e identificamos também o número de bolsas de hemocomponentes que cada paciente recebeu.

Foram utilizados os critérios de transfusão de hemocomponentes de acordo com os protocolos do INTO. De acordo com este, os pacientes com Hb superior a 10 g/dL não necessitam de transfusão sanguínea. Para pacientes com níveis de Hb entre 6 a 7 g/dL está 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. Tais critérios encontram-se de acordo com os protocolos da Sociedade Americana de Anestesiologia. (Nuttall GA et al., 2006)

4.3.3 Avaliação do tempo de internação hospitalar

O tempo total de permanência hospitalar dos pacientes do estudo foi analisado e comparado entre os grupos. Os critérios de alta hospitalar seguiram o protocolo do INTO, onde se considera o controle da dor com analgésicos de uso oral, a capacidade de locomoção com auxílio e a ausência de complicações clínicas.

4.3.4 Avaliação da escala visual analógica da dor (EVA)

A intensidade da dor de todos os pacientes foi avaliada e mensurada utilizando escala visual analógica, com categorias variando de um até dez (**Anexo 3**). A informação foi coletada na internação, previamente à cirurgia, repetida no segundo dia pós-operatório, assim como, na sexta semana após o procedimento cirúrgico. Análise estatística dos parâmetros mensurados foi avaliada para comparação entre os dois grupos.

4.3.5 Avaliação da amplitude de movimento (ADM)

A aferição da amplitude de movimento ativo (extensão e flexão) com paciente em posição supina foi realizada pelo autor utilizando goniômetro milimetrado padrão na internação, antes da cirurgia, no segundo dia pós-operatório, assim como na sexta semana de pós-operatório. Análise estatística das mensurações realizadas, em graus de movimento, foi analisada em busca de diferenças entre os dois grupos.

4.3.6 Avaliação da ocorrência de complicações

As complicações foram definidas por quaisquer eventos que alterem a evolução normal do período pós-operatório, exigindo qualquer tipo de intervenção ou aceitação de perda funcional pelo paciente. Todos os eventos adversos cirúrgicos ou clínicos durante o curso da internação hospitalar, assim como, readmissões hospitalares ou complicações clínicas ou cirúrgicas nas primeiras seis semanas de

pós-operatório foram catalogados a partir da documentação médica do paciente e por entrevista presencial durante consulta médica realizada na sexta semana pós-operatória.

A comprovação do diagnóstico de infecção foi baseada nos critérios estabelecidos pelo Center for Disease Control (CDC), dicotomizados em infecção superficial e profunda deste modo:

- infecção superficial: sintomatologia iniciada dentro dos 30 dias que sucedem o procedimento cirúrgico e envolvendo apenas a pele e tecido subcutâneo no local da incisão. Pode ser observada drenagem de secreção purulenta superficialmente à incisão. As culturas de tecidos superficiais podem apresentar-se positivas para agentes bacterianos, desde que assegurado que a amostra foi colhida com técnica asséptica.

- infecção profunda: sintomatologia podendo ocorrer desde a cirurgia até anos após a realização do mesmo, acometendo planos profundos, apresentando ao menos um dos seguintes critérios: drenagem purulenta, deiscência ou abertura iatrogênica fora de ambiente asséptico, sinais inflamatórios locais, hipertermia sistêmica, achado de abscesso ou sinal infeccioso ao exame direto durante reoperação ou exame de imagem.

4.4 Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilha Microsoft Excell para registro e posterior análise. A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism for Windows 5.0.

Para análise da proporção de indivíduos dos gêneros masculino e feminino entre os grupos, foi usado o teste exato de *Fisher*.

Para as análises de idade, peso, altura, IMC, volemia, perda sanguínea visível no dreno após 24h, perda de hemoglobina após 24h e 60h, perda sanguínea total após 24h e 60h e tempo de internação, realizamos um teste *t* de *Student* não-pareado unicaudal para identificação da existência de dados estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Para as análises das variações dos níveis de hemoglobina ao longo do tempo, dor (EVA) e amplitude de movimento, inicialmente realizamos uma ANOVA *two-way* para avaliar a existência de pares de dados significativos entre os grupos e

ao longo do tempo. Após a identificação da presença de pares de dados com significância estatística realizamos um teste *t* de *Student* pareado unicaudal *post-hoc* de Benferroni para identificação de quais pares eram significativos ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Os grupos de tratamento e controle foram semelhantes em termos de características básicas como gênero, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e volemia (**Tabela 1**). Dos 64 pacientes eleitos para o estudo, um paciente do grupo controle foi excluído da avaliação de resultados, pois o procedimento cirúrgico ultrapassou as 2h antes da conclusão do fechamento total da ferida.

Tabela 1: Comparativo de gênero, idade, peso, altura, IMC e volemia entre os grupos.

	Grupo Controle n=31	Grupo Evicel n=32	P
Gênero	5 masculino e 26 feminino	4 masculino e 28 feminino	0,76
Idade (anos)	69,48 ± 1,27	69,19 ± 1,21	0,86
Peso (Kg)	81,71 ± 2,0	78,43 ± 1,69	0,21
Altura (m)	1,60 ± 0,01	1,58 ± 0,01	0,47
IMC	31,81 ± 0,73	31,23 ± 0,72	0,57
Volemia (mL)	4450 ± 110	4270 ± 80	0,10

Valores indicam média ± desvio padrão

Perda sanguínea pós-operatória visível no dreno em 24h: Em relação ao volume de sangramento aferido no dreno em 24h, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle 276,5 mL ± 46,24 vs. Evicel 365,9 mL ± 45,73; n=63; p=0,17).

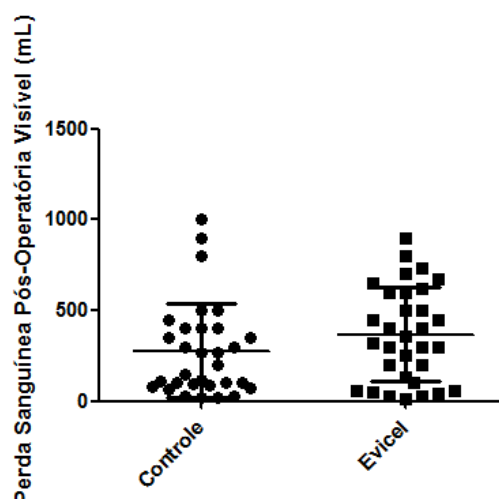


Figura 8: Perda sanguínea aferida no dreno após 24h. Perda sanguínea, quantificada no dreno aspirativo articular após 24 horas. Utilizado teste t de Student não pareado.

Níveis de hemoglobina ao longo do tempo: Em relação à redução dos níveis médios de hemoglobina durante o pós-operatório após 24h e 60h, em relação aos níveis de internação, observamos uma queda significativa ao longo do tempo dentro de cada um dos grupos, porém não entre os grupos. Tabela 2

Tabela 2: Evolução dos níveis de hemoglobina ao longo do tempo em ambos os grupos.

	Grupo controle	Grupo Evicel
Hb internação (g/dL)	12,98 ± 1,21 (n=31)	13,20 ± 1,37 (n=32)
Hb 24h (g/dL)	10,26 ± 1,37 (n=31)	10,42 ± 1,50 (n=32)
Hb 60h (g/dL)	9,34 ± 1,46 (n=18)	9,67 ± 1,81 (n=23)

Valores indicam média ± desvio padrão

O grupo controle apresentou uma redução significativa nas primeiras 24h ($p < 0,0001$), em 60h ($p < 0,0001$), e também entre 24 e 60h ($p = 0,01$).

O grupo Evicel apresentou uma redução significativa nas primeiras 24h ($p < 0,0001$), em 60h ($p < 0,0001$) e entre 24 e 60h ($p = 0,04$).

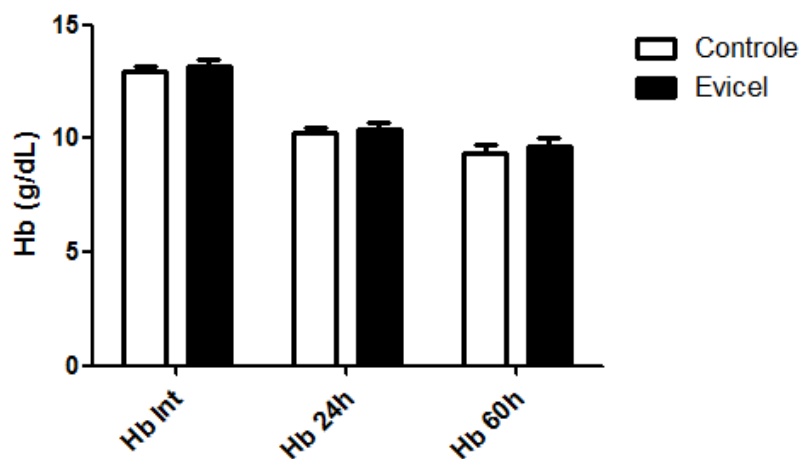


Figura 9: Redução dos níveis médios de hemoglobina ao longo do tempo. Concentração de hemoglobina nas amostras de sangue coletadas ao longo do tempo. Análise pelo ANOVA two-way seguido por um teste t de Student pareado post hoc.

Perda de hemoglobina em 24h: Em relação à perda de Hb média em 24h, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle 2,78 g/dL $\pm$ 0,24 vs. Evicel 2,85 g/dL $\pm$ 0,24; n=63; p=0,41).

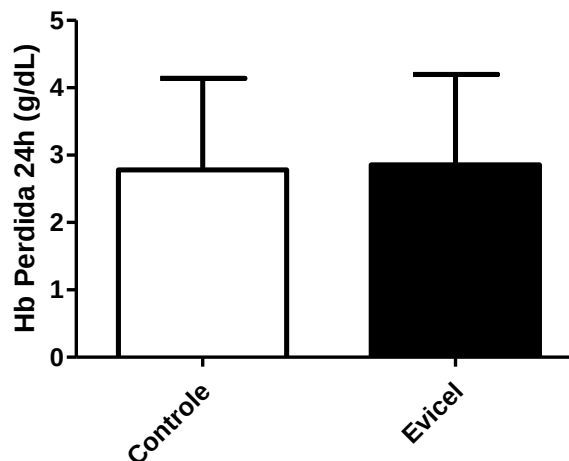


Figura 10: Perda de Hb em 24h. Perda média de hemoglobina 24 horas após a cirurgia, onde Hb perdida = [Hb admissão – Hb alta (24h)] + Hb transfundida. Realizado teste t de Student não pareado.

Perda de hemoglobina em 60h: Em relação à perda de Hb média em 60h, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle 3,69 g/dL $\pm$ 0,39 vs. Evicel 3,85 g/dL $\pm$ 0,33; n=41; p=0,37).

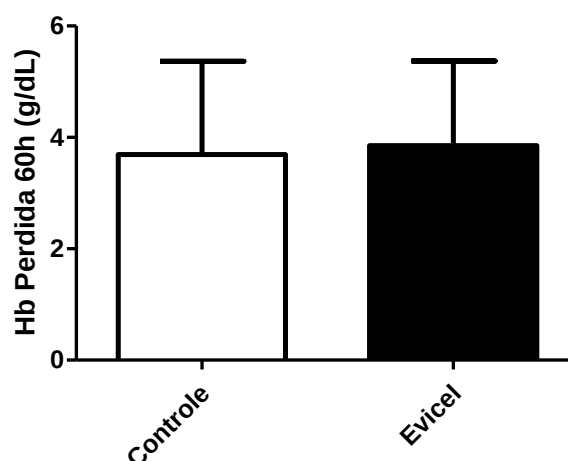


Figura 11: Perda de Hb em 60h. Perda média de hemoglobina 60 horas após a cirurgia, onde Hb perdida = [Hb admissão – Hb alta (60h)] + Hb transfundida. Realizado teste t de Student não pareado.

Perda sanguínea em 24h: Em relação à perda sanguínea total média em 24h, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle 930 mL $\pm$ 78 vs. Evicel 890 mL $\pm$ 67; n=63; p=0,35).

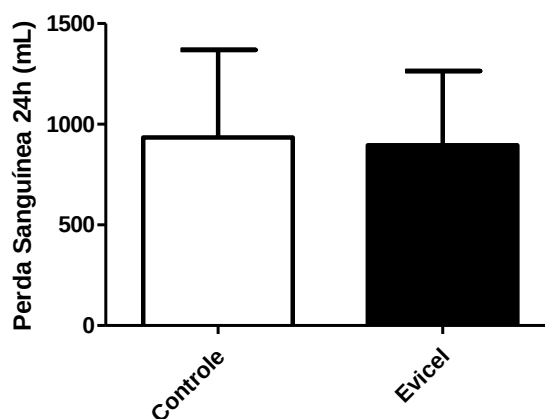


Figura 12: Perda sanguínea em 24h. Perda sanguínea média 24 horas após a cirurgia, onde Perda sanguínea = Volemia x Hb perdida (24h) / Hb admissão. Realizado teste t de Student não pareado.

Perda sanguínea em 60h: Em relação à perda sanguínea total média em 60h, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle 1250 mL $\pm$ 120 vs. Evicel 1190 mL $\pm$ 96; n=41; p=0,34).

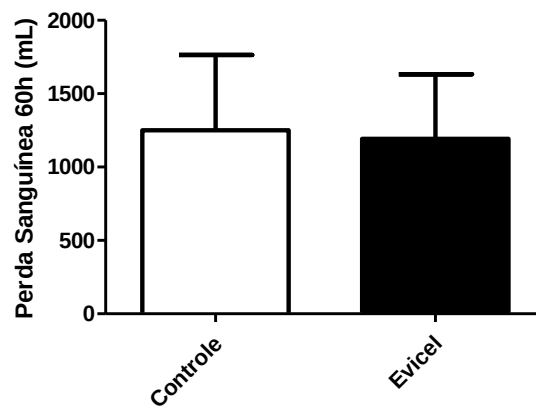


Figura 13: Perda sanguínea em 60h Perda sanguínea média 60 horas após a cirurgia, onde Perda sanguínea = Volemia x Hb perdida (60h) / Hb admissão. Realizado test t de Student não pareado.

Transfusões: Apenas um paciente do grupo controle foi transfundido com uma bolsa de concentrado de hemácias. Nenhum paciente do grupo Evicel foi transfundido.

Tempo de internação: Em relação ao tempo de internação hospitalar, não houve diferença significativa entre os grupos (Controle $5,61 \pm 0,50$ n=31 vs. Evicel $4,81 \pm 0,36$ n=32; p=0,10). Figura 14

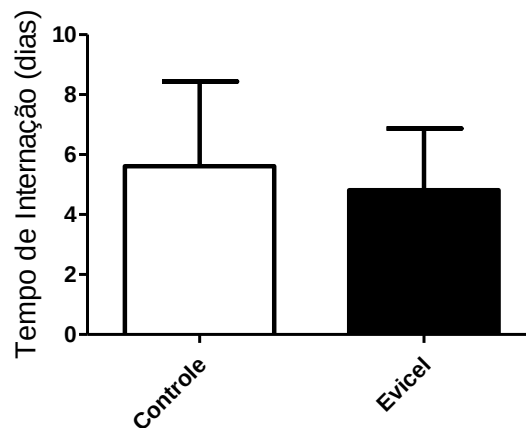


Figura 14: Tempo de internação. Tempo de internação, do dia da cirurgia até a alta hospitalar. Realizado test t de Student não pareado.

EVA com relação à dor:

Houve redução significativa entre a EVA média dos pacientes em ambos os grupos ao longo do tempo, porém sem diferença significativa no grau de redução entre os grupos em nenhuma das etapas de avaliação. Tabela 3 Figura 15

Tabela 3: EVA ao longo do tempo em ambos os grupos.

	Grupo controle	Grupo Evicel	P
EVA internação	6,16 ± 0,33	6,15 ± 0,43	0,99
EVA 2º dia	2,58 ± 0,18	2,75 ± 0,30	0,63
EVA 6 semanas	0,59 ± 0,14	0,71 ± 0,13	0,52

Valores indicam média ± desvio padrão.

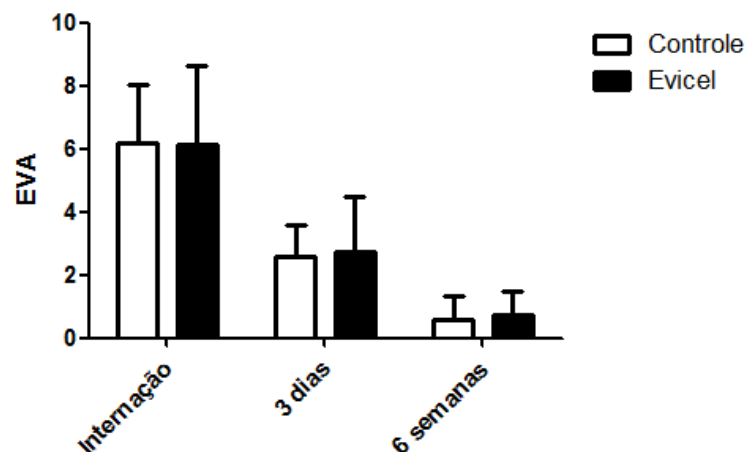


Figura 15: EVA dos pacientes avaliados ao longo do tempo. EVA média dos pacientes em ambos os grupos ao longo do tempo (entre a internação, 2 dias e 6 semanas de pós-operatório). Analisados pelo ANOVA two-way seguido por um teste t de Student pareado post hoc.

ADM: Em relação à ADM média ao longo do tempo, detalhada na tabela 4, esta foi maior grupo Evicel do que no grupo controle no segundo dia pós-operatório ($p=0,01$), e sem diferença significativa na sexta semana ($p=0,13$).

Tabela 4: Amplitude de movimento ao longo do tempo.

	Grupo controle	Grupo Evice	P
ADM internação	82,4° ± 19,3°	87,8° ± 20,1°	0,28
ADM 2º dia	76,7° ± 13°	84,3° ± 9,7°	0,01
ADM 6 semanas	89,8° ± 8,8°	92,8° ± 6,3°	0,13

Valores indicam média ± desvio padrão

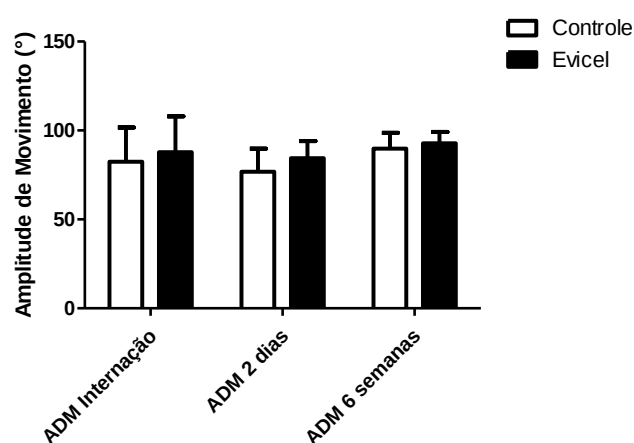


Figura 16: ADM média dos pacientes avaliados ao longo do tempo. ADM média dos pacientes avaliados ao longo do tempo, mensurado através de goniômetro milimetrado. Análise pelo ANOVA two-way seguido por um teste t de Student pareado post hoc.

Complicações e Infecções: Não houve complicações de cicatrização de ferida, TVP ou infecções em nenhum dos grupos.

Em nosso estudo prospectivo e randomizado, buscando determinar a eficácia do agente hemostático de fibrina humana Evicel® na redução do volume de sangramento em ATJ, avaliamos as diferenças entre os grupos em relação à perda sanguínea, necessidade transfusional, tempo de internação hospitalar, amplitude de movimento, percepção de dor e incidência de complicações. Não encontramos diferenças significativas em relação a nenhum dos tópicos investigados.

Investigamos a perda sanguínea avaliando as perdas sanguíneas visíveis no dreno em 24h, e também a estimamos através da queda dos níveis de hemoglobina ao longo do tempo. De acordo com a queda da hemoglobina ajustada à volemia de cada paciente pudemos determinar a perda sanguínea total.

Em relação ao volume de sangramento aferido no dreno em 24h, observamos um sangramento maior no grupo de estudo em relação ao grupo controle, porém sem significância estatística. Skovgaard et al. (2013), em estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado, avaliando 24 pacientes (48 joelhos) submetidos a artroplastia total de joelho bilateral simultânea, onde um joelho recebeu a aplicação tópica de 10ml do selante de fibrina Evicel® e o outro solução salina, também não observaram diferenças significativas em relação ao volume de sangue perdido no dreno de 24h. Heyse et al. (2014) avaliaram 200 pacientes, em um estudo prospectivo e randomizado duplo-cego em ATJ, onde 100 pacientes receberam a aplicação de 10 mL de Evicel® tópico e 100 pacientes nenhuma intervenção adicional. A perda sanguínea no dreno após 24h foi significativamente maior no grupo de estudo (780 versus 673 mL, $p=0,029$). Esta perda sanguínea maior no grupo de estudo poderia ser explicada por causa de um “efeito rebote”, gerando um maior sangramento após a degradação deste coágulo artificial pela plasmina endógena.

Em relação à perda de Hb média, não houve diferença significativa entre os grupos nas análises após 24 e 60 horas após a cirurgia. Resultados semelhantes também foram encontrados por Maheshawari et al. (2014). Estes avaliaram retrospectivamente a eficácia do selante de fibrina Evicel® em relação a um grupo controle e não observaram diferenças significativas em relação aos níveis de Hb em cada um dos 3 primeiros dias de pós-operatório (todos entre 9,5 e 10 g/dL).

Analisando a queda dos níveis de Hb ao longo do tempo, pudemos

determinar que não houve diferença significativa entre a perda sanguínea total entre os grupos. A perda sanguínea total média em 24h foi de 930 mL no grupo controle *versus* 890 mL no grupo Evicel® e a perda sanguínea total média em 60h foi de 1250 mL no grupo controle *versus* 1190 mL no grupo Evicel®.

Resultados semelhantes aos nossos, em relação à perda sanguínea total, também foram observados por Randeli et al. (2014). Estes conduziram um estudo para verificar se, em comparação com o controle, a aplicação tópica do novo selante de fibrina (Evicel®) em pacientes submetidos à ATJ primária reduziria a perda sanguínea per operatória. Os resultados deste estudo com 62 pacientes que foram randomizados para receber a aplicação tópica de Evicel® (n=31) ou não (n=31), sugerem que a aplicação tópica deste novo selante de fibrina não reduz a perda de sangue per operatória (1900 mL no grupo controle e de 1800 mL no grupo de tratamento; p=0,4). Da mesma forma Heyse et al. (2014) também não encontraram diferenças em relação a perda sanguínea total entre os seus grupos (1409 mL no grupo controle vs. 1441 no grupo de intervenção p=0.44)

Em contrapartida, Reinhard et al. (2013), encontraram resultados de certa forma favoráveis ao uso do Evicel®. Em um estudo retrospectivo, com 114 pacientes que foram submetidos ao ATJ, avaliando dois grupos com base em se receberam uma nova geração de selante de fibrina intra-operatório (Evicel®), ou uma infiltração local contendo adrenalina, observaram que a perda sanguínea total média foi semelhante entre os grupos, onde com o uso do selante de fibrina foi de 705 ml (281 a 1744 mL) e com o uso da adrenalina local foi de 712 ml (261 a 2308 mL) (p=0,929). Podemos considerar que o uso deste selante de fibrina foi eficaz, uma vez que o grupo de estudo mostrou níveis médios de perda sanguínea semelhantes ao grupo onde foi feito o uso da adrenalina, uma medicação que reconhecidamente reduz as taxas de sangramento após ATJs quando aplicadas por meio de uma injeção peri-articular (Padala et al., 2004; Lombardi et al., 2004; Gasparini et al., 2006; Anderson et al., 2009).

Como ponto falho do estudo de Reinhard et al. (2013), o autor destaca que por ser retrospectivo e sem randomização, pode ter havido um viés de seleção entre os que usaram o Evicel® ou a solução contendo adrenalina periarticular.

Em relação à hemotransfusão em nosso estudo, apenas um paciente do grupo controle foi transfundido com uma bolsa de concentrado de hemácias. Nenhum paciente do grupo Evicel® foi transfundido. Resultados semelhantes foram

encontrados por Randeli et al. (2014), com 32,3% de pacientes hemotransfundidos no grupo controle e 25,8% no grupo de tratamento ($p=0,5$). Maheshawari et al. (2014), também tiveram taxas semelhantes de hemotransfusão no grupo de intervenção em relação ao controle (48 pacientes *versus* 21 pacientes respectivamente, $p= 0,12$). Choufani et al. (2015) avaliaram 2 grupos, com 30 pacientes cada, submetidos a ATJ unilateral, de modo randomizado e prospectivo. O grupo de estudo recebeu 5 ml do selante de fibrina Evicel® e o controle nenhuma intervenção adicional. Também não encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao número de transfusões entre os grupos ($p=0,64$).

Resultados opostos aos nossos foram encontrados por Bou Monsef et al. (2014). Os autores avaliaram retrospectivamente 176 pacientes anêmicos ($Hb < 13,5$ g / dl) submetidos à ATJ, para comparar o efeito de um poupador celular perioperatório ou “*cell saver*” (26 pacientes), de um selante de fibrina tópico (5 ml Evicel®, Johnson & Johnson em 45 pacientes), da doação pré-operatória autóloga (DPOA em 21 pacientes), e da combinação do uso do selante de fibrina com a doação pré-operatória de sangue autólogo (44) e nenhuma intervenção (40 pacientes) sobre o sangramento perioperatório e necessidade de hemotransfusão. Todos os protocolos resultaram em redução significativa da necessidade de transfusões de sangue alogênico. As taxas de transfusão foram semelhantes com o uso da DPOA (19%), Evicel® (18%) e poupador de células (19%), todos significativamente inferiores ao grupo controle (38%, $p < 0,05$). A combinação do Evicel® com a DPOA resultou em um desperdício significativamente maior de unidades autólogas sem redução significativa na taxa de transfusões alogênicas (14%). O uso de selante fibrina resultou em uma redução significativa da perda de sangue em comparação com o grupo DPOA, bem como o grupo controle. Neste estudo então o uso do Evicel® se mostrou uma medida eficaz em relação aos objetivos mencionados e ainda custo-efetiva em relação à DPOA. Tem como ponto fraco ser retrospectivo e não randomizado, sujeito então a viés de seleção.

Em nosso estudo, em relação ao tempo de permanência hospitalar, não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos. No estudo de Randeli et al. (2014), também não houve diferença significativa entre os grupos.

Analisando a dor pós-operatória pelo EVA e a ADM ao longo do tempo, não identificamos nenhuma diferença significativa entre os grupos no nosso estudo, exceto quanto a ADM no segundo dia de pós-operatório, que se mostrou maior no

grupo estudo, que não se manteve na avaliação com 6 semanas. Não conseguimos elaborar uma justificativa para esta diferença Reinhard et al. (2013), não observaram diferença significativa entre a ADM após 6 semanas de pós-operatório. Skovgaard et al. (2013), em relação a recuperação funcional, inchaço, dor, força da extensão do joelho e ADM após 21 dias de operados, também não observou diferença significativa entre os seus grupos. Heyse et al. (2014) também não observaram diferenças em relação ao ganho de ADM e EVA entre os grupos de intervenção e controle.

Nenhum estudo na literatura relatou a ocorrência de complicações de cicatrização de feridas, infecciosas ou tromboembólicas relacionada ao uso do Evicel®, assim como nós também não tivemos nenhuma destas complicações.

Destacamos como ponto forte de nosso estudo, termos critérios de inclusão muito bem determinados, o que permitiu que os grupos de tratamento e controle fossem muito semelhantes, em termos de características básicas como gênero, idade, peso, altura, índice de massa corporal e volemia. Ressaltamos também como ponto positivo o desenho de nosso estudo, prospectivo, randomizado, controlado e unicêntrico.

A seleção de pacientes já internados permitiu que a perda de pacientes fosse mínima. No caso, apenas um paciente foi excluído do estudo, sendo este do grupo controle, apenas pelo fato de sua cirurgia ter excedido ao tempo de isquemia de 2h antes do fechamento total da ferida.

Como limitação de nosso estudo, podemos apontar a perda de pacientes na avaliação do terceiro dia, entre 60 e 72h de pós-operatório. Julgamos que não seria prudente manter internados pacientes em condições de alta apenas para termos estes dados.

Com relação ao número de pacientes estudados em nosso trabalho, observamos que nossa amostra de 63 pacientes foi similar ao de diversos estudos em comum, exceto ao de estudos retrospectivos que, por características próprias do desenho do estudo, conseguem trabalhar com um número maior de pacientes com maior facilidade.

7 CONCLUSÕES

Concluimos que o agente hemostático de fibrina humano (Evicel®) não foi eficaz em reduzir o volume de sangramento ou a necessidade de hemotransfusão em ATJs e que seu uso não foi capaz de interferir positiva ou negativamente sobre o tempo de internação hospitalar, percepção de dor e amplitude de movimento. Seu uso não se relacionou a nenhuma complicação.

AHLBACK S. Osteoarthritis of the Knee. A radiographic investigation. **Acta Radiol Diagn (Stockh)**. 1968 Suppl 277:7-72.

ALSHRYDA S, SARDA P, SUKEIK M, NARGOL A, BLENKINSOPP J, MASON JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. **J Bone Joint Surg Br**. 2011; 93:1577-85

ALTMAN R, ASCH E, BLOCH D, BOLE D, BORENSTEIN K, BRANDT K. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis Rheum**. 1986; 29:1039-49

ALVAREZ JC, SANTIVERI FX, RAMOS I, VELA L, ESCOLANO F. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. **Tranfusion** 2008; 48:519-25

ANDERSON LA, ENGEL GM, BRUCKNER JD, STODDARD GJ, PETERS CL. Reduced blood loss after total knee arthroplasty with local injection of bupivacaine and epinephrine. **J Knee Surg** 2009; 22:130-136

ASHWORTH A, KLEIN AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. **Br J Anaesth** 2010; 105: 401–416

BEDSON J, JORDAN K, CROFT P. The prevalence and history of knee osteoarthritis in general practice: a case–control study. **Fam Pract** 2005;22:103–8

BENONI G, FREDIN F. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind study of 86 patients. **J Bone Joint Surg Br** 1996; 78:434-40

BERMAN AT, GEISSELE AE, BOSACCO SJ. Blood loss with total knee arthroplasty. **Clin Orthop Relat Res** 1988; 234:137

BEZWADA HP, NAZARIAN DG, HENRY DH, BOOTH RE JR: Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. **J Bone Joint Surg Am** 2003;85(9):1795-1800.

BIERBAUM BE, CALLAGHAN JJ, GALANTE JO. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. **J Bone Joint Surg Am** 1999; 8:2

BIESMA DH, MARX JJ, VAN DE WIEL A. Collection of autologous blood before elective hip replacement. A comparison of the results with the collection of two an four units. **J Bone Joint Surg** 1994; 76A:1471-1475

BLAGOJEVIC MC, JINKS A, JEFFERY EKP, JORDAN. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis and Cartilage**. 2010; 18(1):24–33

BOU MONSEF J, BUCKUP J, WALDSTEIN W, CORNELL C, BOETTNER F. Fibrin sealants or cell saver eliminate the need for autologous blood donation in anemic patients undergoing primary total knee arthroplasty. **Arch Orthop Trauma Surg**. 2014; 134:53–8

BRANDS W, LOCHBÜHLER H, RAUTE-KREINSEN U. Die Fibrinklebung angeborener Ösophagusmisbildungen. **Zentralbl Chir**. 1983; 108:803-807

CARSON JL, DUFF A, POSES RM, BERLIN JA, SPENCE RK, TROUT R, NOVECK H, STRON BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. **Lancet** 1996; 348:1055-1060

CHOUFANI C, BARBIER O, BAJARD X, OLLAT D, VERSIER G. Medical and economic impact of haemostatic sealant on the rate of transfusion after total knee arthroplasty. **Transf Clin Biol** 2015 Mar; 22(1):22-9

COIMBRA IB, PASTOR EH, GREVE JMD, PUCCINELLI MLC, FULLER R, CAVANCANTI FS. Osteoartrite (Artrite): Tratamento **Rev Bras Reumatol**. 2004; 44(6): 450-453

COOPER C, EGGER P, COGGON D, HART DJ, MASUD T. Generalized osteoarthritis in women: pattern of joint involvement and approaches to definition for epidemiological studies. **J Rheumatol** 1996. 23(11): 1938–42.

CUSHNER FD, FRIEDMAN RJ. Blood loss in total knee arthroplasty. **Clin Orthop Relat Res** 1991;269:98

DALEN T, BENGTSSON A, BRORSSON B, ENGSTROM KG. Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leucocyte reduction. *Vox Sang*. 2003;85:31-9. Hansen E, Hansen MP. Reasons against the retransfusion of unwashed wound blood. **Transfusion**. 2004; 44(12 Suppl): 45S-53S.

DAN M, MARTOS SM, BELLER E, JONES P, RANDLE R, LIU D. Blood loss in primary total knee arthroplasty: blood temperature is not a significant risk factor; a prospective, consecutive, observacional cohort study. **J Orthop Surg Res**. 2015; 10-97

DAVIE EW & KULMAN JD. An overview of the structure and function of thrombin. **Semin Thromb Hemost**. 2006; 32(Suppl 1):3-15.

DHILLON S. Fibrin sealant (Evicel [Quixil/Crosseal]): A Review Of Its Use As Supportive Treatment For Haemostasis In Surgery. **Drugs** 2011; 71(14): 1893

DRIBAN, JB, EATON, CB, LO, GH. Overweight older adults, particularly after an injury, are at high risk for accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. **Clin Rheumatol** 2016; 35: 1071-1076

ELEFThERIADIS E, KOTZAMPASSI K. Therapeutic fistuloscopy: an alternative approach in the management of postoperative fistulas. **Dig Surg**. 2002; 19:230-236

EVANS L, MOREY A. Current Applications of Fibrin Sealant in Urologic Surgery. **International Brazilian J Urol**. 2006; 32:131-141

EVICEL® Fibrin Sealant (Human) Full Prescribing Information, Ethicon, Inc. US prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM114073.pdf>

EVICEL® Fibrin Sealant (Human) Product Monograph, Ethicon, Inc. Available from URL:http://www.ethiconinstitute.com/sites/default/files/EVICEL_Product-Monograph_2.pdf

EVICEL® Solution For Sealant: Summary Of Product Characteristics. European Medicines Agency [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000898/WC500030828.pdf

FELSON DT, MCLAUGHLIN S, GOGGINS J. Bony Marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. **Ann Intern Med** 2003; 139:330-336

FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. **Arthritis and Rheumatism**. 1995; 38:1500–1505

FERREIRA CN, SOUSA MO, DUSSE LMS, CARVALHO MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.32 no.5 São Paulo 2010

FLYNN JC, METZGER CR, CSENCSTZ TA. Intraoperative autotransfusion (IAT) in spinal surgery. **Spine** 1982; 7: 432-435

GAO F, MA J, SUN W, GUO W, LI Z, WANG W. Topical fibrin sealant versus intravenous tranexamic acid for reducing blood loss following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Int J Surg**. 2016; 32:31-7

GARNER JS, JAVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections. IN: Olmsted RN, ed.: **APIC Infection Control and applied epidemiology: Principles and practice**. ST Louis: Mosby; 1996:pp. A-1A-20

GASPARINI G, PAPAEO P, POLA P. Local infusion of norepinephrine reduces blood losses and need of transfusion in total knee arthroplasty. **Int Orthop** 2006; 30: 253–256

GDANIETZ K, GUTSCHE I. The Use of Fibrin Sealant in Pediatric Surgery. **ACA**. 1991; 23:95-99

GELBER AC, HOCHBERG MC, MEAD LA. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. **Am J Med** 1999; 107:542-548

GOOD L, PETERSON E, LISANDER B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. **Br J Anaesth**. 2003; 90:596-9

HANDIN RI, LUX SE, STOSSEL TP. Blood: principles and practice of hematology. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 2304p

HAQ SA. Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world. **International Journal of Rheumatic Diseases**. 2011; 14:122–129

HATTORI R, OTANI H, OMIYA H. Fate of fibrin sealant in pericardial space. **Ann Thorac Surg**. 2000; 70:2132-2136

HEYSE TJ, HASS SB, DRINKWATER D, LYMAN S, KIM HJ, KAHN BA, FIGGIE MP. Intraarticular fibrinogen does not reduce blood loss in TKA: A randomized clinical trial. **Clin Orthop Relat Res** (2014) 472:272-276

HILL GE, FRAWLEY WH, GRIFFITH KE. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. **J Trauma** 2003; 54:908

HIIPPALA ST, STRID LJ, WENNERSTRAND MI, ARVELA JV, NIEMELÄ HM, MÄNTYLÄ SK, ET AL. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. **Anesth Analg** 1997; 84:839–44

HO KM, ISMAIL H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. **Anaesth Intensive Care** 2003; 31:529-37

HUANG SS, ZHOU XH. Diluted autotransfusion combined with controlled hypotension on patients with orthopedics of liver function and blood coagulation function of operation. **J Clin Hematol** 2012; 25: 368–369.

HUEBNER DK, SHRIVE NG, FRANK CB. Dexamethasone inhibits inflammation and Cartilage Damage in a New Model of Post-Traumatic Osteoarthritis. **Journal of Orthopedic Research**. 2013; 568:1-7

JACKSON MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. **Am J Surg**. 2001;182(suppl 2):S1-S7

JOHNSON, VICTORIA L, DAVID J. HUNTER. The epidemiology of osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Osteoarthritis: Moving from Evidence to Practice**. 2014; 28 (1):5–15

KAGOMA YK, CROWTHER MA, DOUKETIS J, BHANDARI M, EIKEL- BOOM J, LIM W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. **Thromb Res**. 2009; 123:687-96

KELLGREN, J. LAWRENCE, J. The epidemiology of chronic rheumatism. **Atlas of standard radiographs** 1963; Vol. 2. Blackwell Scientific Publications; Oxford

KEYES GW, CARR AJ, MILLER RK, GOODFELLOW JW. The radiographic classification of medial gonarthrosis. Correlation with operation methods in 200 knees. **Acta Orthop Scand**. 1992; 63(5):497-501

KHAKHARIA S. Complications of total knee arthroplasty. **Insall e Scott . Surgery of the Knee**. 5th 1295-1299

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 **J Bone Joint Surg Am**. 2012; 94:1160-5

KLERK BM, SCHIPHOF D, GROENEVELD FP, KOES BW, VAN OSCH GJ, VAN MEURS JB, BIERMA- ZEINSTRA SM. No clear association between female hormonal aspects and osteoarthritis of the hand, hip and knee: a systematic review. **Rheumatology** (Oxford) 2009; 48:1160–1165

KLUBA T, FIEDLER K, KUNZE B, IPACH I, SUCKEL A. Fibrin Sealants in orthopaedic surgery: practical experiences derived from use of Quixil in total knee arthroplasty, **Arch Orthop Trauma Surg** 2012; 132:1147-1152

LANE NE, BRANDT K, HAWKER G, PEEVA E, SCHREYER E, TSUJI W. OARSI-FDA Initiative: defining the disease state of osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. 2011; 19(5):478-82

LEMENTOWSKI PW, ZELICOF SB. Obesity and osteoarthritis. **Am J Orthop** (Belle Mead NJ). 2008; 37:148-51

LENHER JT, VAN PETEGHE PK, LEATHERMAN KD, BRINK MA. Experience with an intraoperative autogenous blood recovery system in scoliosis and spinal surgery. **Spine** 1981; 6:131-133

LEVY O, URI MARTINOWITZ B, ORAN A, HASHOMER T, TAUBER C, HOROWZOWSKI H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. **J Bone Joint Surg** 1999; 81A:1580-1588

LI HB, ZHAI XC, QIN-LEI, JIANG XQ, ZHANG ZH. Topical use of topical fibrin sealant can reduce the need for transfusion, total blood loss and the volume of drainage in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1489 patients. **Int J Surg**. 2016 Dec; 36(Pt A):127-137

LITWIC A, EDWARDS M, DENNISON E, COOPER C. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. **British medical bulletin**. 2013; 105:185-199

LIU D, DAN M, MARTOS SM, BELLER E. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty . **Knee Surg Relat Res**, 2016 Vol. 28, No. 3, Sep

LOMBARDI AV JR, BEREND KR, MALLORY TH, DODDS KL, ADAMS JB. Soft tissue and intra-articular injection of bupivacaine, epinephrine, and morphine has a beneficial effect after total knee arthroplasty. **Clin Orthop Rel Res** 2004; 428:125–130

LOSINA E, THORNHILL TS, ROME BN, WRIGHT J, KATZ JN. The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the United States cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic. **J Bone Joint Surg Am.** 2012; 94(3):201-7

LOTKE PA, FARALLI VJ, ORENSTEIN EM, ECKER ML. Blood loss after total knee replacement: effect of tourniquet release and continuous passive motion. **J Bone Joint Surg [Am]** 1991; 73-A:1037-40

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. **J Arthroplasty.** 2014 Nov; 29(11):2109-12

MARTINOWITZ U, SALTZ R. Fibrin sealant. **Curr Opin Hematol** 1996; 3: 395-402

MARX G, MOU X. Characterizing fibrin glue performance as modulated by heparin, aprotinin, and factor XIII. **J Lab Clin Med.** 2002; 140:152-160

McCONNELL JS, SHEWALE S, MUNRO NA, SHAH K, DEAKIN AH, KINNINMONTH AW. Reducing blood loss in primary knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial of tranexamic acid and fibrin spray. **The Knee** 2012; 295-298

MATRAS H, DINGES HP, MAMOLI B, LASSMANN H. Non-sutured nerve transplantation. **J Maxillofac Surg.** 1973; 1:37

MESSMER K. Hemodilution. **Surg Clin North Am** 1975; 55:659-678

MOLLOY DO, ARCHBOLD HA, OGONDA L. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. **J Bone Joint Surg [Br]** 2007; 89- B:306–309

MOSESSON MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. **Blood Coagul Fibrinolysis.** 1997; 8:257- 267

MUHAMMAD OH, DE SILVA Y, CHUNG F. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. **J Bone Joint Surg Am.** 2010; 92:2503-13

NADLER SB, HIDALGO JU, BLOCH T. Prediction of blood volume in normal human adults. **Surgery** 1962; 51:224-232,1962

NIKOLAOU VS, CHYTAS D, BABIS GC. Common controversies in total knee replacement surgery: **Current evidence World J Orthop** 2014 September; 18; 5(4): 460-468

NUTTALL GA, BROST BC, CONNIS R, GESSNER JS, HARRISON CR, MILLER RD, NICKNOVICH DG, NUSSMEIER NA, ROSEMBERG AD, HEIGHTS R, SPENCE R. 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.** 2006; 105:198-208.

OWINGS JT, UTTER GH, GOSSELIN RC. Bleeding and transfusion. In: Souba WW, Fink MP, Jurkovich GJ, et al, eds. **ACS Surgery: Principles & Practice.** 6th ed. New York, NY: WebMD Professional Publishing; 2007:61-76.

PADALA PR, ROUHOLAMIN E, MEHTA RL. The role of drains and tourniquets in primary total knee replacement: a comparative study of TKR performed with drains and tourniquet versus no drains and adrenaline and saline infiltration. **J Knee Surg** 2004; 17: 24–27

PAREK PJ, MERRELL J, CLARY M, BRUSH JE, JOHNSON DA. New Anticoagulants and Antiplatelet Agents: A Primer for the Clinical Gastroenterologist. **The American Journal of Gastroenterology** 2014; 109,9-19

PATEL JN, SPANYER JM, SMITH LS, HUANG J, YAKKANTI MR, MALKANI AL. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. **J Arthroplasty.** 2014; 29:1528-31

PRYOR SG, SYKES J, TOLLEFSON TT. Efficacy of fibrin sealant (human) (Evicel) in rhinoplasty: a prospective, randomized, single-blind trial of the use of fibrin sealant in lateral osteotomy. **Arch Facial Plast Surg** 2008; 10(5):339

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. **J Arthroplasty**. 2014 Aug; 29(8):1516-20

REINHARDT KR, OSORIA H, NAM D, ALEXIADES MA, FIGGIE MP, SU EP. Reducing blood loss after total knee replacement. A fibrin solution. **Bone Joint J** 2013; 95- B, Supple A: 135–9

ROTH H, DAUM R, BOLKENIUS M. Partielle Milzresektion mit Fibrinklebung eine Alternative zur Splenektomie und Autotransplantation. **Z Kinderchir**. 1982; 35:153-158

SABATINI L TRECCI A, IMARISIO D, USLENGHI MD, BIANCO G, SCAGNELLI R. Fibrin tissue adhesive reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty. **J Orthop Traumatol** 2012; 13(3):145

SALIDO JA, MARIN LA, GOMEZ LA, ZORRILLA P, MARTINEZ C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. **J Bone Joint Surg Am**. 2002; 84:216-20

SANDER M, SPIES CD, MARTINY V. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: a retrospective analysis. **Crit Care** 2010; 14:148

SEHAT KR, EVANS RL, NEWMAN JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty: correct blood management should take hidden loss into account. **Knee** 2000; 7:151-5

SEHAT KR, EVANS RL, NEWMAN JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. **J Bone Joint Surg** 2004; 86B:561-565

SEDDON HJ, MEDAWAR PB. Fibrin suture of human nerves. **Lancet**. 1942; 2:87-92

SHENOLIKAR A, WAREHAM K, COHEN D. Cell Salvage auto transfusion in total knee replacement surgery. **Transfus Med** 1997; 7:277-80

STULBERG BN, ZADZILKA JD. Blood management issues using blood management strategies. **J Arthroplasty** 2007;22(4 suppl 1):95-98.

SIRKER A, MALIK N, BELLAMY M, LAFFAN MA. Acute myocardial infarction following tranexamic acid use in a low cardiovascular risk setting. **Br J Haematol** 2008; 141:907–908

SKOVGAARD C, BENTE 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** 2013; 84(2):153–158

SPECTOR TD, HARRIS PA, HART DJ. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. **Arthritis Rheum.** 1996; 39(6):988–95

SPENCER BA, MONT MA, MITRICK MF. Initial experience with custom-fit total knee replacement: intra-operative events and long-leg coronal alignment. *Int Orthop.* 2009 Dec 33(6): 1571-1575

SRIKANTH VK, FRYER JL, ZHAI G, WINZENBERG TM, HOSMER D, JONES G. A metaanalysis of sex differences in prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage.** 2005; 13:769–781

STRAMER SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. **Arch Pathol Lab Med** 2007; 131:702

SURGENOR DM, WALLACE EL, CHURCHILL WH, HAO SH, CHAPMAN RH, POSS R. Red cell transfusions in total knee and total hip replacement surgery. **Transfusion** 1991; 31:531-537

TAN W. Application of autologous blood transfusion in cardiosurgery with extracorporeal circulation. **Med Recapitulate** 2007; 13: 1246–1248

TANAKA S, HIROHASHI K, TANAKA H. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. **J Am Coll Surg.** 2002; 195:484-489

TANAMAS S, HANNA FS, CICUTTINI FM, WLUKA AE, BERRY P, URQUHART M. Does Knee Malalignment Increase the Risk of Development and Progression of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. **Arthritis & Rheumatism.** 2009; 61(4):459–467

TESIC I, SEKULIC J, ARBUTINOV V, POPOV D, VELISAVLJEV D. Autologous blood transfusion in patients undergoing hip replacement surgery. **Med Pregl** 2014; 67: 101–107

THORNHILL TS, WRIGHT J, JEFFREY N, KATZ JF, LOSINA E. Estimating the Burden of Total Knee Replacement in the United States. **J Bone Joint Surg Am.** 2013; 95:385-92

TURNER AS, PARKER D, EGBERT B, MARONEY M, ARMSTRONG R, POWERS N. Evaluation of a novel hemostatic device in an ovine parenchymal organ bleeding model of normal and impaired hemostasis. **J Biomed Mater Res.** 2002; 63:37-47

VAZEERY AK, LUNDE O. Controlled hypertension in total joint surgery. An assessment of surgical haemorrhage during sodium nitroprusside infusion. **Acta Orthop Scand** 1979; 50: 433-441

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: a brief note on a randomized prospective trial. **J Bone Joint Surg** 2001; 83A:1503-1505

WEINSTEIN AM, BENJAMIN N, ROME BN, WILLIAM M, REICHMANN WM, COLLINS JE, BURBINE SA, THORNHILL TS, WRIGHT J, JEFFREY N, KATZ JF, LOSINA E. Estimating the Burden of Total Knee Replacement in the United States. **J Bone Joint Surg Am.** 2013; 95:385-92

XU YA, ZHANG J, ZHOU AG. Clinical study of pre- deposit autologous transfusion in total knee replacament. **J Traumatic Surg** 2009; 11: 331–333.

YANG TQ, GENG XL, DING MC, YANG MX, ZHANG Q. The efficacy of fibrin sealant in knee surgery: A meta-analysis. **Orthop Traumatol Surg Res.** 2015 May; 101(3):331-9

YANG ZG, CHEN WP, WU LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. **J Bone Joint Surg Am.** 2012; 94:1153

YOSHIMURA, N, MURAKI, S, OKA. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. **Osteoarthritis Cartilage** 2012; 20: 1217-1226

YOUNG JZ, P.B. MEDAWAR PB. Fibrin suture of peripheral nerves. **Lancet.** 1940; 2:126-129

ZHANG Y, HUNTER DJ, NEVITT MC. Association of squatting with increased prevalence of radiographic tibiofemoral knee osteoarthritis: the Beijing Osteoarthritis Study. **Arthritis Rheum** 2004; 50: 1187-92

ZHOU ZY, LIU YK, CHEN HL. Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response meta-analysis. **Obesity** (Silver Spring) 2014; 22:2180–5.

9 ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de coleta de dados

UTILIZAÇÃO DE HEMOSTÁTICO DE FIBRINA EM ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO

VOLUNTÁRIO N° : _____ BOLSAS N° : _____

DADOS DO PACIENTE

NOME: _____
PRONTUÁRIO: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____
PESO: _____ ALTURA: _____ VOLEMIA ESTIMADA: _____
DIAS INTERNADOS DA CIRURGIA ATÉ A ALTA: _____

INTERNAÇÃO

HEMOGLOBINA: _____ HEMATÓCRITO: _____

CIRURGIA

DATA: _____ CIRURGIÃO: _____ ANESTESISTA: _____
HORÁRIO DE INÍCIO E TÉRMINO DA CIRURGIA: _____
HEMOTRANSFUSÃO: () SIM () NÃO
NÚMERO DE TRANSFUSÕES: _____ VOLUME TRANSFUNDIDO _____
CRISTALÓIDES: () NÃO () SIM VOLUME TRANSFUNDIDO: _____

APÓS 24 HORAS TÉRMINO CIRURGIA

DRENAGEM EM 24 HORAS: _____
HEMOTRANSFUSÃO: () NÃO () SIM
NÚMERO DE TRANSFUSÕES: _____ VOLUME TRANSFUNDIDO _____
CRISTALÓIDES: () NÃO () SIM VOLUME TRANSFUNDIDO _____
HEMOGLOBINA: _____ HEMATÓCRITO: _____

EVA PRÉ _____ 3D _____ 3SEM _____

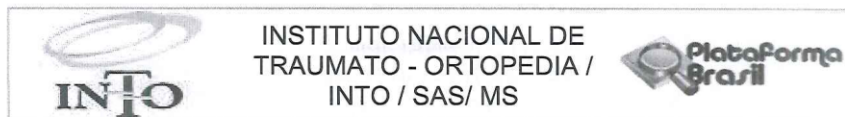
ADM PRÉ _____ 3D _____ 3SEM _____

COMPLICAÇÕES SIM () NÃO ()

DESCRIÇÃO:

INFECÇÃO: NÃO () SIM () SUPERFICIAL () PROFUNDA ()

Anexo 2. Parecer Consubstanciado Do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de Agente Hemostático de Fibrina no Controle do Sangramento em Artroplastia Total de Joelho. Estudo Prospectivo e Randomizado.

Pesquisador: Douglas Mello Pavão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48370515.4.0000.5273

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.213.890

Apresentação do Projeto:

contempla todos os itens propostos pela comissão científica

Objetivo da Pesquisa:

O estudo propõe determinar, na ATJ, a eficácia do agente hemostático de fibrina na redução do sangramento em artroplastias totais de joelhos. Tanto no volume de sangramento pós-operatório, na diminuição da necessidade transfusional, quanto no tempo de internação hospitalar, no arco de movimento e na percepção de dor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos com benefícios ao desenvolver medidas que auxiliem a promover uma melhor hemostasia e, por conseguinte, reduzir o sangramento pós-operatório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Irá determinar a eficácia do agente hemostático de fibrina na redução do sangramento em artroplastias totais de joelhos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

todos adequados

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



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



Continuação do Parecer: 1.213.890

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, o CEP deverá ser mantido informado sobre o andamento da pesquisa a cada seis meses. Ao término da pesquisa, deverá ser feito um relatório final e encaminhado ao CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle evicel revisado.docx	15/08/2015 17:18:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto selante de fibrina.docx	16/08/2015 12:57:32		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	17/08/2015 11:28:25		Aceito
Outros	anexo 1 ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE DOR.docx	17/08/2015 15:32:51		Aceito
Outros	Form autorizacao_consulta_prontuarios.doc	17/08/2015 15:33:37		Aceito
Outros	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS anexo3.doc	17/08/2015 15:34:10		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO 571919.pdf	17/08/2015 15:35:28		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

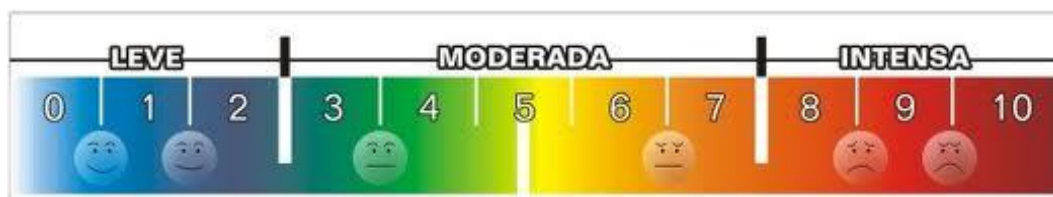
Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Setembro de 2015

Assinado 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.int@into.saude.gov.br

Anexo 3: Escala Visual Analógica De Dor



Anexo 4: Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: Uso de Agente Hemostático de Fibrina no Controle do Sangramento em Artroplastia Total de Joelho. Estudo Prospectivo e Randomizado.

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 a instituição.

Os objetivos deste estudo são analisar o resultado clínico e laboratorial do agente hemostático de fibrina na artroplastia total de joelho. Esse agente se propõe a reduzir o sangramento pós-operatório.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em fornecer amostras sanguíneas para análise laboratorial e receber a aplicação tópica do agente na ferida operatória, caso seja incluído por sorteio no grupo de pacientes a ser estudado.

Os riscos relacionados com sua participação são os mesmos relacionados à artroplastia total do joelho (esclarecidos previamente por médico assistente). Caso seja sorteado para receber a aplicação do agente, poderá se beneficiar de um menor sangramento operatório, caso sua eficácia seja comprovada.

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

Este Termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Douglas Mello Pavão

Pesquisador responsável

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

Telefone(21) 2134-5000

Email: dmpavao@into.saude.gov.br

Responsável pela aplicação do termo

Assinatura e carimbo

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ – CEP:

Telefone: 21 2134-5000

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

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante da pesquisa:

Assinatura do participante da pesquisa