

**João Paulo Fernandes Guerreiro**

**Plasma rico em plaquetas e ácido tranexâmico  
aplicados na artroplastia total do joelho**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu-SP, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

**ORIENTADORA: Profa. Adjunta Dra. Daniele Cristina Cataneo**

**COORIENTADOR: Prof. Dr. Marcus Vinicius Danieli**

**Botucatu-SP**

**2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Guerreiro, João Paulo Fernandes.

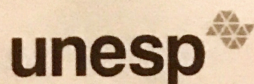
Plasma rico em plaquetas (PRP) e ácido tranexâmico (ATX) aplicados na artroplastia total do joelho / João Paulo Fernandes Guerreiro. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniele Cristina Cataneo  
Coorientador: Marcus Vinicius Danieli  
Capes: 40101186

1. Joelhos - Cirurgia. 2. Artroplastia. 3. Plasma rico em plaquetas. 4. Dor. 5. Ácido tranexâmico. 6. Hemorragia.

Palavras-chave: Acido tranexamico; Artroplastia do joelho; Dor; Hemorragia; Plasma rico em plaquetas.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE JOÃO PAULO FERNANDES GUERREIRO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BASES GERAIS DA CIRURGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 04 dias do mês de dezembro do ano de 2017, às 10:00 horas, no(a) Solário da Enfermaria de Cardio/Tórax - FM/Botucatu - Unesp, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELE CRISTINA CATANEO - Orientador(a) do(a) Depto. de Cirurgia e Ortopedia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ROSANA ROSSI FERREIRA do(a) Depto. de Ciências Biológicas / FC/Bauru - Unesp, Prof. Dr. PAULO ROBERTO DE ALMEIDA SILVARES do(a) Depto. de Cirurgia e Ortopedia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GERALDO SÉRGIO DE MELLO GRANATA JÚNIOR do(a) Depto. de Ortopedia e Traumatologia / EPM/São Paulo - Unifesp, Prof. Dr. CRISTIANO HOSSRI RIBEIRO do(a) FCM Santa Casa / São Paulo, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de JOÃO PAULO FERNANDES GUERREIRO, intitulada **Plasma rico em plaquetas e ácido tranexâmico aplicados na artroplastia total do joelho**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. DANIELE CRISTINA CATANEO

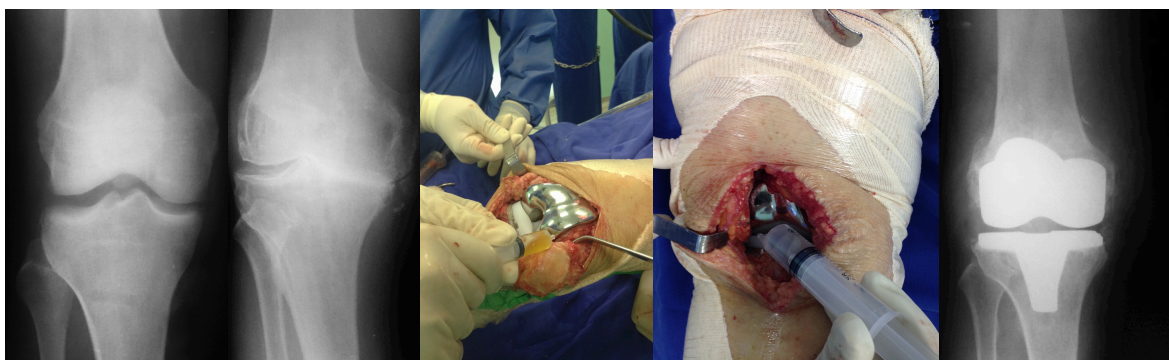
Profa. Dra. ROSANA ROSSI FERREIRA

Prof. Dr. PAULO ROBERTO DE ALMEIDA SILVARES

Prof. Dr. GERALDO SÉRGIO DE MELLO GRANATA JÚNIOR

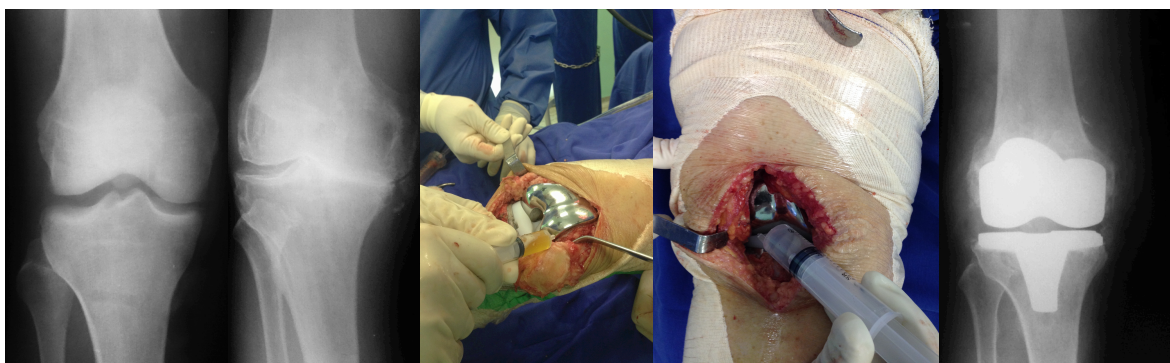
Prof. Dr. CRISTIANO HOSSRI RIBEIRO

## ***Dedicatória***



**À minha esposa Mariana, minha filha Bela e meu filho Pedro**

## ***Agradecimentos***



À Deus e aos meus pacientes.

Aos meus pais, pelos valores e exemplos que me transmitem.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniele, pela disposição, entusiasmo e conhecimento.

Ao amigo e agora compadre, Prof<sup>o</sup>. Dr. Marcus, pelo exemplo de médico e que através do simples modo de agir me ensina diariamente a ser melhor.

Aos professores da Banca da qualificação de da defesa, Prof<sup>o</sup> Dr Hamilton, Prof<sup>o</sup> Dr. Paulo, Prof<sup>o</sup> Dr. Cristiano, Prof<sup>o</sup> Dr. Geraldo e Prof<sup>a</sup> Dra. Rosana que doaram seu tempo pra me ajudar e nas críticas e sugestões puderam contribuir muito com o meu trabalho.

À farmacêutica Madalena, pela produção e cuidado com o “nosso” plasma rico em plaquetas.

Aos auxiliares da Santa Casa de Londrina e aos instrumentadores Elton, Thiago, Paulo, Fábio e José Carlos, pelo suporte e paciência comigo e pelo carinho e cuidados com os pacientes.

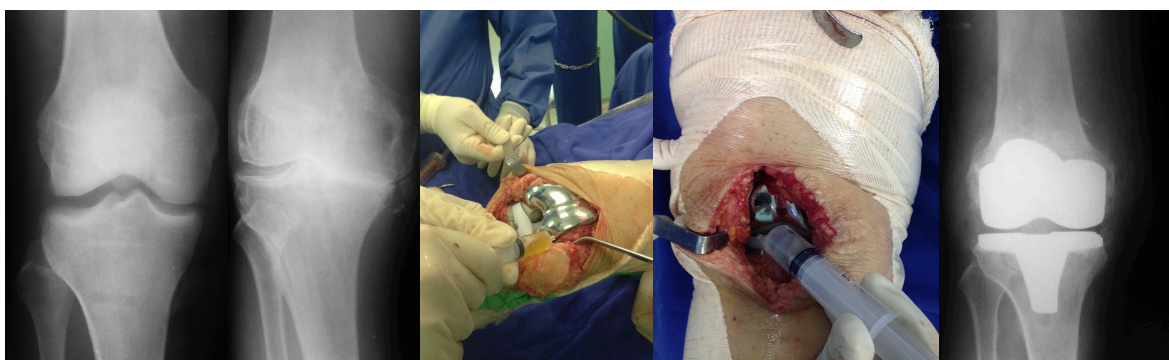
Ao colega e “meu” motorista “Rubinho”, companheiro das viagens de madrugada até Botucatu.

À secretária da Seção de Pós-Graduação Márcia, pela simplicidade e simpatia com que nos ajuda.

À secretárias da Santa Casa de Londrina Patrícia e Arlete pelo árduo trabalho de agendar, convocar e preparar os pacientes para a cirurgia.

E, principalmente, a minha esposa Mariana pelo amor e total doação a mim e aos nossos sonhos.

## *Epígrafe*



**“a felicidade só é real quando compartilhada.”**

**Christopher McCandless**

## ***Resumo***



## Resumo

**Objetivos:** avaliar, através de estudo clínico randomizado e cego, a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) e do ácido tranexâmico (ATX) na artroplastia total do joelho com relação à queda do nível da hemoglobina, ao controle da dor pós-operatória, ao ganho de flexão do joelho e ao ganho de função do membro inferior.

**Metodologia:** foram selecionados 84 pacientes que seriam submetidos à prótese total do joelho e randomizados. Em 23 desses pacientes foi aplicado o ATX, em 20 pacientes o PRP, em outros 20 pacientes o PRP associado ao ATX e em 21 pacientes apenas o soro fisiológico antes do fechamento da cápsula articular. Foram realizadas dosagens de hemoglobina sérica (mg/dL) no pré-operatório, e 24 e 48 horas após a cirurgia, aplicado o questionário Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC), a escala numérica (EN) da dor e medido o ganho de flexão do joelho até o segundo ano pós-operatório. A análise estatística comparou os resultados a fim de comprovar haver diferença entre os grupos em cada um dos momentos da avaliação.

**Resultados:** houve diferença estatística significativa ( $p < 0,01$ ) na medida da queda da hemoglobina com 48 horas de pós-operatório entre os grupos em que o ATX foi utilizado em comparação ao grupo controle e ao grupo PRP, sem diferença entre os grupos com ATX isolado ou associado ao PRP. Na mensuração da dor houve significativa vantagem nos grupos que utilizaram o ATX nas avaliações com 24 e 48 horas de pós-operatório e no grupo que utilizou o PRP isolado na avaliação com 48 horas de pós-operatório em relação ao grupo controle ( $p < 0,01$ ). O ganho de flexão nas primeiras 24 horas de pós-operatório

foi melhor nos grupos que utilizaram o ATX em comparação aos grupos PRP e controle ( $p < 0,05$ ), sem diferença entre os grupos com ATX isolado ou associado ao PRP. Nas avaliações da queda de hemoglobina nas primeiras 24 horas, da dor desde a primeira semana, do ganho de flexão desde as primeiras 48 horas e nos questionários de função WOMAC a partir do segundo mês não houve nenhuma diferença entre os quatro grupos até os dois anos de pós-operatório.

**Conclusões:** foi demonstrado que o ATX aplicado localmente na cirurgia de artroplastia total do joelho foi efetivo em reduzir a queda da hemoglobina nas primeiras 48 horas de pós-operatório e reduzir a dor. Possibilitou melhor ganho de movimento nas primeiras 24 horas após o procedimento. O PRP não se mostrou efetivo para reduzir sangramento ou melhorar a função do joelho após a artroplastia. Houve melhor controle de dor pós-operatória medida pela escala de dor nas primeiras 48 horas pós-operatórias. A associação das duas substâncias não demonstrou vantagem ou potencialização dos seus efeitos.

Descritores: artroplastia de joelho, ácido tranexâmico, plasma rico em plaquetas, hemorragia, dor.

## ***Abstract***



## Abstract

**Purpose:** to evaluate, through a randomized and blinded clinical study, the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid (TXA) in total knee arthroplasty in relation to hemoglobin level decrease, postoperative pain control, knee flexion gain and lower limb function gain.

**Methods:** we selected 84 patients who were submitted to total knee prosthesis and randomized. In 23 of these patients, TXA was applied, in 20 patients the PRP, in 20 others patients the PRP associated with TXA and in 21 patients only the saline solution before the closure of the joint capsule. Hemoglobin dosages (mg/dL) were performed preoperatively, 24 and 48 hours after surgery. The Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC) questionnaire was applied, the pain scale and the knee flexion gain was measured until the second postoperative year. The statistical analysis compared the results in order to prove that there was a difference between the groups at each moment of the evaluation.

**Results:** there was a statistically significant difference ( $p < 0,01$ ) in the measurement of hemoglobin drop with 48 postoperative hours between groups in which TXA was used in comparison to the control and PRP groups, with no difference between groups with TXA alone or associated with PRP. In the evaluation of pain, there was a significant advantage in the groups that used the TXA in the evaluations with 24 and 48 hours of postoperative and in the group that used PRP alone in the evaluation with 48 postoperative hours in relation to the control group ( $p < 0,01$ ). Knee flexion gain in the first 24 hours postoperatively was better in the groups that used the TXA compared to the PRP and control groups ( $p < 0,05$ ), with no difference between the groups with TXA alone or associated with

PRP. In evaluations of hemoglobin drop in the first 24 hours, pain from the first week, flexion gain from the first 48 hours and WOMAC function questionnaires from the second month there was no difference between the four groups up to two years postoperative period.

**Conclusions:** it was demonstrated that the TXA applied locally in total knee arthroplasty surgery was effective in reducing hemoglobin decrease in the first 48 postoperative hours and reduced pain. Allowed better movement gain in the first 24 hours after the procedure. PRP was not effective in reducing bleeding or improving knee function after arthroplasty. There was better control of postoperative pain measured by pain scale in the first 48 hours postoperatively. The association of the two substances did not demonstrate advantage or potentialization of its effects.

Keywords: total knee arthroplasty, tranexamic acid, platelet-rich plasma, bleeding, pain.

## ***Lista de figuras***



## Lista de figuras

Figura 1 -	Mecanismo de ação do ácido tranexâmico (ATX).....	21
Figura 2 -	Plasma sendo retirado após primeira centrifugação.....	29
Figura 3 -	Ácido tranexâmico 250 mg/mL (4 ampolas de 5 mL).....	30
Figura 4 -	Aplicação do PRP na cavidade articular.....	32
Figura 5 -	Aplicação do ATX na cavidade articular.....	33

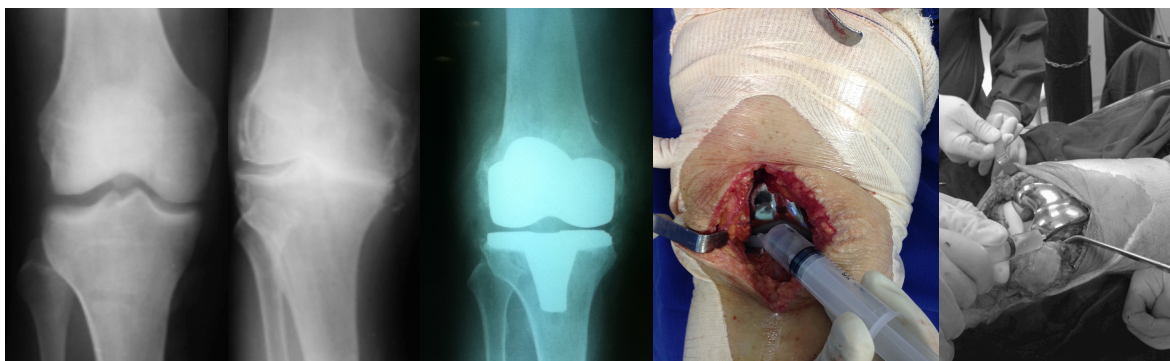
## ***Lista de tabelas***



**Lista de tabelas**

Tabela 1. Dados demográficos.....	46
Tabela 2. Plaquetometria no pré-operatório e no PRP preparado.....	47
Tabela 3. Comparação entre os grupos.....	48
Tabela 4. Comparação em grupos da dor.....	50
Tabela 5. Complicações.....	52

## ***Lista de abreviaturas***



### **Lista de abreviaturas**

PRP = plasma rico em plaquetas

ATX = ácido tranexâmico

PeRP = plasma enriquecido de plaquetas

PRC = concentrado rico em plaquetas

t-PA: ativador tecidual do plasminogênio

PDF: produtos de degradação da fibrina

Hb = hemoglobina

WOMAC = índice Western Ontario and McMaster Universities

g = gramas

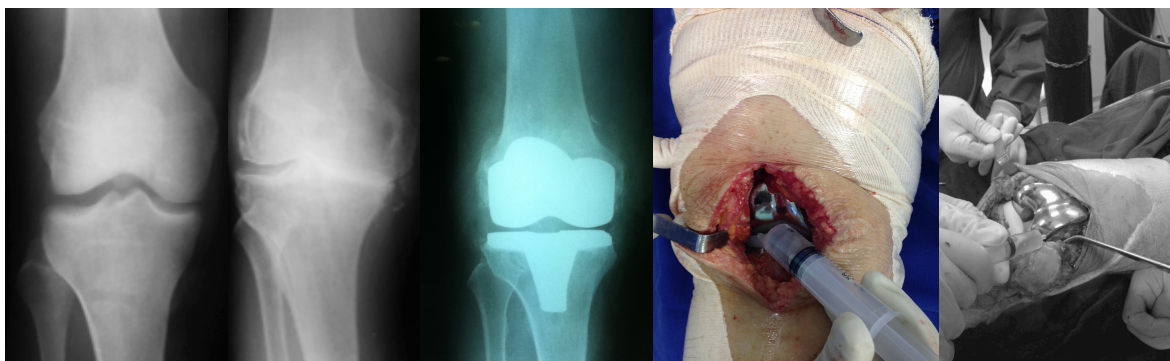
mg = miligramas

mL = mililitros

cm = centímetros

dL = decilitros

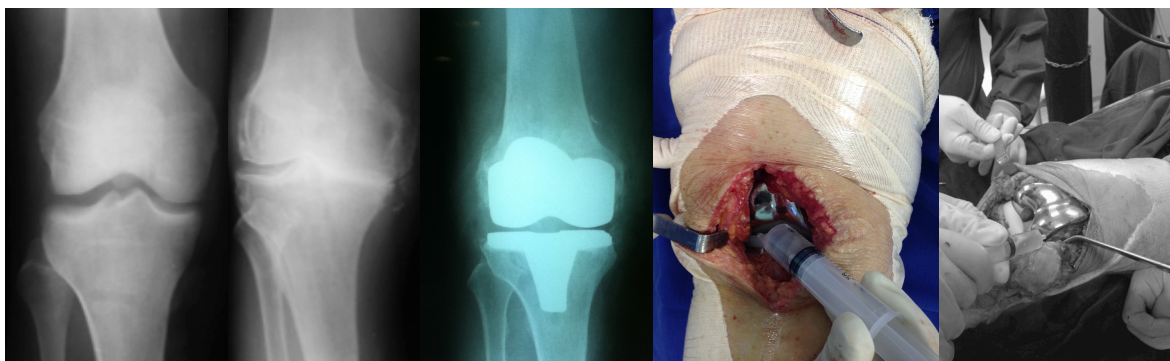
## ***Sumário***



## Sumário

1 Introdução.....	25
2 Objetivo.....	31
3 Metodologia.....	33
4 Resultados.....	45
5 Discussão.....	53
6 Conclusão.....	58
Referências bibliográficas.....	60
Anexo.....	67
Apêndices.....	71

## ***Introdução***



## 1. INTRODUÇÃO

O sucesso da artroplastia total do joelho (ATJ) depende de um adequado controle do sangramento peri-operatório<sup>1</sup>.

O grande sangramento pós-operatório é frequente<sup>1,2</sup>. Minimizar o sangramento previne a transfusão e a formação de hematomas e seromas que podem causar dor, prejuízo do arco de movimento, desordens na cicatrização da ferida e aumento no tempo de internação<sup>2,3</sup>. A transfusão sanguínea homóloga está sujeita a efeitos colaterais como reações imunológicas e infecções<sup>2-4</sup>. O uso do sangue autólogo não se mostrou uma melhor alternativa ao uso do sangue homólogo utilizado tradicionalmente<sup>5</sup>. Na tentativa de reduzir o sangramento, alguns cirurgiões retiram o garrote do membro antes do fechamento da cápsula articular e da ferida para hemostasia, mas, além de aumentar o tempo cirúrgico, tal medida não teve sua eficácia comprovada<sup>1,6</sup>. A cola de fibrina apresentou bons resultados no controle de sangramento e vem sendo empregada como hemostático desde os anos 1970<sup>7-10</sup>. A partir dos bons resultados iniciais com a cola de fibrina<sup>7,8</sup> associados à dificuldade de obtê-la e aos riscos de contaminação cruzada que ela oferece<sup>8</sup>, em 1997, Whitman descreveu o uso de concentrado de plaquetas autólogo para melhorar a cicatrização<sup>11</sup>.

Desde então os produtos contendo fatores de crescimento derivados da plaqueta são utilizados com o nome de plasma rico em plaquetas (PRP) em diversas situações na medicina e na odontologia<sup>9</sup>. O PRP também é conhecido como plasma enriquecido de plaquetas (PeRP), concentrado rico em plaquetas (PRC) ou gel de plaquetas autólogo<sup>9</sup>. O PRP é produzido a partir da centrifugação do sangue retirado do próprio paciente minutos antes da cirurgia<sup>2</sup>.

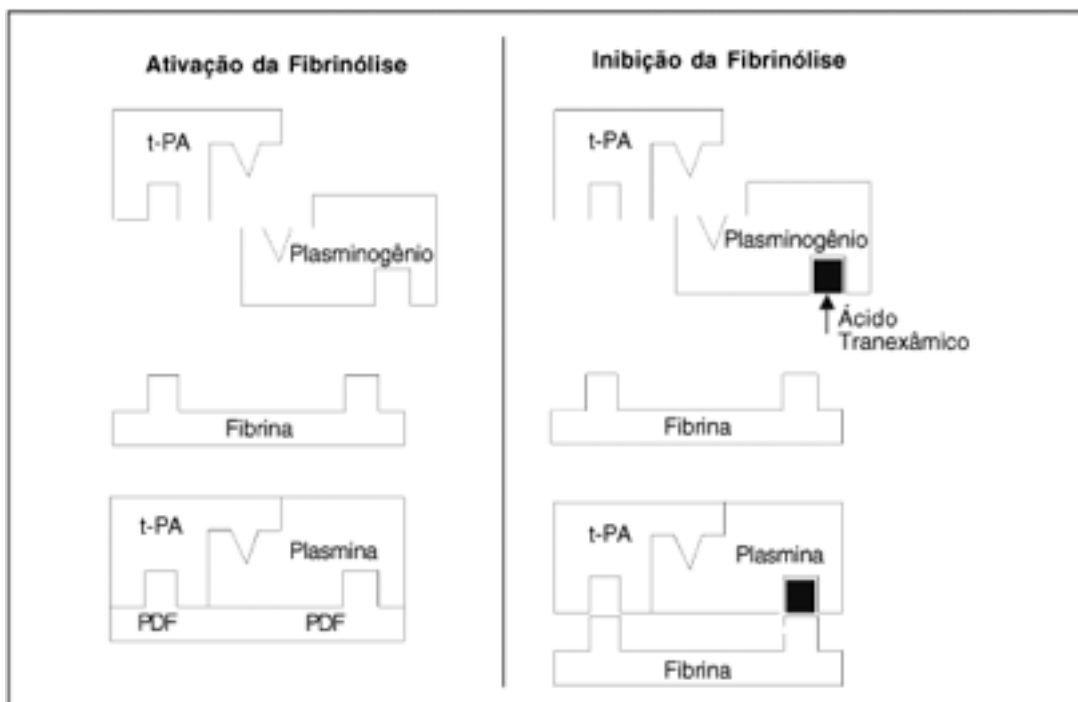
Os fatores de crescimento presentes no PRP são citocinas provenientes do sangue, que participam do processo natural de cicatrização e podem modifica-lo e acelerá-lo de acordo com a sua concentração. Esses fatores têm importante papel na proliferação celular, na quimiotaxia, na diferenciação celular e na angiogênese<sup>12</sup>.

No ano 2000, durante o Congresso da Academia Americana de Ortopedia, Mooar et al. demonstraram, pela primeira vez, o uso do gel de plaqueta autólogo no pós-operatório de prótese total de joelho com bons resultados<sup>13</sup>.

Desde 2006, vêm sendo publicados estudos sobre o uso do PRP após a artroplastia total do joelho com resultados conflitantes e ainda não há consenso sobre sua eficácia<sup>1-3,14-17</sup>. Em alguns estudos, o uso do PRP resultou em menor perda sanguínea, menos hemotransfusão, melhora na cicatrização, menos infecção e dor pós-operatória e menor tempo de internação<sup>1-3,14,15</sup>. Outros não demonstram menos sangramento, mas boa ação analgésica<sup>16</sup>. A dor no pós-operatório imediato prejudica a mobilidade e reduz a capacidade do paciente em cooperar com o tratamento de reabilitação, além de potencializar a queixa após a alta hospitalar<sup>18</sup>. Nesses casos, há dificuldade nas atividades de vida diária, dependência física e restrição de mobilização do membro operado; o paciente aumenta a ansiedade e o desânimo, podendo constituir um complicador no processo de reabilitação e ainda levar à hiperalgesia local<sup>19</sup>. Como alternativa, o uso de analgésicos opioides no pós-operatório é recomendado, entretanto, a literatura atual evidencia que estes estão associados a diversos efeitos colaterais indesejáveis incluindo náusea, vômito, hipotensão, retenção urinária, delírio e aumento nas taxas de infecção, que conseqüentemente geram um aumento no tempo de internação e custo financeiro adicional ao procedimento<sup>18</sup>.

Paralelamente aos selantes como a fibrina e o PRP, os antifibrinolíticos também têm sido utilizados para reduzir sangramento<sup>20,21</sup>. O ácido tranexâmico (ATX) é o mais utilizado<sup>22-27</sup>. O ATX é um análogo da lisina que inibe a fibrinólise por bloquear, com alta afinidade, os locais de ligação da lisina ao plasminogênio, impedindo, com isso, a formação do complexo entre plasminogênio, fibrina e ativador tecidual do plasminogênio<sup>28</sup> (Figura 1). O ATX é um produto sintético, pouco oneroso e de fácil acesso<sup>24,27</sup>, aplicado com bons resultados na cirurgia cardíaca, atenuando os distúrbios hemostáticos, há mais de 20 anos<sup>29</sup>.

**Figura 1** - Mecanismo de ação do ácido tranexâmico (ATX).



O sítio do plasminogênio onde a fibrina se liga é ocupado pelo ATX, impedindo a fibrinólise. t-PA: ativador tecidual do plasminogênio; PDF: produtos de degradação da fibrina<sup>28</sup>.

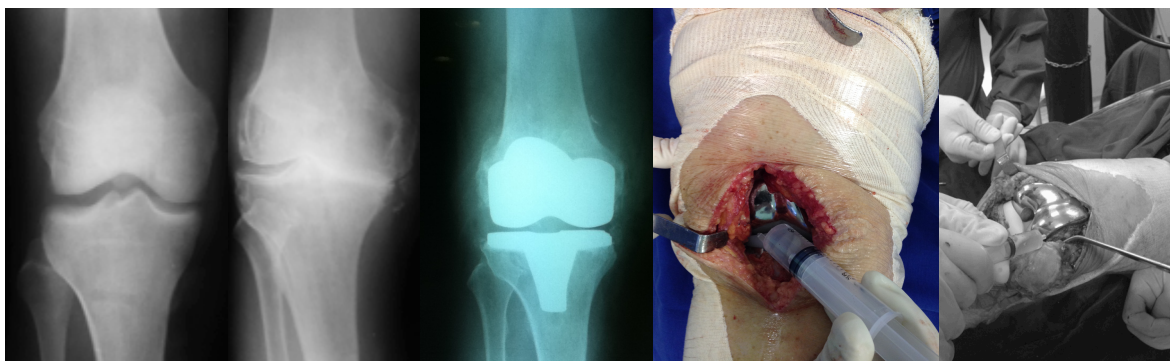
**Fonte:** Santos ATL, Splettstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP. Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea. Rev Bras Anesthesiol. 2007;57(5):Figura 4 na página 554.

A ortopedia, inicialmente, hesitou em utilizar-se da substância uma vez que havia uma lacuna de informações referente à segurança do uso do ATX em relação a eventos tromboembólicos<sup>30,31</sup>. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado os benefícios e a segurança do ATX em ATJ, revelando diferentes vias de administração e dosagens terapêuticas<sup>32,33</sup>.

A administração intra-articular do ATX nas ATJ tem resultados demonstrados, diminuindo efetivamente a queda da hemoglobina, a perda de sangue pelo dreno e a necessidade de transfusão em até 48 horas de pós-operatório<sup>32</sup>. Por enquanto, para reduzir sangramento, esse parece ser o método mais efetivo, apesar de não ser relacionado diretamente a cicatrização e não ter sua eficácia no controle da dor e na melhora da função pós-operatória do joelho comprovada.

A hipótese deste estudo é de que o uso do PRP associado ao ATX seja efetivo no controle do sangramento e da dor e melhore a cicatrização e a função após a ATJ.

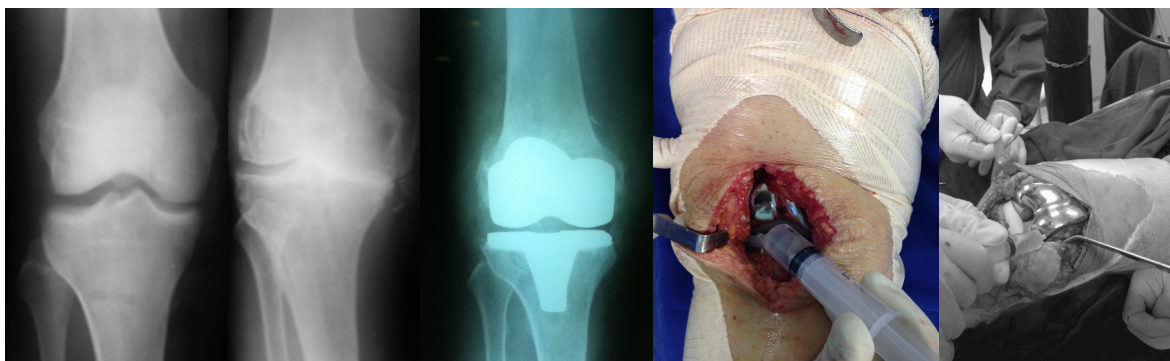
## ***Objetivo***



## **2. OBJETIVO**

Avaliar a eficácia do PRP e do ATX na artroplastia total do joelho com relação à queda do nível da hemoglobina, ao controle da dor pós-operatória, ao ganho de flexão do joelho e ao ganho de função do membro inferior.

## ***Metodologia***



### 3. METODOLOGIA

Tipo de estudo:

Ensaio clínico prospectivo cego randomizado

Tamanho da amostra:

84 pacientes

Tempo de seguimento:

Dois anos

Local da pesquisa:

Estudo realizado nas dependências da Santa Casa de Londrina-PR.

Etapas desenvolvidas:

a) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição sob o protocolo número 634815 (Anexo 1) .

b) Seleção dos pacientes:

**Critérios de inclusão:** pacientes esclarecidos sobre a pesquisa e com osteoartrose tricompartmental do joelho, de ambos os sexos, com prótese total do joelho já indicada e aguardando o agendamento do procedimento. Sem diagnóstico de doença inflamatória, sem história de fibrilação atrial, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar prévia.

**Critérios de exclusão:** diagnóstico de doença inflamatória. Uso de medicações anticoagulantes até sete dias antes da cirurgia. Cirurgias anteriores no mesmo joelho. Pacientes com deformidades irreduzíveis que durante o ato operatório necessitariam de liberação de partes moles mais extensas que impediriam o fechamento adequado da cápsula articular. Impossibilidade de seguimento clínico pós-operatório.

Foram realizadas orientações aos pacientes selecionados sobre a necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

#### c) Randomização

Para a randomização foram realizados sorteios, pelo cirurgião, no dia anterior à cirurgia, até que se atingissem ao menos 20 pacientes em cada grupo. Os pacientes não foram informados sobre o grupo ao qual pertenceriam, desconhecendo totalmente essa informação até o fim do projeto.

#### d) Definição dos grupos:

**Controle** (21 pacientes): prótese total de joelho e aplicação intra-articular apenas de soro fisiológico.

**Experimental ATX** (23 pacientes): prótese total de joelho e aplicação de ATX intra-articular.

**Experimental PRP** (20 pacientes): prótese total de joelho e aplicação de PRP intra-articular.

**Experimental PRP+ATX** (20 pacientes): prótese total de joelho e aplicação de PRP e ATX intra-articular.

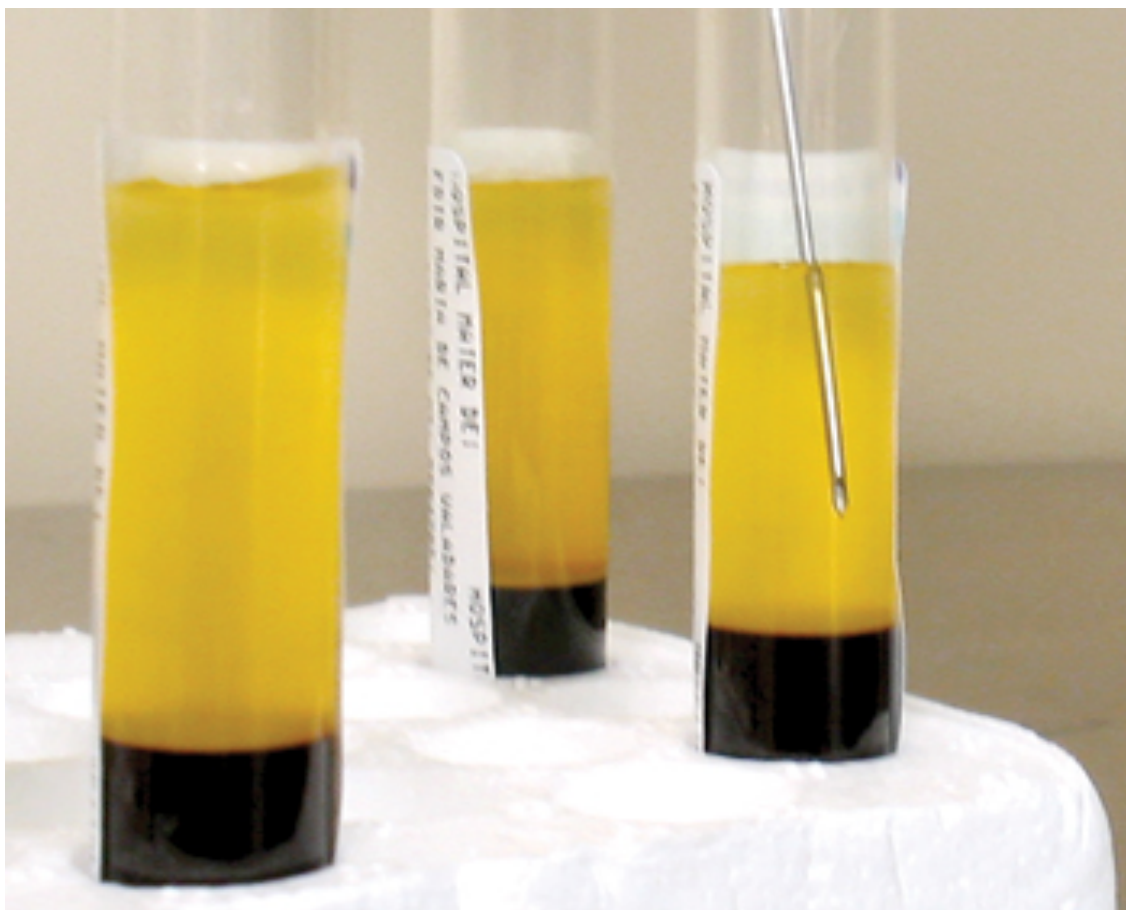
e) Preparo do PRP:

O preparo do PRP foi realizado por profissional com competência e treinamento para a execução do processo.

Foram coletados 20 mL de sangue dos pacientes em tubos de coleta a vácuo de 5 mL com 10% de citrato de sódio para anticoagulação. Os tubos foram centrifugados a 1200 RPM por 10 minutos e à temperatura ambiente em centrífuga com 6,5 cm de raio (FANEM®, Guarulhos, São Paulo, Brasil). O resultado dessa centrifugação permitiu a separação de três componentes: células vermelhas (fundo do tubo), células brancas (fina camada sobre as hemácias) e plasma (camada mais superficial) (Figura 2). O plasma foi removido para outro tubo estéril de 10 mL, e este centrifugado, na mesma centrífuga e na mesma rotação, por cinco minutos. Após o final dessa segunda centrifugação, a camada superior de plasma obtida (aproximadamente 50%) foi desprezada em virtude da pequena quantidade de plaquetas ali presentes. A porção inferior, rica em

plaquetas e denominada PRP, foi colocada em placa de Petri estéril já no campo cirúrgico. O volume do PRP produzido foi de 5 a 7ml em todos os casos. Em seguida foi colocada na seringa para a aplicação pelo cirurgião. A cada cinco pacientes, parte do PRP preparado foi separado e submetido à análise da quantidade de plaquetas em contador automático (ADVIA 120 Siemens®, Berlim e Munique, Alemanha).

**Figura 2** - Plasma sendo retirado após primeira centrifugação



Fonte: Arquivo pessoal.

## f) Ácido tranexâmico:

A dose de tratamento do ATX usada foi de 1 g (quatro ampolas com 5 mL cada e concentração de 50 mg/mL – Figura 3), administrada topicamente, com base em estudos anteriores<sup>34,35</sup>. Após limpeza da cavidade articular, 20 mL da droga foram aplicados e mantidos por cinco minutos antes da cápsula articular e da ferida serem fechadas.

**Figura 3** - Ácido tranexâmico 250 mg/mL (4 ampolas de 5 mL)



Fonte: Arquivo pessoal.

g) Técnica cirúrgica utilizada:

1. Paciente em posição decúbito dorsal horizontal sob raquianestesia. Técnica padrão de assepsia e antisepsia e colocação de campos estéreis.
2. Realizada a colocação de um garrote na raiz da coxa e incisão mediana anterior desde a região sobre o tendão quadricipital até a pele sobre o tendão patelar. Incisão do tecido celular subcutâneo e bursas. Artrotomia parapatelar medial.
3. Ressecção parcial da gordura de Hoffa, luxação lateral da patela. Ressecção dos meniscos, ligamentos cruzados e osteófitos.
4. Preparo do fêmur com guia intramedular e cortes para prótese com estabilização posterior. Preparo da tibia com guia extramedular. Ressecção de vestígios de osteófitos e corpos livres posteriores. Testes de componentes de prova femoral e tibial, avaliado o alinhamento do eixo do membro e realizado o balanço de partes moles. Utilizados guias de corte da marca Zimmer® (Warsaw, Indiana, Estados Unidos).
5. Preparo da patela retirando osteófitos, cauterização a seu redor com eletrocauterio em Blend 2 e teste da excursão patelar.
6. Lavagem com soro fisiológico.
7. Cimentação dos componentes tibial e femoral em um tempo da marca Metabio® (Limeira, São Paulo, Brasil)
8. Nova lavagem com soro fisiológico e retirada de restos do cimento.
9. Aplicação da solução salina de soro fisiológico no grupo controle, PRP, ATX ou ambos em toda articulação exposta, nos casos selecionados. (Figuras 4 e 5) antes do fechamento da cápsula articular.
10. Sutura por planos, curativo e soltura do garrote.



**Figura 4** - Aplicação do PRP na cavidade articular



Fonte: Arquivo pessoal.

**Figura 5-** Aplicação do ATX na cavidade articular



Fonte: Arquivo pessoal.

Coleta de dados (Quadro 1):

A coleta de dados no pré e pós-operatório foi feita através de:

1. Exames de dosagem de hemoglobina (Hb) sérica no pré-operatório e 24 e 48 horas após a cirurgia. Foi avaliada a necessidade de transfusão para valores abaixo de 7 mg/dl com sinais clínicos de anemia aguda.
2. Exame clínico do paciente nos seguintes intervalos de tempo do pós-operatório: 24 horas, 48 horas, 7 dias, 21 dias, 2 meses, 6 meses, 1 ano e 2 anos após a cirurgia. a) Amplitude de movimento utilizando-se do goniômetro. b) Avaliação da dor através de escala numérica (EN) que

consiste em instrumento unidimensional que contém uma escala de 11 pontos (0-10), na qual zero é classificado como nenhuma dor e 10 como a maior dor já sentida. Cada paciente selecionou um único número que melhor representasse a intensidade da sua dor no momento da avaliação.

c) Anotadas alterações na cicatrização da ferida até os dois meses pós-operatório.

3. Para avaliação da função do joelho pré-operatório e depois de 2 meses, 6 meses, 1 ano e 2 anos após a cirurgia, utilizado o instrumento WOMAC na forma traduzida e validada para a língua portuguesa<sup>33</sup> (Apêndice 2).
4. Investigação dos casos suspeitos de infecção com punção articular com contagem de células e cultura do líquido, exames séricos como hemograma e marcadores inflamatórios para indicação de antibioticoterapia, debridamento cirúrgico ou retirada do implante.

**Quadro 1.** Modelo da planilha utilizada para a coleta dos dados dos parâmetros analisados nos diferentes intervalos de tempo (pré e pós-cirúrgico)

	Pré	24h	48h	7 dias	21 dias	2 meses	6 meses	1 ano	2 anos
Hb	X	X	X						
Flexão joelho		X	X	X	X	X	X	X	X
Dor		X	X	X	X	X	X	X	X
WOMAC	X					X	X	X	X
Transfusão		X	X						
Ferida		X	X	X	X	X			
Sinais de infecção				X	X	X	X	X	X

Hb: hemoglobina; dor: escala numérica de dor; WOMAC: Índice Western Ontario and McMaster Universities<sup>(33)</sup>; transfusão: avaliada necessidade de transfusão sanguínea; ferida: observadas alterações na cicatrização; sinais de infecção: colhidos exames séricos e avaliada a necessidade de antibioticoterapia, debridamento cirúrgico ou retirada do implante.

Protocolo pós-operatório utilizado:

1. Durante a internação foram usados como analgésicos: 1 g de dipirona endovenosa a cada 6 horas e 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 8 horas;
2. Pacientes com dor igual ou acima de 7 na escala numérica de dor receberam 4 mg de morfina endovenosa a cada 4 horas;
3. No momento da alta, foram prescritos 1 g de dipirona via oral a cada 6 horas se houvesse dor e 50 mg de cloridrato de tramadol via oral a cada 8 horas se persistisse a dor mesmo com o uso da dipirona;
4. Todos os pacientes receberam como profilaxia para trombose venosa profunda uma dose de 40 mg de enoxaparina subcutânea após 8, 24 e 48 horas da cirurgia no hospital, e foram prescritos 10 mg diários de rivaroxaban por mais 10 dias em casa;
5. Profilaxia com antibiótico foi feita com 2 g de cefazolina endovenosa na indução anestésica e 1 g de cefazolina a cada 8 horas por 48 horas;
6. O primeiro curativo foi trocado no hospital no segundo dia pós-operatório, antes da alta, no ambulatório no sétimo dia e em casa diariamente até a retirada dos pontos, no 21<sup>o</sup> dia;
7. Paciente orientado a andar com apoio total do pé no membro operado desde o 2<sup>o</sup> dia pós-operatório, com auxílio de andador, até 21<sup>o</sup> dia;
8. A fisioterapia com ênfase no ganho de amplitude de movimento, fortalecimento do músculo quadríceps, alongamento dos músculos isquiotibiais e treino de marcha com carga total e andador foi iniciada ainda na internação e indicada a ser realizada até o segundo mês pós-operatório para todos os pacientes;

9. Exames radiológicos dos joelhos foram realizados no pós-operatório imediato e no ambulatório nos retornos com 2, 6, 12 e 24 meses de pós-operatório;
10. Parâmetros avaliados nos retornos: dor e sintomas relacionados ao joelho, arco de movimento, alinhamento do membro e função.

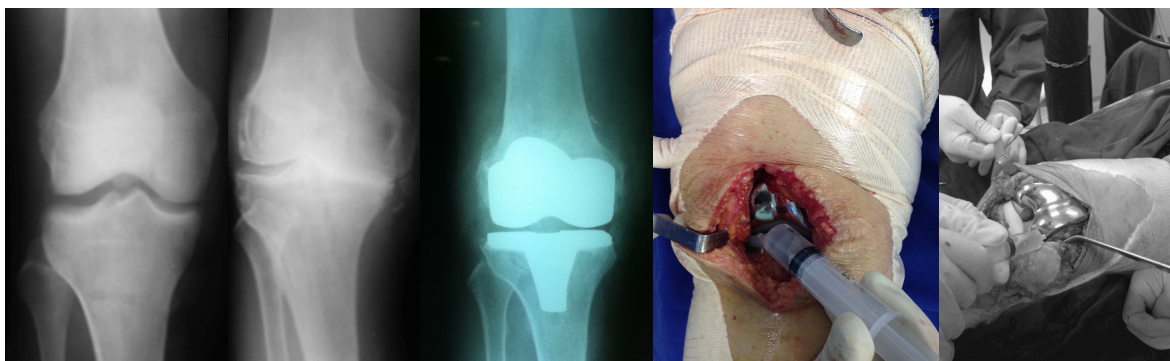
#### Análise estatística:

O cálculo do poder estatístico da amostra foi feito utilizando-se o comando *sampsi* do software STATA, versão 11, baseado no método proposto por Frison e Pocock<sup>36</sup> para um desenho de comparação de grupos com medidas repetidas e usando como parâmetro a queda no valor da hemoglobina. Adotando um nível de significância de 5% e variando o poder do teste, concluiu-se que 20 pacientes por grupo garantiriam no mínimo um poder de 95% para as comparações.

As comparações entre os grupos em relação à variável queda do valor da hemoglobina foram realizadas através da análise de variância (ANOVA). Quando pertinente, o pós-teste de Tukey para as comparações múltiplas foi utilizado<sup>37</sup>.

Para as comparações entre tempos e grupos envolvendo as variáveis quantitativas amplitude de movimento, da escala numérica de dor e da função através do WOMAC foi proposto o modelo de regressão linear com efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos)<sup>38</sup>. Para as comparações foi utilizado o pós-teste por contrastes ortogonais<sup>38</sup>.

## ***Resultados***



#### 4. RESULTADOS

Os 84 pacientes incluídos no estudo foram acompanhados até o 6<sup>o</sup> mês pós-operatório, sendo 21 no grupo controle, 23 no grupo ATX, 20 no grupo PRP e 20 no grupo PRP+ATX. Oitenta e dois (97%) foram avaliados até um ano de pós-operatório, sendo 21 no grupo controle, 22 no grupo ATX, 19 no grupo PRP e 20 no grupo PRP+ATX. E 68 (81%) até os dois anos, sendo 21 no grupo controle, 13 no grupo ATX, 16 no grupo PRP e 18 no grupo PRP+ATX. A média de idade dos pacientes foi de 69,14 (55-81) anos no grupo controle, 68,3 (55-86) no grupo ATX, 66,4 (50-79) no grupo PRP e 68,75 (56-79) no grupo PRP+ATX. A distribuição dos sexos mostrou sete pacientes do sexo masculino no grupo controle, cinco no grupo ATX, seis no grupo PRP e oito no grupo PRP+ATX. Os valores de hemoglobina e pontuação no questionário WOMAC equivaleram-se estatisticamente entre os quatro grupos no pré-operatório (Tabela 1).

**Tabela 1. Dados demográficos**

	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo ATX</b>	<b>Grupo PRP</b>	<b>Grupo PRP+ATX</b>
Número de pacientes operados	21	23	20	20
Número de pacientes acompanhados até 1 ano	21	22	19	20
Número de pacientes acompanhados até 2 anos	21	13	16	18
Média de idade	69,14 (55-81)	68,30 (55-86)	66,40 (50-79)	68,75 (56-79)
Sexo (masculino/feminino)	7/14	5/18	6/14	8/12
Valor de hemoglobina	12,19	12,40	11,61	12,41
pré-operatório (média e desvio padrão)	(1,60)	(1,26)	(1,41)	(1,67)
WOMAC pré-operatório	73,52	77,48	73,20	75,40
(média e desvio padrão)	(5,25)	(7,77)	(5,94)	(8,69)

Na plaquetometria foi identificado que, nos casos de pior rendimento, a quantidade de plaquetas foi o dobro da quantidade inicial presente no plasma dos pacientes. Em média houve aumento de 2,55 vezes no número de plaquetas. Houve pacientes em que a plaquetometria após a segunda centrifugação foi 3,56 vezes maior (Tabela 2).

**Tabela 2. Plaquetometria no pré-operatório e no PRP preparado**

<b>Plaquetometria</b>	<b>Dosagem plaquetas sérica</b>	<b>Dosagem plaquetas no PRP</b>	<b>Aumento de concentração</b>
Paciente 1 grupo PRP	200.000	550.000	2,75
Paciente 6 grupo PRP	277.000	620.000	2,23
Paciente 11 grupo PRP	155.000	480.000	3,10
Paciente 16 grupo PRP	416.000	880.000	2,11
Paciente 1 grupo PRP+ATX	183.000	450.000	2,45
Paciente 6 grupo PRP+ATX	238.000	513.000	2,15
Paciente 11 grupo PRP+ATX	295.000	834.000	2,82
Paciente 16 grupo PRP+ATX	174.000	621.000	3,56
Total	1.938.000	4.948.000	2,55

Fonte: O autor (2017).

A Tabela 3 mostra que houve diferença estatística significativa ( $p < 0,01$ ) na medida da queda da hemoglobina com 48 horas de pós-operatório entre os grupos em que o ATX foi utilizado em comparação ao grupo controle e ao grupo PRP, sem diferença entre os grupos com ATX isolado ou associado ao PRP. Na avaliação da dor houve significativa vantagem nos grupos que utilizaram o ATX nas avaliações com 24 e 48 horas de pós-operatório e no grupo que utilizou o PRP isolado na avaliação com 48 horas de pós-operatório em relação

ao grupo controle ( $p < 0,01$ ). O ganho de flexão nas primeiras 24 horas de pós-operatório foi melhor nos grupos que utilizaram o ATX em comparação ao grupo PRP e controle ( $p < 0,05$ ), sem diferença entre os grupos com ATX isolado ou associado ao PRP.

Nas avaliações da queda de hemoglobina nas primeiras 24 horas, da dor desde a primeira semana, do ganho de flexão desde as primeiras 48 horas e nos questionários de função WOMAC a partir do segundo mês não houve nenhuma diferença entre os quatro grupos até os dois anos de pós-operatório (Tabela 3).

**Tabela 3. Comparação entre os grupos**

	<b>Grupo controle (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo ATX (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP+ATX (média e desvio padrão)</b>	<b>Valor p</b>
Queda de Hb 24h	1,38 (0,95)	0,97 (0,54)	1,33 (1,18)	0,71 (0,63)	>0,05
Queda de Hb 48h	2,28 (1,15) <sup>a</sup>	1,50 (0,66) <sup>b</sup>	2,01 (1,02) <sup>ab</sup>	1,29 (0,81) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01</b>
Média da dor 24h	6,33 (1,11) <sup>a</sup>	5,30 (1,92) <sup>b</sup>	5,45 (1,47) <sup>ab</sup>	4,90 (2,43) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01</b>
Média da dor 48h	3,81 (1,08) <sup>a</sup>	2,48 (0,95) <sup>b</sup>	2,70 (1,26) <sup>b</sup>	2,65 (1,46) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,01</b>
Média da dor 1 semana	2,38 (0,67)	1,83 (0,94)	1,65 (0,88)	1,80 (1,58)	>0,05
Média da dor 3 semanas	1,67 (0,8)	1,35 (0,98)	0,90 (1,02)	1,15 (1,04)	>0,05
Média da dor 2 meses	1,33 (0,73)	0,96 (1,07)	0,50 (0,83)	0,65 (1,04)	>0,05
Média da dor 6 meses	0,95 (0,8)	0,48 (0,9)	0,55 (0,83)	0,25 (0,55)	>0,05
Média da dor 1 ano	0,29 (0,56)	0,36 (1,05)	0,63 (1,38)	0,15 (0,49)	>0,05

(Continuação)

	<b>Grupo controle (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo ATX (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP (média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP+ATX (média e desvio padrão)</b>	<b>Valor p</b>
Média da dor 2 anos	0,14 (0,36)	0,77 (1,48)	0,24 (0,97)	0,39 (0,7)	>0,05
Ganho de flexão 24h	62,86 (11,89) <sup>a</sup>	70,87 (10,41) <sup>b</sup>	58,00 (10,05) <sup>a</sup>	67,75 (12,4) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,05</b>
Ganho de flexão 48h	80,00 (8,37)	80,43 (9,28)	76,50 (6,71)	78,75 (9,16)	>0,05
Ganho de flexão 1 semana	86,67 (7,13)	88,04 (8,49)	87,50 (8,96)	89,00 (9,12)	>0,05
Ganho de flexão 3 semanas	95,48 (8,2)	94,57 (9,16)	93,00 (10,81)	97,50 (10,58)	>0,05
Ganho de flexão 2 meses	97,38 (9,17)	99,13 (11,35)	100,25 (14,55)	103,50 (13,48)	>0,05
Ganho de flexão 6 meses	96,90 (6,61)	105,65 (14,17)	101,25 (13,07)	111,00 (11,65)	>0,05
Ganho de flexão 1 ano	109,05 (9,44)	109,55 (12,53)	108,68 (13,93)	117,50 (9,67)	>0,05
Ganho de flexão 2 anos	113,10 (10,43)	112,31 (10,92)	112,50 (11,83)	118,89 (10,65)	>0,05
WOMAC 2 meses	36,05 (4,59)	42,74 (12,12)	41,45 (8,75)	39,90 (6,32)	>0,05
WOMAC 6 meses	20,90 (5,16)	20,57 (5,87)	20,90 (9,36)	18,55 (4,72)	>0,05
WOMAC 1 ano	14,10 (4,41)	14,73 (7,5)	14,53 (9,16)	9,95 (5,42)	>0,05
WOMAC 2 anos	10,05 (4,25)	11,00 (7,31)	8,94 (6,57)	10,17 (5,93)	>0,05

Fonte: O autor (2017).

Nota: **ATX**: ácido tranexâmico, **PRP**: plasma rico em plaquetas, **Hb**: hemoglobina, **WOMAC**: índice Western Ontario and McMaster Universities.

Com o intuito de sensibilizar a avaliação da dor os pacientes foram divididos de acordo com a nota atribuída à intensidade da dor, graduada em leve (entre 0 e 3), moderada (entre 4 e 6) e forte (entre 7 e 10). Na Tabela 4 foi identificado que na avaliação em 24 e 48 horas houve significativa diferença a favor dos grupos com medicação em relação ao grupo controle, não havendo diferença estatística entre os que utilizaram o ATX ou o PRP isoladamente ou em associação. Na avaliação feitas depois de 7 e 21 dias, de 2 e 6 meses e de 1 e 2

anos não houve diferença entre nenhum dos grupos.

**Tabela 4. Comparação em grupos da dor**

	<b>Grupo ATX</b> <b>(média e</b> <b>desvio</b> <b>padrão)</b>	<b>Grupo</b> <b>controle</b> <b>(média e</b> <b>desvio</b> <b>padrão)</b>	<b>Grupo PRP</b> <b>(média e</b> <b>desvio</b> <b>padrão)</b>	<b>Grupo</b> <b>PRP+ATX</b> <b>(média e</b> <b>desvio padrão)</b>	<b>Valor</b> <b>p</b>
24 horas leve	5 (21,74%)	0	3 (15%)	6 (30%)	
24 horas moderada	14 (60,87%)	10 (47,62%)	12 (60%)	8 (40%)	<b>0,04</b>
24 horas grave	4 (17,39%)	11 (52,38%)	5 (25%)	6 (30%)	
48 horas leve	22 (95,65%)	7 (33,33%)	16 (80%)	16 (80%)	
48 horas moderada	1 (4,35%)	14 (66,67%)	4 (20%)	4 (20%)	<b>&lt;0,01</b>
48 horas grave	0	0	0	0	
7 dias leve	23 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	
7 dias moderada	0	0	0	2 (10%)	>0,05
7 dias grave	0	0	0	0	
21 dias leve	23 (100%)	21 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	
21 dias moderada	0	0	1 (5%)	0	>0,05
21 dias grave	0	0	0	0	
2 meses leve	22 (95,65%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
2 meses moderada	1 (4,35%)	0	0	0	>0,05
2 meses grave	0	0	0	0	
6 meses leve	23 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
6 meses moderada	0	0	0	0	>0,05
6 meses grave	0	0	0	0	
1 ano leve	21 (95,45%)	21 (100%)	17 (89,47%)	20 (100%)	
1 ano moderada	1 (4,55%)	0	2 (10,53%)	0	>0,05

(Continuação)

	<b>Grupo ATX</b> <b>(média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo controle</b> <b>(média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP</b> <b>(média e desvio padrão)</b>	<b>Grupo PRP+ATX</b> <b>(média e desvio padrão)</b>	<b>Valor p</b>
1 ano grave	0	0	0	0	
2 anos leve	11 (84,62%)	21 (100%)	16 (94,12%)	18 (100%)	
2 anos moderada	2 (15,38%)	0	1 (5,88%)	0	>0,05
2 anos grave	0	0	0	0	

Fonte: O autor (2017).

Durante o seguimento dos 84 pacientes foram diagnosticados cinco casos (5,9%) de deiscência da ferida e infecção superficial tratados com curativos e antibioticoterapia via oral com sucesso (sendo dois no grupo controle, dois no ATX e um no PRP+ATX). Foram tratados dois casos (2,4%) de infecção profunda aguda que necessitaram debridamento, retirada do implante e revisão em segundo tempo com boa evolução (ambos no grupo PRP). Também foram tratados dois casos (2,4%) de infecção profunda tardia (após terceiro mês de pós-operatório) com revisão em dois tempos com boa evolução (um no grupo ATX e um no PRP). Em um caso (1,2%) foi indicada revisão para substituição da patela que, não foi realizada em nenhuma das cirurgias primárias. No total foram realizadas cinco (5,9%) revisões no período de dois anos. Foram realizadas três manipulações para tratar artrofibrose (uma no grupo ATX, uma no PRP e uma no PRP+ATX). Nenhum caso necessitou transfusão sanguínea (sendo critério para transfusão o valor da hemoglobina menor que 7 mg/dL observado em pacientes sintomáticos). Não houve casos diagnosticados de trombose ou tromboembolismo. As complicações encontradas não se mostraram

estatisticamente associadas à presença ou à ausência do PRP ou do ATX nos grupos (Tabela 5).

**Tabela 5. Complicações**

	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo ATX</b>	<b>Grupo PRP</b>	<b>Grupo PRP+ATX</b>	<b>Total</b>
Deiscência e infecção superficial da ferida	2 (9,5%)	2 (8,7%)	0	1 (5%)	5 (5,9%)
Infecção profunda aguda (até 3 meses)	0	0	2 (10%)	0	2 (2,4%)
Infecção profunda tardia (após 3 meses)	0	1 (4,3%)	1 (5%)	0	2 (2,4%)
Necessitou revisão	0	1 (4,3%)	4 (20%)	0	5 (5,9%)
Manipulação por artrofibrose	0	1 (4,3%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (3,5%)
Transfusão	0	0	0	0	0
Tromboembolismo	0	0	0	0	0
Total de pacientes	2 (9,5%)	4 (17,3%)	5 (25%)	2 (10%)	13 (15%)

Fonte: O autor (2017).

## ***Discussão***



## 5. DISCUSSÃO

Não encontramos na literatura estudo em que o ATX e o PRP foram utilizados simultaneamente na ATJ. Nesse estudo buscou-se associar o efeito principalmente cicatrizante e anti-inflamatório do PRP com o efeito hemostático do ATX. Esta discussão baseia-se em estudos prévios em que as substâncias foram utilizadas de forma isolada na ATJ.

A administração de 1 g de ATX tópico isolado ou associado ao PRP foi efetiva em reduzir sangramento baseado na queda do valor da hemoglobina. Esse fato comprovado mais uma vez neste estudo já era conhecido<sup>25,26,32,34</sup>. A via de administração mais comum para a aplicação do ATX em estudos publicados sobre a ATJ é a endovenosa. A administração endovenosa em dose única ou doses repetidas teve o seu uso inicialmente, em procedimento ortopédico, baseado em estudos prévios na cirurgia cardíaca<sup>39</sup>. No entanto, existem evidências demonstrando que apenas uma fração da droga injetável pode atingir a localização alvo, o que conseqüentemente reduziria sua eficácia<sup>40</sup>, que até 95% do fármaco pode ser eliminado pela urina e que em pacientes com insuficiência renal a dose deve ser corrigida<sup>28</sup>. Quando administrado em altas doses ou injetado rapidamente, foram relatados sintomas gastrointestinais menores, como náusea e vômito<sup>41</sup>. O uso intra-articular gera redução de custos pois podem-se usar menores doses, sem efeitos colaterais sistêmicos, e o próprio cirurgião pode fazer as aplicações<sup>42</sup>. Já há estudos prospectivos controlados demonstrando vantagens para o uso tópico<sup>42,43</sup>.

No nosso estudo o PRP não foi efetivo em reduzir o sangramento nem potencializou o efeito do ATX. Mochizuk et al. em 2016 publicaram estudo clínico prospectivo, controlado e randomizado com 315 joelhos que demonstra haver

menor sangramento através do dreno assim como menor queda de hemoglobina nos pacientes em que o PRP foi aplicado intra-articular, após sutura da cápsula, e ativado com trombina e cloreto de cálcio<sup>15</sup>. No presente estudo o PRP foi aplicado com a articulação ainda aberta e exposta com a intenção de obter melhor distribuição da substância e descartou-se o uso da trombina para ativar o PRP pois a ativação endógena pelo colágeno dos tecidos da articulação exposta mostra um padrão de liberação de citocinas durante um período mais longo e sustentado do que a ativação exógena usando cloreto de cálcio ou trombina<sup>44</sup>. No processo de cicatrização natural, o colágeno exposto no tecido ferido é frequentemente o ativador inicial, gerando adesão plaquetária em uma camada única sobre si. Em segundo tempo, há sobreposição das plaquetas pela via da trombina<sup>45</sup>. Essa maneira, mais próxima da natural, de ativação mais lenta, é funcionalmente útil para que a liberação de fatores de crescimento não ocorra prematuramente, ou seja, antes da formação completa de uma estrutura (“scaffold”) provisória<sup>44</sup>. Entende-se que esse fato, que pode ser benéfico para o controle da dor, possa ter atrasado o efeito do PRP no momento em que ocorreu o maior sangramento, logo após a reperusão, e que a substância não tenha atingido seu efeito máximo para hemostasia. A forma de preparar e aplicar o PRP continua sendo muito variável na literatura, constituindo a principal limitação para qualquer revisão sistemática ou meta-análise, e os resultados seguem conflitantes. Em uma recente meta-análise com 12 estudos e 1333 joelhos não foi demonstrada diferença estatística para a queda do valor da hemoglobina em pacientes em que o PRP foi utilizado<sup>16</sup>. Nessa meta-análise também não há comprovação da melhora na amplitude de movimento e função do joelho, mas demonstra-se que a dor foi menor com o uso do PRP. Outra meta-análise,

publicada em seguida, demonstra que há melhora na amplitude de movimento nos casos em que o PRP foi utilizado, mas sem vantagem para o controle da dor ou ganho da função<sup>17</sup>.

No presente estudo, a análise da dor também mostrou vantagem no grupo que utilizou o PRP nas primeiras 48 horas. Essa vantagem levou à menor utilização de morfina por esse grupo durante a internação (nota para a dor maior ou igual a 7 em cinco pacientes, contra 11 pacientes do grupo controle). A análise do controle da dor e melhora da função do joelho associada ao uso do ATX não havia sido discutida na literatura quando este projeto foi iniciado. No decorrer do trabalho foi encontrada a primeira publicação relacionando o ATX com a melhora da função do joelho nas primeiras horas após a artroplastia em estudo retrospectivo<sup>46</sup>. O estudo ora apresentado demonstra que além de reduzir o sangramento há bom resultado nas primeiras 48 horas após o procedimento com relação à dor e ao ganho na amplitude de movimento, mas este não se manteve nas avaliações ambulatoriais nos primeiros dois meses. A função do joelho analisada através do questionário WOMAC não demonstrou melhor ganho dentro desse prazo.

Apesar de demonstrar que o ATX foi efetivo em reduzir a dor e possibilitou melhor ganho de movimento nas primeiras horas após o procedimento, este estudo foi realizado em um único centro, com número relativamente limitado de pacientes, e, por ser o primeiro estudo prospectivo que demonstra tal resultado, recomenda-se que outros devam ser realizados para que esse efeito seja melhor compreendido.

Como limitações do presente estudo pode-se apontar seu desenho, que permitiu, por parte do cirurgião, saber durante o ato operatório a qual grupo

perencia cada paciente. A perda de pacientes que não completaram o seguimento no período de dois anos (19%) e a não quantificação dos fatores de crescimento e do número de leucócitos residuais nas amostras de PRP também são aspectos que podem ter limitado a discussão dos resultados obtidos.

## ***Conclusão***



## 6. CONCLUSÃO

Foi demonstrado que, nas primeiras 48 horas após o procedimento, o ATX aplicado de maneira tópica na cirurgia de artroplastia total do joelho reduziu a queda da hemoglobina e a dor. Possibilitou melhor ganho de movimento nas primeiras 24 horas.

Da maneira como foi utilizado, o PRP não se mostrou efetivo para reduzir sangramento ou melhorar a função do joelho após a artroplastia em comparação aos controles. Houve melhor controle de dor pós-operatória medida pela escala de dor nas primeiras 48 horas depois da cirurgia.

A associação das duas substâncias utilizadas, da mesma forma que quando utilizadas individualmente, levou ao controle da dor nas primeiras 48 após a cirurgia, mas não demonstrou vantagem ou potencialização dos seus efeitos.

## ***Referências Bibliográficas***



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007;31:309-13.
2. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knape JT, van Zundert A. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2006;50:593-9.
3. Berghoff WJ, Pietrzak WS, Rhodes RD. Platelet-Rich Plasma Application During Closure Following Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics.* 2006;29(7):590.
4. Bosco III JA, Slover JD, Haas JP. Perioperative Strategies for Decreasing Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:232-9.
5. Etchason J, Petz L, Keeler E. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med.* 1995;332:719-24.
6. Christodoulou AG, Ploumis AL, Terzidis IP. The role of timing of tourniquet release and cementing on perioperative blood loss in total knee replacement. *Knee.* 2004;11:313-7.
7. Matras H. Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuitätsstörungen der Rattenhaut. *Osterr. Z. Stomatol.* 1970; 67, 338-59.
8. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion.* 1990;30:741-7.

9. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*. 2009;27:3.
10. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:1580-8.
11. Whitman DH. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 1997;55:1294-9.
12. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo AS. Platelet-Rich Plasma – from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009; 37:2259-72.
13. Mooar PA, Gardner MJ, Klepchick PR. The efficacy of autologous platelet gel in total knee arthroplasty: an analysis of range of motion, hemoglobin, and narcotic requirements. American Academy of Orthopedic Surgeons, 67th Annual Meeting. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000:PE148.
14. Horstmann WG, Slappendel R, van Hellemond G, Wymenga AW, Jack N, Everts PAM. Autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:115-21.
15. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Kawakami K, Koenuma N, Ishibashi M, Shirahata T, Momohara S. Platelet-rich plasma for the reduction of blood loss after total knee arthroplasty: a clinical trial. *Eur J Orthop Surg*

Traumatol. 2016;26(8):901-5.

16. Kuang MJ, Han C, Ma JX, Li F, Zhao J, Fu L, Ma XL. The efficacy of intraoperative autologous platelet gel in total knee arthroplasty: A meta-analysis.

Int J Surg. 2016;36(Pt A):56-65.

17. Li FX, Li Y, Qiao CW, Zhu J, Chen J, Zhang PY. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1316 patients. Int J Surg. 2017;38:109-16.

18. Moucha, Calin S, Weiser. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty. Journal of the AAOS. 2016; 24:60-73.

19. Ferreira AH, Godoy PBG, Oliveira NRC, Diniz RAS, Diniz REAS, Padovani RC, Silva RCB. Investigação da ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes portadores de osteoartrite no joelho: um estudo comparativo. Rev Bras Reumatol. 2015; 55(5):434-438.

20. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2011;16: CD001886.

21. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. Thromb Res. 2009;123(5):687-96.

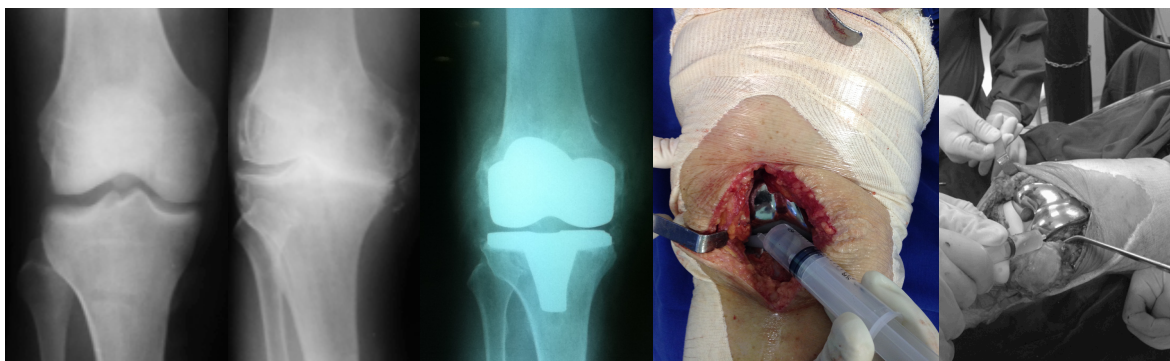
22. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999;57(6):1005-32.

23. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and metaanalysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(12):1577-85.
24. Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, et al. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2013;26(6):387-93.
25. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a metaanalysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(9):1742-52.
26. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV. Topical tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and metaanalysis. *Knee.* 2013;20(5):300-9.
27. Blake PG, Hilal MK, Christopher MD. Economic Impact of Tranexamic acid in Healthy Patientes Undergoing Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty.* 2013;28 Suppl.1:137-9.
28. Santos ATL, Splettstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP. Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57(5):549-64.
29. Pugh SC, Wielogorski AK . A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose of aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth,* 1995;9:240-4.
30. Krivokuca I, Lammers JW. Recurrent pulmonary embolism associated with a hemostatic drug: tranexamic acid. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(1):106-7.

31. Taparia M, Cordingley FT, Leahy MF. Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia. *Eur J Haematol.* 2002;68(5):307-9.
32. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2005;45(8):1302-7.
33. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) para a língua portuguesa. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. 2003.
34. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(13):1153-9.
35. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. A prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013;28(8 Suppl):78-82.
36. Frison L, Pocock SJ. Repeated measures in clinical trials: Analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Statistics in Medicine.* 1992;11:1685-704.
37. Montgomery DC. *Design and Analysis of Experiments.* 5th ed. John Wiley & Sons: New York, 2000.
38. Schall R. Estimation in generalized linear models with random effects. *Biometrika:* Washington, 1991. p.719-27.

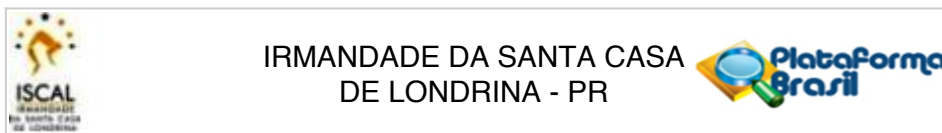
39. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90(5):596-9.
40. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35(11):1639-45.
41. Ericksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong N. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:375-80.
42. Zekcer A, Priori RD, Tieppo, Silva RSD, Severino NR. Comparative study of topical vs. Intravenous tranexamic acid regarding blood loss in total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop,* 2017;52(5):589-595.
43. Aggarwal AK, Singh N, Sudesh P. Topical vs Intravenous Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss After Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study. *J Arthroplasty.* 2016;31(7):1442-8.
44. Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med.* 2011;39:729-34.
45. Brass LF. Thrombin and platelet activation. *Chest.* 2003;124(3):18-25.
46. Mateo LS, Mehdikhani KG, Caceres L, Lee YY, Della Valle AG. Topical Tranexamic Acid May Improve Early Functional Outcomes of Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31(7):1449-52.

## ***Anexo***



## ANEXO

1.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e Ácido Tranexâmico (ATN) aplicados na artroplastia total do joelho

**Pesquisador:** JOAO PAULO FERNANDES GUERREIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 28328114.0.0000.0099

**Instituição Proponente:** Hospital Mater Dei

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 634.815

**Data da Relatoria:** 30/04/2014

**Apresentação do Projeto:**

Foi apresentado reformulação conforme pendências em parecer anterior -Número do Parecer:607.853 de 08/ abril /2014.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia do PRP e do Acido Tranexâmico na cicatrização, dor e hemostasia após artroplastia total do joelho.

Objetivo Secundário:

Melhorar o pós-operatório de artroplastia total do joelho com a aplicação do plasma rico em plaquetas e ácido tranexâmico no final da cirurgia antes do fechamento da cápsula articular e ferida operatória.

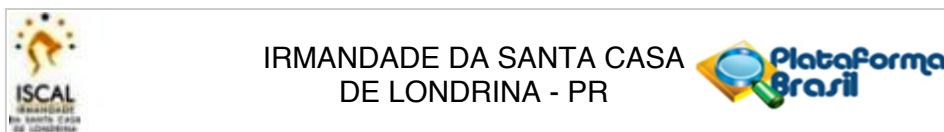
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Pendência atendida sendo adequado o esclarecimento quanto a todo procedimento e quanto a participação no grupo controle.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pendência atendida.

**Endereço:** Rua Espírito Santo, 523, Caixa Postal 1215  
**Bairro:** Centro **CEP:** 86.010-510  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3373-1500 **Fax:** (43)3374-2525 **E-mail:** bioiscal@iscal.com.br



Continuação do Parecer: 634.815

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi o informado com mais clareza sobre os possíveis riscos de participar em cada grupo de estudo e informado quem deverá ser procurado para maiores esclarecimentos e encaminhamento se houver evento adverso.

**Recomendações:**

Recomendamos o cumprimento da Resolução 466/12 capítulo XI itens

- b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foram atendidas as pendências solicitadas sendo que:

- Quanto ao TCLE - sendo informado mais um número de telefone de contato e a quem procurar.
- Quanto ao orçamento: foi informado o custo previsto para o preparo do Plasma Rico em Plaquetas, sendo informado o procedimento normalmente custeado pelo SUS.
- Quanto a informação de como será o procedimento para o retorno do participante da pesquisa no ambulatório, foi acrescentado na Metodologia proposta.

**Situação do Parecer:**

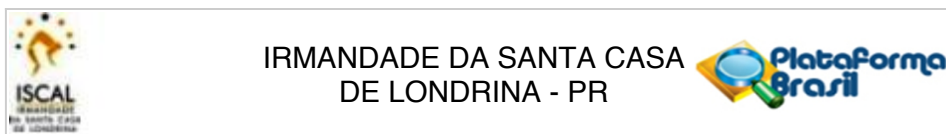
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Rua Espírito Santo, 523, Caixa Postal 1215  
**Bairro:** Centro **CEP:** 86.010-510  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3373-1500 **Fax:** (43)3374-2525 **E-mail:** bioiscal@iscal.com.br



Continuação do Parecer: 634.815

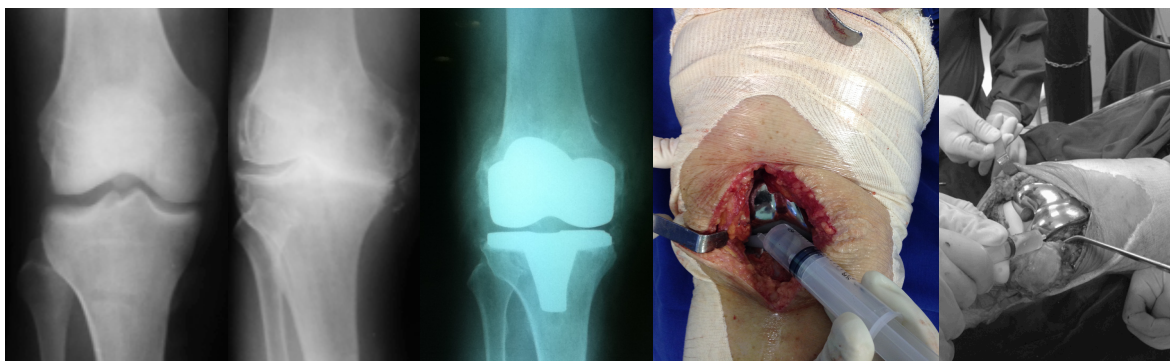
LONDRINA, 05 de Maio de 2014

---

**Assinador por:**  
**ELVIRA MARIA PERIDES LAWAND**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Espírito Santo, 523, Caixa Postal 1215  
**Bairro:** Centro **CEP:** 86.010-510  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3373-1500 **Fax:** (43)3374-2525 **E-mail:** bioiscal@iscal.com.br

## *Apêndices*



## APÊNDICES

### 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Esta pesquisa tem o título “Plasma rico em plaquetas (PRP) e ácido tranexâmico aplicado na artroplastia total do joelho”.

Dr. João Paulo Fernandes Guerreiro, médico do corpo clínico da Irmandade da Santa Casa de Londrina, realizará nessa instituição pesquisa clínica que envolve a artroplastia total do joelho de aproximadamente 80 pacientes, através da técnica cirúrgica consagrada atual. Em 20 pacientes aplicaremos antes do fechamento da ferida o plasma rico em plaquetas (PRP), substância feita a partir de amostra sanguínea do paciente, colhida no início da anestesia. Em 20 pacientes, além do plasma rico em plaquetas (PRP) será aplicado o ácido tranexâmico (ATN), substância selante que reduz o sangramento. Em outros 20 pacientes será aplicado apenas o ácido tranexâmico (ATN)

O objetivo do estudo é analisar os benefícios que o PRP e o ATN podem trazer no controle da dor, do sangramento e melhora na cicatrização.

O plasma rico em plaquetas, ou PRP, é uma parte do sangue humano que contém grande quantidade de plaquetas. As plaquetas são células que participam da coagulação do sangue quando este entra em contato com ferimentos. O PRP usado no estudo será retirado do próprio paciente durante a anestesia.

Em relação aos riscos da cirurgia realizada são edema (inchaço), sangramento (possibilidade transfusão de sangue no intra ou pós-operatório) e/ou hematoma; deiscência de ferida cirúrgica (ruptura dos pontos ou abertura da ferida cirúrgica); dor pós-operatória; rigidez articular (limitação de movimento); acidente anestésico; síndrome dolorosa regional complexa; trombose venosa e suas consequências (formação de um coágulo causando obstrução das veias), incapacidade funcional temporária/definitiva (para atividades de vida diária, do trabalho, desportivas e outras); infecção superficial; infecção profunda e suas consequências (difícil tratamento e erradicação, necessidade de novas internações e intervenções cirúrgicas para limpeza e retirada de materiais de fixação, prováveis sequelas como limitação ou perda funcional do membro operado); lesões neurovasculares (lesões de nervos que podem comprometer a sensibilidade/movimento de determinada região do corpo e/ou membro; lesões de artérias que podem comprometer a irrigação sanguínea de determinada região e/ou membro).

O tempo gasto em média na cirurgia é de 100 minutos.

Serão realizadas avaliações através de exame físico durante a internação (em geral por 2 dias após a cirurgia), 7, 10 e 21 dias, 2, 6 e 12 meses; e anualmente após a cirurgia e radiografias do joelho com 2, 6 e 12 meses, e anualmente após a cirurgia. Da mesma maneira que é feito rotineiramente em nossos pacientes.

No pós-operatório é comum ter algum grau de dor, mas que melhora com a medicação que será prescrita, pode haver inchaço do joelho (que pode ser tratado com medicação e compressa de gelo), leve sangramento nos primeiros dias podem ocorrer também. Qualquer outra dúvida deve ser perguntada ao médico.

Sendo assim, nós solicitamos o seu consentimento para incluí-lo em nosso trabalho e asseguramos manter sigilo, fazendo uso da sua participação para a avaliação científica e possível publicação deste trabalho, dentro dos princípios éticos que devem nortear a pesquisa e nossa profissão.

Gostaria também de esclarecer que a sua participação não implicará em remuneração financeira e, caso não deseje participar, tem a liberdade de fazê-lo, tanto no início como no decorrer do trabalho, sem nenhum prejuízo para sua pessoa.

Em caso de dúvida pode esclarecer com o próprio pesquisador pelo telefone 33770900. Em caso de urgência pode procurar o pronto socorro de ortopedia da Santa Casa de Londrina, telefone 33731671.

Também poderá entrar em contato com o Comitê de Bioética e Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Londrina pelo telefone (43) 3373 1643. Agradeço-lhe a valiosa colaboração.

---

Assinatura do pesquisador

Declaro que fui informado sobre a pesquisa e concordo participar.

**DATA:** \_\_\_\_\_

**Nome** \_\_\_\_\_

---

**Assinatura**

**2. ÍNDICE WESTERN ONTARIO AND MCMASTER UNIVERSITIES (WOMAC)**

Categoria 1 - Severidade da dor (durante o último mês) para:

Andar:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Subir escadas:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Dor noturna:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Dor ao repouso:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Ao carregar peso:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Rigidez matinal:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Rigidez protodinâmica:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Categoria 2 - Nível de dificuldade para executar as seguintes funções:

Descer escadas:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Subir escadas:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Levantar da cadeira:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Ficar em pé:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Curvar-se ao chão:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Andar em lugar plano:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Entrar ou sair do carro:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Fazer compras:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Colocar as meias:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Levantar-se da cama:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Tirar as meias:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Deitar-se na cama:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Entrar e sair do banho:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Sentar:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Sentar/levantar-se do vaso sanitário:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Executar tarefas domésticas leves:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Executar tarefas domésticas pesadas:

( ) nenhuma ( ) pouca ( ) moderada ( ) intensa ( ) muito intensa

Contagem dos pontos e cálculo do escore: resposta “nenhuma” - 0 ponto; “pouca” - 1; “moderada” - 2; “intensa” - 3 e “muito intensa” - 4.

**Total de pontos:**

### 3. ARTIGO DA TESE NO FORMATO PARA ENVIO A PUBLICAÇÃO:

#### PLOS Medicine

#### Platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid (TXA) applied in total knee arthroplasty (TKA)

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	Platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid (TXA) applied in total knee arthroplasty (TKA)
<b>Short Title:</b>	PRP and TXA applied in TKA
<b>Article Type:</b>	Research Article
<b>Keywords:</b>	total knee arthroplasty; tranexamic acid; platelet-rich plasma; bleeding; pain
<b>Corresponding Author:</b>	joao guerreiro UNIORT.E LONDRINA, PARANA BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	UNIORT.E
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	JOAO GUERREIRO
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	JOAO GUERREIRO DIOGENES LIMA GLAUCIA BORDIGNON MARCUS DANIELI ALEXANDRE QUEIROZ DANIELE CATANEO
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p><b>Purpose:</b> To evaluate the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid (TXA) in total knee arthroplasty related to reduced hemoglobin levels, postoperative pain control, knee flexion gain and lower limb function gain through a randomized and blinded clinical study.</p> <p><b>Methods:</b> We selected 84 patients who were submitted to total knee prosthesis and randomized. TXA was applied in 23 patients, PRP in 20 patients, PRP associated with TXA in 20 patients, and saline solution only before the closure of the joint capsule in 21 patients. Hemoglobin (mg/dL) was measured preoperatively and at 24 and 48 hours after surgery. The Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC) questionnaire and a pain scale were applied, and knee flexion gain was measured until the second postoperative year. The statistical analysis compared the results to determine whether there was a difference among the groups at each evaluation time point.</p> <p><b>Results:</b> There was a significant difference (<math>p &lt; 0.01</math>) in the decrease in hemoglobin at 48 hours after surgery between groups in which TXA was used and the control and PRP groups, with no difference between the groups receiving either TXA alone and those receiving TXA associated with PRP. In the evaluation of pain, there were significant advantages in the groups receiving TXA in the evaluations at 24 and 48 hours after surgery and in the group that used PRP alone in the evaluation at 48 hours after surgery in relation to the control group (<math>p &lt; 0.01</math>). Knee flexion gain in the first 24 hours postoperatively was better in the groups that used TXA than in the PRP and control groups (<math>p &lt; 0.05</math>), with no difference between the groups receiving TXA alone and those receiving both TXA and PRP. In evaluations of the decrease in hemoglobin</p>

	<p>in the first 24 hours, pain from the first week, flexion gain from the first 48 hours and WOMAC function questionnaires from the second month, there were no difference among the four groups up to two years after surgery.</p> <p>Conclusions: TXA applied locally in total knee arthroplasty surgery was effective at decreased hemoglobin level, reducing pain and improving movement gain in the first 48 hours after the procedure. PRP was not effective in reducing bleeding or improving knee function after arthroplasty but provided better control of postoperative pain, as measured by pain scale, in the first 48 hours postoperatively. The administration of the two substances yielded smaller decreases in hemoglobin values.</p>
<b>Suggested Reviewers:</b>	
<b>Opposed Reviewers:</b>	
<b>Additional Information:</b>	
<b>Question</b>	<b>Response</b>
<p><b>Financial Disclosure</b></p> <p>Please describe all sources of funding that have supported your work. <b>This information is required for submission and will be published with your article, should it be accepted.</b> A complete funding statement should do the following:</p> <p>Include <b>grant numbers and the URLs</b> of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and use initials to identify authors who received the funding.</p> <p><b>Describe the role</b> of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If the funders had <b>no role</b> in any of the above, include this sentence at the end of your statement: <i>"The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript."</i></p> <p>However, if the study was <b>unfunded</b>, please provide a statement that clearly indicates this, for example: <i>"The author(s) received no specific funding for this work."</i></p> <p>* typeset</p>	<p>The author(s) received no specific funding for this work</p>
<p><b>Competing Interests</b></p> <p>You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests. You will be able to provide a separate, individual declaration concerning only your own</p>	<p>The authors have declared that no competing interests exist</p>

1 Platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid (TXA) applied in total knee  
2 arthroplasty

3

4 Short title: PRP and TXA in TKA

5

6 Author names:

7 Joao Paulo Fernandes Guerreiro\*<sup>1,2,3</sup>; Diogenes Lima<sup>2</sup>; Glauca Bordignon<sup>2</sup>;

8 Marcus Vinicius Danieli<sup>1,2,3</sup>; Alexandre Oliveira Queiroz<sup>2</sup>; Daniele Cristina

9 Cataneo<sup>3</sup>

10

11 Affiliation:

12 1-UNIORT.E Orthopedic Hospital, Londrina, Parana state, Brazil

13 2-Londrina Evangelic Hospital, Londrina, Parana state, Brazil

14 3-Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Sao Paulo

15 state, Brazil

16

17 \*Corresponding author

18 E-mail: [joaguerreiro39@yahoo.com.br](mailto:joaguerreiro39@yahoo.com.br) (JPGF)

19

20 **Abstract**

21 **Purpose:** To evaluate the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) and tranexamic acid  
22 (TXA) in total knee arthroplasty related to reduced hemoglobin levels, postoperative pain  
23 control, knee flexion gain and lower limb function gain through a randomized and blinded  
24 clinical study.

25 **Methods:** We selected 84 patients who were submitted to total knee prosthesis and  
26 randomized. TXA was applied in 23 patients, PRP in 20 patients, PRP associated with TXA in  
27 20 patients, and saline solution only before the closure of the joint capsule in 21 patients.  
28 Hemoglobin (mg/dL) was measured preoperatively and at 24 and 48 hours after surgery. The  
29 Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC) questionnaire and a pain scale  
30 were applied, and knee flexion gain was measured until the second postoperative year. The  
31 statistical analysis compared the results to determine whether there was a difference among the  
32 groups at each evaluation time point.

33 **Results:** There was a significant difference ( $p < 0.01$ ) in the decrease in hemoglobin at 48  
34 hours after surgery between groups in which TXA was used and the control and PRP groups,  
35 with no difference between the groups receiving either TXA alone and those receiving TXA  
36 associated with PRP. In the evaluation of pain, there were significant advantages in the groups  
37 receiving TXA in the evaluations at 24 and 48 hours after surgery and in the group that used PRP  
38 alone in the evaluation at 48 hours after surgery in relation to the control group ( $p < 0.01$ ). Knee  
39 flexion gain in the first 24 hours postoperatively was better in the groups that used TXA than in

40 the PRP and control groups ( $p < 0.05$ ), with no difference between the groups receiving TXA  
41 alone and those receiving both TXA and PRP. In evaluations of the decrease in hemoglobin in  
42 the first 24 hours, pain from the first week, flexion gain from the first 48 hours and WOMAC  
43 function questionnaires from the second month, there were no difference among the four groups  
44 up to two years after surgery.

45 **Conclusions:** TXA applied locally in total knee arthroplasty surgery was effective at  
46 decreased hemoglobin level, reducing pain and improving movement gain in the first 48 hours  
47 after the procedure. PRP was not effective in reducing bleeding or improving knee function after  
48 arthroplasty but provided better control of postoperative pain, as measured by pain scale, in the  
49 first 48 hours postoperatively. The administration of the two substances yielded smaller  
50 decreases in hemoglobin values.

51 Keywords: total knee arthroplasty, tranexamic acid, platelet-rich plasma, bleeding, pain.

## 52 **Introduction**

53 The success of total knee arthroplasty (TKA) depends on the ligament balance, alignment  
54 of components and cuts performed during surgery and is achieved when there is complete tissue  
55 healing, pain control and good joint function [1].

56 A large amount postoperative bleeding is common [1,2]. Minimizing bleeding prevents  
57 transfusion and the formation of hematomas and seromas that can cause pain, impairment in the  
58 range of motion, disorders in wound healing, and an increased length of hospital stay [2,3].  
59 Homologous blood transfusion is subject to side effects such as immune reactions and infections

60 [2-4]. The use of autologous blood was not found to be a better alternative to the traditional use  
61 of homologous blood [5]. In an attempt to reduce bleeding, most surgeons remove the tourniquet  
62 from the limb before closing the joint capsule and wound for hemostasis; however, in addition to  
63 increasing the surgical time, the effectiveness of this measure has not been demonstrated [1,6].  
64 The use of fibrin glue, which is produced from human plasma and is therefore also subject to  
65 contamination and immunological reaction, presented good results in bleeding control and has  
66 been used as a hemostatic agent since the 1970s [7-10].

67         Based on the initial good results with fibrin glue [7,8] combined with the difficulty of  
68 obtaining it and the risks of cross-contamination it offers [8], in 1997, Whitman et al. [11]  
69 described the use of autologous platelet concentrate to improve healing.

70         Since then, products containing platelet-derived growth factors have been used under the  
71 name platelet-rich plasma (PRP) in various situations in medicine and dentistry [9]. PRP is also  
72 known as platelet-enriched plasma (PeRP), platelet-rich concentrate (PRC) or autologous platelet  
73 gel [9]. PRP is produced by the centrifugation of blood taken from the patient minutes before  
74 surgery [2].

75         The growth factors present in PRP are cytokines from the blood, which participate in the  
76 natural healing process and can modify and accelerate it according to their concentrations. These  
77 factors play important roles in cell proliferation, chemotaxis, cell differentiation and  
78 angiogenesis [12].

79           In 2000, during the American Academy of Orthopedics meeting, Moar et al. [13]  
80 demonstrated the use of autologous platelet gel in the postoperative period of total knee  
81 prosthesis for the first time, with good results.

82           Since 2006, studies have been published on the use of PRP after TKA with conflicting  
83 results, and there is still no consensus on its effectiveness [1-3,14-17]. In some studies, the use of  
84 PRP resulted in less blood loss, less blood transfusion, improved healing, less infection and  
85 postoperative pain and shorter hospital stay [1-3,14,15]. Other studies do not report less bleeding  
86 but do show good analgesic action [16]. Immediate postoperative pain impairs mobility, reduces  
87 the patient's ability to co-operate with rehabilitation treatment and enhances pain complaints after  
88 hospital discharge [18]. In these cases, there is difficulty in performing activities of daily living,  
89 physical dependence and restricted movement of the operated limb; the patient experiences  
90 increased anxiety and discouragement, which can be a complicating factor in the rehabilitation  
91 process and can also lead to local hyperalgesia [19]. As an alternative, the use of opioid  
92 analgesics in the postoperative period is recommended; however, the current literature shows  
93 that these drugs are associated with several undesirable side effects, including nausea, vomiting,  
94 hypotension, urinary retention, delirium and increased infection rates, which consequently  
95 increase the length of hospital stay and the cost of the procedure [18].

96           Parallel to sealants such as fibrin and PRP, antifibrinolytics have also been used to reduce  
97 bleeding [20,21]. Tranexamic acid (TXA) is the most commonly used [22-27]. TXA is a lysine  
98 analog that inhibits fibrinolysis by blocking lysine-binding sites to plasminogen with high

99 affinity, thereby preventing formation of the complex of plasminogen, fibrin and tissue  
100 plasminogen activator [28]. TXA is a low-cost, easy-to-access synthetic product [24,27] that has  
101 been successfully applied in cardiac surgery, attenuating hemostatic disorders for more than 20  
102 years [29].

103 Orthopedic services were initially hesitant to use the substance, as there was a lack of  
104 information regarding the safety of TXA use in regard to thromboembolic events [30,31].  
105 However, more recent studies have demonstrated the benefits and safety of TXA in TKA,  
106 revealing different routes of administration and therapeutic dosages [20,32].

107 Intra-articular administration of TXA in TKA has demonstrated results, effectively  
108 decreasing the reduction in hemoglobin, the blood loss due to drainage and the need for  
109 transfusion within 48 hours after surgery [32]. For the time being, to reduce bleeding, TXA  
110 seems to be the most effective method, although it is not directly related to healing, and its  
111 efficacies in pain control and knee postoperative function improvement have not been  
112 demonstrated.

113 The hypothesis of this study is that the use of PRP combined with TXA is effective in  
114 controlling bleeding and pain and improves healing and function after TKA.

## 115 **Objective**

116 To evaluate the effectiveness of PRP and TXA in TKA in relation to the decrease in  
117 hemoglobin levels, postoperative pain control, knee flexion gain and lower limb function gain.

## 118 **Methodology**

119 **Study design**

120 Randomized blinded prospective clinical trial

121 **Sample size**

122 84 patients

123 **Follow-up time**

124 Two years

125 **Study location**

126 Santa Casa de Londrina Hospital, Paraná, Brazil

127 **Study stages**

128 a) The project was approved by the Institution's Ethics and Research  
129 Committee under protocol number 634815 and clinical trial number RBR-  
130 9b4qgq.

131 b) Patient selection:

132 **Inclusion criteria:** patients who had three-compartment osteoarthritis of the knee; of  
133 both sexes; with indication for total knee prosthesis surgery and awaiting scheduling of the  
134 procedure; with no diagnosis of inflammatory disease; and with no history of atrial fibrillation,  
135 deep vein thrombosis or previous pulmonary embolism.

136 **Exclusion criteria:** patients with a diagnosis of inflammatory disease; use of  
137 anticoagulant medications up to seven days before surgery; previous surgeries in the same knee;  
138 patients who, during surgery, needed more extensive soft tissue release than planned, which

139 prevented the adequate closure of the joint capsule; and patients for whom postoperative clinical  
140 follow-up would be impossible.

141 All selected patients signed an informed consent form (Appendix 1).

142 c) Randomization

143 Random numbers were used for randomization. The patients were not informed to which  
144 group they were assigned until the end of the study.

145 d) Definition of groups:

146 **Control** (21 patients): total knee prosthesis and intra-articular application of saline only.

147 **Experimental TXA** (23 patients): total knee prosthesis and intra-articular TXA  
148 application.

149 **Experimental PRP** (20 patients): total knee prosthesis and intra-articular PRP  
150 application.

151 **Experimental PRP + TXA** (20 patients): total knee prosthesis and intra-articular  
152 application of PRP and TXA.

153 e) PRP preparation:

154 The PRP was prepared by a duly trained professional. A total of 20 mL of blood was  
155 collected from patients in 5-mL vacuum tubes with 10% sodium citrate for anticoagulation. The  
156 tubes were centrifuged (FANEM®) at 1200 RPM for 10 minutes at room temperature in a 6.5-  
157 cm radius centrifuge. This centrifugation allowed the separation of the blood into three  
158 components: red blood cells (tube bottom), white cells (thin layer over red blood cells) and

159 plasma (superficial layer). The plasma was transferred to another 10-mL sterile tube and was  
160 centrifuged in the same centrifuge and at the same speed for five minutes. At the end of this  
161 second centrifugation, the upper plasma layer obtained (approximately 50%) was discarded  
162 because of the small amount of platelets present therein. The lower portion, rich in platelets and  
163 called PRP, was placed in a sterile Petri dish on the surgical drape and was then placed in a  
164 syringe for application by the surgeon (Fig 1). Every five patients, part of the prepared PRP was  
165 separated and subjected to platelet count analysis in automatic counters (ADVIA 120  
166 Siemens®).

167 f) Tranexamic acid:

168 The TXA treatment dose used was 1 g (four ampoules with 5 mL each and 50 mg/mL  
169 concentration), administered topically, based on previous studies [33,34]. After cleaning the joint  
170 cavity, 20 mL of the drug was applied and was maintained for 5 minutes before the joint capsule  
171 and wound were closed (Fig 2).

172 **Fig 1. PRP Application in the Joint Cavity.**

173 **Fig 2. Application of TXA in the Joint Cavity.**

#### 174 **Data collection (Table 1)**

175 Data were collected before and after surgery as follows:

- 176 1. Serum hemoglobin (Hb) was measured in the preoperative period and 24  
177 and 48 hours after surgery. The need for transfusion was evaluated for  
178 values below 7 mg/dL with clinical signs of acute anemia.

- 179           2.    The patient was clinically examined in the following postoperative time  
180                    intervals: 24 hours, 48 hours, 7 days, 21 days, 2 months, 6 months, 1 year  
181                    and 2 years after surgery. a) Range of motion was evaluated using the  
182                    goniometer. b) Pain was evaluated using an 11-point (0-10) numerical  
183                    scale, in which zero indicates no pain, and 10 indicates the most intense  
184                    pain ever felt. Each patient selected a single number that best represented  
185                    the intensity of their pain at the time of the evaluation. c) Changes in  
186                    wound healing were recorded until 2 months after surgery.
- 187           3.    To evaluate knee function before surgery and 2 months, 6 months, 1 year  
188                    and 2 years after surgery, the version of the WOMAC questionnaire  
189                    translated and validated for the Portuguese language was used [35]  
190                    (Appendix 2).
- 191           4.    Suspected cases of infection were investigated with joint puncture, cell  
192                    count and fluid culture, along with serum exams such as hemogram, and  
193                    inflammatory markers were evaluated for antibiotic therapy indication,  
194                    surgical debridement or implant removal.
- 195
- 196
- 197

198 **Table 1. Model of the Worksheet Used to Collect Data on the Analyzed Parameters at the**199 **Different Time Intervals (before and after Surgery).**

	Before	24 h	48 h	7 days	21 days	2 months	6 months	1 year	2 years
Hb	X	X	X						
Knee flexion		X	X	X	X	X	X	X	X
Pain		X	X	X	X	X	X	X	X
WOMAC	X					X	X	X	X
Transfusion		X	X						
Wound		X	X	X	X	X			
Signs of infection				X	X	X	X	X	X

200 Hb: hemoglobin; pain: numerical pain scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster

201 Universities Index [35]; transfusion: assessed the need for blood transfusion; wound: observed

202 changes in healing; signs of infection: serum tests were collected, and the need for antibiotic

203 therapy, surgical debridement or removal of the implant was evaluated.

204 **Postoperative protocol used**

205 1. During hospitalization, the following analgesics were used: 1 g of

206 intravenous dipyron every 6 hours and 100 mg of tramadol hydrochloride

207 every 8 hours.

208 2. Patients with pain equal to or above 7 on the numerical pain scale received

209 4 mg of intravenous morphine every 4 hours.

- 210 3. At the time of discharge, 1 g of dipyrene was given orally every 6 hours if  
211 there was pain and 50 mg of tramadol hydrochloride orally every 8 hours  
212 if pain persisted even with the use of dipyrene.
- 213 4. All patients received as prophylaxis for deep venous thrombosis 40 mg of  
214 subcutaneous enoxaparin after 8, 24 and 48 hours of surgery in the  
215 hospital, and 10 mg rivaroxaban daily was prescribed for another 10 days  
216 at home.
- 217 5. Antibiotic prophylaxis was performed with 2 g of intravenous cefazolin in  
218 the anesthetic induction and 1 g of cefazolin every 8 hours for 48 hours.
- 219 6. The first dressing was changed at the hospital on the second postoperative  
220 day, before discharge, at the outpatient clinic on the seventh day and at  
221 home daily until the sutures were removed, at day 21.
- 222 7. The patient was instructed to walk with a full load on the operated limb  
223 starting on the 2nd postoperative day, with the aid of a walker, up to day  
224 21.
- 225 8. Physiotherapy with emphasis on range of motion gain, quadriceps muscle  
226 strengthening, stretching of the hamstring muscles and gait training with  
227 full load and walker was initiated at admission and was indicated to be  
228 performed until the second postoperative month for all patients.

- 229           9.     Radiological examinations of the knees were performed in the immediate  
230                    postoperative period and in the outpatient clinic at the 2nd, 6th, 12th and  
231                    24th postoperative months.
- 232           10.    Parameters evaluated on return visits included pain and symptoms related  
233                    to the knee, range of motion, limb alignment and function.

### 234   **Statistical analysis**

235            The statistical power of the sample was calculated using the *sampsi* command of STATA  
236   software, version 11, based on the method proposed by Frison and Pocock [36] for a comparative  
237   design of groups with repeated measures and using the reduction in hemoglobin levels as the  
238   parameter. By adopting a significance level of 5% and varying the power of the test, it was  
239   concluded that 20 patients per group would ensure at least a 95% power for the comparisons.

240            The comparisons among the groups in relation to the variable hemoglobin drop were  
241   performed through analysis of variance (ANOVA). Where relevant, Tukey's post-test for  
242   multiple comparisons was used [37].

243            For comparisons between times and groups involving the quantitative variables range of  
244   motion, numerical pain scale score and function according to the WOMAC questionnaire, the  
245   linear regression model with mixed effects (random and fixed effects) was used [38]. For the  
246   comparisons, the orthogonal contrast post-test was used [38].

247

248

249 **Results**

250           The 84 patients included in the study were followed up until the 6th postoperative month,  
251 including 21 in the control group, 23 in the TXA group, 20 in the PRP group and 20 in the PRP +  
252 TXA group. Eighty-two (97%) patients were evaluated up to 1 year after surgery – 21 in the  
253 control group, 22 in the TXA group, 19 in the PRP group and 20 in the PRP + TXA group – and  
254 68 (81%) up to 2 years after surgery – 21 in the control group, 13 in the TXA group, 16 in the  
255 PRP group and 18 in the PRP + TXA group. The mean ages of the patients were 69.14 (55-81)  
256 years in the control group, 68.3 (55-86) in the TXA group, 66.4 (50-79) in the PRP group and  
257 68.75 (56-79) in the PRP + TXA group. There were seven male patients in the control group,  
258 five in the TXA group, six in the PRP group and eight in the PRP + TXA group. The hemoglobin  
259 values and WOMAC questionnaire scores were statistically equal among the four groups in the  
260 preoperative period (Table 2).

261

262

263

264

265

266

267

268

269 **Table 2. Demographic Data.**

	<b>Control group</b>	<b>TXA group</b>	<b>PRP group</b>	<b>PRP+TXA group</b>
Number of operated patients	21	23	20	20
Number of patients followed up to 1 year	21	22	19	20
Number of patients followed up to 2 years	21	13	16	18
Mean age	69.14 (55-81)	68.3 (55-86)	66.4 (50-79)	68.75 (56-79)
Sex (male/female)	7/14	5/18	6/14	8/12
Preoperative hemoglobin value (mean and standard deviation)	12.19 (1.6)	12.4 (1.26)	11.61 (1.41)	12.41 (1.67)
Preoperative WOMAC score (mean and standard deviation)	73.52 (5.25)	77.48 (7.77)	73.2 (5.94)	75.4 (8.69)

270 In cases of poorer performance, the platelet count revealed that the platelet count was  
271 double the initial number present in the patients' plasma. On average, there was a 2.55-fold  
272 increase in the platelet count. There were patients for whom the platelet count after the second  
273 centrifugation was 3.56 times greater (Table 3).

274

275

276

277

278

279

280 **Table 3. Preoperative and Prepared PRP Platelet Counts.**

Platelet count	Serum platelet amount	PRP platelet amount	Fold increase in concentration
Patient 1 PRP group	200,000	550,000	2.75
Patient 6 PRP group	277,000	620,000	2.23
Patient 11 PRP group	155,000	480,000	3.1
Patient 16 PRP group	416,000	880,000	2.11
Patient 1 PRP + TXA group	183,000	450,000	2.45
Patient 6 PRP + TXA group	238,000	513,000	2.15
Patient 11 PRP + TXA group	295,000	834,000	2.82
Patient 16 PRP + TXA group	174,000	621,000	3.56
Total	1,938,000	4,948,000	2.55

281 Table 4 shows that there was a significant difference ( $p < 0.01$ ) in the measurement of the  
282 decrease in hemoglobin at 48 hours after surgery among the groups in which TXA was used  
283 compared with the control group and the PRP group, with no difference between the groups with  
284 TXA alone and those with TXA combined with PRP. In the pain evaluation, there were  
285 significant advantages in the groups that used TXA in the evaluations at 24 and 48 hours after  
286 surgery and in the group that used PRP alone in the evaluation at 48 hours after surgery in  
287 relation to the control group ( $p < 0.01$ ). The flexion gains in the first 24 hours after surgery were

288 better in the groups that used TXA than in the PRP and control groups ( $p < 0.05$ ), with no  
 289 difference between the groups with TXA alone and those with TXA combined with PRP.

290 **Table 4. Comparison among Groups.**

	Control group (mean and standard deviation)	TXA group (mean and standard deviation)	PRP group (mean and standard deviation)	PRP + TXA group (mean and standard deviation)	P value
Hb drop 24 hours	1.38 (0.95)	0.97 (0.54)	1.33 (1.18)	0.71 (0.63)	>0.05
Hb drop 48 hours	2.28 (1.15) <sup>a</sup>	1.5 (0.66) <sup>b</sup>	2.01 (1.02)	1.29 (0.81) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.01</b>
Mean pain 24 hours	6.33 (1.11) <sup>a</sup>	5.3 (1.92) <sup>b</sup>	5.45 (1.47)	4.9 (2.43) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.01</b>
Mean pain 48 hours	3.81 (1.08) <sup>a</sup>	2.48 (0.95) <sup>b</sup>	2.7 (1.26) <sup>b</sup>	2.65 (1.46) <sup>b</sup>	<b>&lt;0.01</b>
Mean pain 1 week	2.38 (0.67)	1.83 (0.94)	1.65 (0.88)	1.8 (1.58)	>0.05
Mean pain 3 weeks	1.67 (0.8)	1.35 (0.98)	0.9 (1.02)	1.15 (1.04)	>0.05
Mean pain 2 months	1.33 (0.73)	0.96 (1.07)	0.5 (0.83)	0.65 (1.04)	>0.05
Mean pain 6 months	0.95 (0.8)	0.48 (0.9)	0.55 (0.83)	0.25 (0.55)	>0.05
Mean pain 1 year	0.29 (0.56)	0.36 (1.05)	0.63 (1.38)	0.15 (0.49)	>0.05

291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299

300

(continued)

	<b>Control group</b> <b>(mean and standard deviation)</b>	<b>TXA group</b> <b>(mean and standard deviation)</b>	<b>PRP group</b> <b>(mean and standard deviation)</b>	<b>PRP + TXA group</b> <b>(mean and standard deviation)</b>	<b>P value</b>
Mean pain 2 years	0.14 (0.36)	0.77 (1.48)	0.24 (0.97)	0.39 (0.7)	>0.05
Flexion gain 24 hours	62.86 (11.89) <sup>a</sup>	70.87 (10.41) <sup>b</sup>	58 (10.05) <sup>a</sup>	67.75 (12.4) <sup>b</sup>	<0.05
Flexion gain 48 hours	80 (8.37)	80.43 (9.28)	76.5 (6.71)	78.75 (9.16)	>0.05
Flexion gain 1 week	86.67 (7.13)	88.04 (8.49)	87.5 (8.96)	89 (9.12)	>0.05
Flexion gain 3 weeks	95.48 (8.2)	94.57 (9.16)	93 (10.81)	97.5 (10.58)	>0.05
Flexion gain 2 months	97.38 (9.17)	99.13 (11.35)	100.25 (14.55)	103.5 (13.48)	>0.05
Flexion gain 6 Months	96.9 (6.61)	105.65 (14.17)	101.25 (13.07)	111 (11.65)	>0.05
Flexion gain 1 year	109.05 (9.44)	109.55 (12.53)	108.68 (13.93)	117.5 (9.67)	>0.05
Flexion gain 2 years	113.1 (10.43)	112.31 (10.92)	112.5 (11.83)	118.89 (10.65)	>0.05
WOMAC 2 months	36.05 (4.59)	42.74 (12.12)	41.45 (8.75)	39.9 (6.32)	>0.05
WOMAC 6 months	20.9 (5.16)	20.57 (5.87)	20.9 (9.36)	18.55 (4.72)	>0.05
WOMAC 1 year	14.1 (4.41)	14.73 (7.5)	14.53 (9.16)	9.95 (5.42)	>0.05
WOMAC 2 years	10.05 (4.25)	11 (7.31)	8.94 (6.57)	10.17 (5.93)	>0.05

301 Legend: **TXA**: tranexamic acid, **PRP**: platelet-rich plasma, **Hb**: hemoglobin, **WOMAC**:

302 Western Ontario and McMaster Universities Index.

303 In the evaluations of the decrease in hemoglobin in the first 24 hours, pain in the first  
 304 week, flexion gain in the first 48 hours and WOMAC function questionnaire score starting in the  
 305 second month, there were no differences among the four groups up to 2 years after surgery  
 306 (Table 4).

307 To better the pain assessment, the patients were divided according to the score attributed  
 308 to pain intensity, graded as mild (between 0 and 3), moderate (between 4 and 6) and severe  
 309 (between 7 and 10). Table 4 shows that in the evaluation at 48 hours, there was a significant  
 310 difference in favor of the groups with medication in relation to the control group, and there was  
 311 no significant difference among those who used TXA or PRP alone or in combination. In the  
 312 evaluations performed 24 hours, 7 and 21 days, 2 and 6 months and 1 and 2 years after surgery,  
 313 there were no differences among any of the groups (Table 5).

314

315 **Table 5. Comparison of Pain Groups.**

	<b>TXA group (mean and standard deviation)</b>	<b>Control group (mean and standard deviation)</b>	<b>PRP group (mean and standard deviation)</b>	<b>PRP + TXA group (mean and standard deviation)</b>	<b>P value</b>
24 hours mild	5 (21.74%)	0	3 (15%)	6 (30%)	
24 hours moderate	14 (60.87%)	10 (47.62%)	12 (60%)	8 (40%)	0.04
24 hours severe	4 (17.39%)	11 (52.38%)	5 (25%)	6 (30%)	
48 hours mild	22 (95.65%)	7 (33.33%)	16 (80%)	16 (80%)	
48 hours moderate	1 (4.35%)	14 (66.67%)	4 (20%)	4 (20%)	<0.01
48 hours severe	23 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	

7 days mild	23 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	
7 days moderate	0	0	0	2 (10%)	>0.05
7 days severe	0	0	0	0	
21 days mild	23 (100%)	21 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	
21 days moderate	0	0	1 (5%)	0	>0.05
21 days severe	0	0	0	0	
2 months mild	22 (95.65%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
2 months moderate	1 (4.35%)	0	0	0	>0.05
2 months severe	0	0	0	0	
6 months mild	23 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
6 months moderate	0	0	0	0	>0.05
6 months severe	0	0	0	0	
1 year mild	21 (95.45%)	21 (100%)	17 (89.47%)	20 (100%)	
1 year moderate	1 (4.55%)	0	2 (10.53%)	0	>0.05
1 year severe	0	0	0	0	
2 years mild	11 (84.62%)	21 (100%)	16 (94.12%)	18 (100%)	
2 years moderate	2 (15.38%)	0	1 (5.88%)	0	>0.05
2 years severe	0	0	0	0	

---

316            During the follow-up of the 84 patients, five cases (5.9%) of wound dehiscence and  
317 superficial infection were treated with dressings and oral antibiotics with success (two in the  
318 control group, two in the TXA and one in the PRP + TXA group). Two cases (2.4%) of acute  
319 deep infection were treated, which required debridement, removal of the implant and two-step

320 review of TKA with good progression (both in the PRP group). Two cases (2.4%) of late deep  
 321 infection (after the third postoperative month) were also treated, with a two-step review of TKA  
 322 with good progression (one in the TXA group and one in the PRP). In one case (1.2%), review  
 323 was indicated for patellar replacement, which was not performed in any of the primary surgeries.  
 324 In total, five (5.9%) reviews were performed over a two-year period. Three manipulations were  
 325 performed to treat arthrofibrosis (one in the TXA group, one in the PRP group and one in PRP +  
 326 TXA group). No cases required blood transfusion (the transfusion criterion being a hemoglobin  
 327 value less than 7 mg/dL observed in symptomatic patients). There were no diagnosed cases of  
 328 thrombosis or thromboembolism. The complications found were not significantly associated with  
 329 the presence or absence of PRP or TXA in the groups (Table 6).

330

331 **Table 6. Complications.**

	<b>Control group</b>	<b>TXA group</b>	<b>PRP group</b>	<b>PRP+TXA group</b>	<b>Total</b>
Wound dehiscence and superficial infection	2 (9.5%)	2 (8.7%)	0	1 (5%)	5 (5.9%)
Acute deep infection (up to 3 months)	0	0	2 (10%)	0	2 (2.4%)
Late deep infection (after 3 months)	0	1 (4.3%)	1 (5%)	0	2 (2.4%)
Needed review	0	1 (4.3%)	4 (20%)	0	5 (5.9%)
Manipulation due to arthrofibrosis	0	1 (4.3%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (3.5%)

Transfusion	0	0	0	0	0
Thromboembolism	0	0	0	0	0
Total patients	2 (9.5%)	4 (17.3%)	5 (25%)	2 (10%)	13 (15%)

## 332 **Discussion**

333 To the best of our knowledge, no studies have yet evaluated the simultaneous use of TXA  
 334 and PRP in TKA. In this study, we sought to combine the healing and anti-inflammatory effects  
 335 of PRP with the hemostatic effect of TXA. This discussion is based on previous studies in which  
 336 the substances were used alone in TKA.

337 Administration of 1g of topical TXA alone or in combination with PRP is known to be  
 338 effective at reducing bleeding, based on the reduction in the hemoglobin value, and was once  
 339 again confirmed in this study [25,26,32,34]. The most common route of administration for TXA  
 340 application in published studies on TKA is intravenous. Single- or repeated-dose intravenous  
 341 administration was initially used in an orthopedic procedure based on previous studies in cardiac  
 342 surgery [39]. However, there is evidence that only a fraction of the injectable drug can reach the  
 343 target site, which would reduce its effectiveness [40]; up to 95% of the drug is eliminated by  
 344 urine, and thus, the dose should be corrected in patients with renal insufficiency [28]. When  
 345 given in high doses or when injected rapidly, minor gastrointestinal symptoms such as nausea  
 346 and vomiting have been reported [41]. Intra-articular use reduces costs because smaller doses can  
 347 be used without systemic side effects, and surgeons themselves can perform the applications. A  
 348 prospective controlled study with 70 patients demonstrated an advantage for topical use [42]. In  
 349 this study, PRP was not effective in either reducing bleeding or enhancing the effect of TXA.

350 Mochizuki et al. [15] conducted a prospective, controlled and randomized clinical study with 315  
351 knees that showed less bleeding through the drain and lower decreases in hemoglobin levels in  
352 patients in whom PRP was applied intra-articularly after capsule suture and activated with  
353 thrombin and calcium chloride. In the present study, the PRP was applied with the joint still open  
354 and exposed with the intention of obtaining a better distribution of the substance; thrombin was  
355 not used to activate the PRP because endogenous activation by the collagen of the tissues of the  
356 exposed joint shows a pattern of release of cytokines over a longer and sustained period than  
357 exogenous activation using calcium chloride or thrombin [43]. In the natural healing process, the  
358 collagen exposed in the injured tissue is often the initial activator, generating platelet adhesion in  
359 a single layer on itself. In the second phase, platelets overlap through the thrombin pathway [44].  
360 This more natural way, with slower activation, is functionally useful so that growth factors are  
361 not released prematurely, before the complete formation of a provisional scaffold [43]. This may  
362 be beneficial for pain control and may have delayed the effect of PRP at the time of major  
363 bleeding shortly after reperfusion, as the substance had not reached its maximum effect for  
364 hemostasis. The way PRP is prepared and applied varies in the literature, constituting the main  
365 limitation for any systematic review or meta-analysis, and the results are conflicting. In a recent  
366 meta-analysis of 12 studies and 1,333 knees, no significant difference was found for the decrease  
367 in hemoglobin in patients in whom PRP was used [16]. In this meta-analysis, there was also no  
368 evidence of improvements in knee range of motion or function, but pain was reduced with the  
369 use of PRP. Another meta-analysis, published afterward, showed that there was an improvement

370 in range of motion in cases where PRP was used, but without advantages for pain control or  
371 function gain [17].

372 In the present study, pain analysis also showed an advantage in the group that used PRP  
373 in the first 48 hours. This advantage led to lower use of morphine by this group during their stay  
374 in the hospital (pain scores greater than or equal to 7 in five patients versus 11 patients in the  
375 control group). The analysis of pain control and improvements in knee function associated with  
376 the use of TXA had not been discussed in the literature when this project was started. During the  
377 course of the study, a retrospective study was published relating TXA to improvement in knee  
378 function in the first hours after arthroplasty [45]. The present study demonstrates that in addition  
379 to reducing bleeding, a good result can be achieved in the first 48 hours after the procedure with  
380 regard to pain and gain in range of motion, but this finding did not remain consistent in the  
381 outpatient evaluations performed in the first 2 months. Knee function gain analyzed using the  
382 WOMAC questionnaire did not increase within this time frame.

383 Despite demonstrating that TXA was effective in reducing pain and allowing better  
384 movement gains in the first hours after the procedure, this study was performed in a single  
385 center, with a relatively limited number of patients. Because it is the first prospective study  
386 demonstrating this result, it is recommended that other studies be performed so that this effect to  
387 be better understood.

388 The limitations of the present study include its design, which allowed the surgeon to  
389 know which patient belonged to each group during the surgery. The loss of patients who did not

390 complete the 2-year follow-up (19%) and the non-quantification of growth factors and the  
391 number of residual leukocytes in the PRP samples are also aspects that may have limited the  
392 impact of the results obtained.

### 393 **Conclusion**

394           In the first 48 hours after the procedure, TXA applied topically in TKA reduced the  
395 decrease in hemoglobin levels, reduced pain and allowed better movement gain.

396           As used in this study, PRP was not effective in reducing bleeding or improving knee  
397 function after arthroplasty compared to controls but provided a better control of postoperative  
398 pain measured by the pain scale in the first 48 hours after surgery.

399           The combination of PRP and TXA, compared to their use individually, led to a lesser  
400 decrease in hemoglobin and to better pain control in the first 48 hours after surgery, but their use  
401 in combination was not advantageous and did not enhance their effects.

402

**References**

- 403  
404 1. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA. The efficacy of autologous  
405 platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the  
406 haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007;31: 309-313.
- 407 2. Everts PA, Devilee RJ, Mahoney CB, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knape JT, et  
408 al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee  
409 arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50: 593-599.
- 410 3. Berghoff WJ, Pietrzak WS, Rhodes RD. Platelet-rich plasma application during closure  
411 following total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2006;29: 590-598.
- 412 4. Bosco JA, 3rd, Slover JD, Haas JP. Perioperative strategies for decreasing infection: a  
413 comprehensive evidence-based approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92: 232-239.
- 414 5. Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C, et al. The cost  
415 effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med.* 1995;332: 719-  
416 724.
- 417 6. Christodoulou AG, Ploumis AL, Terzidis IP, Chantzidis P, Metsovitis SR, Nikiforos DG.  
418 The role of timing of tourniquet release and cementing on perioperative blood loss in  
419 total knee replacement. *Knee.* 2004;11: 313-317.
- 420 7. Matras H. Die wirkungen vershiedener fibrinpreparate auf kontinuierat-strennungen der  
421 rattenhaut. *Osterr Z Stomatol.* 1970;67: 338-359.

- 422 8. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*. 1990;30:  
423 741-747.
- 424 9. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates:  
425 from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).  
426 *Trends Biotechnol*. 2009;27: 158-167.
- 427 10. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue  
428 adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee  
429 arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*.  
430 1999;81: 1580-1588.
- 431 11. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue  
432 with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:  
433 1294-1299.
- 434 12. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma:  
435 from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37: 2259-2272.
- 436 13. Mooar PA, Gardner MJ, Klepchick PR. The efficacy of autologous platelet gel in total  
437 knee arthroplasty: an analysis of range of motion, hemoglobin, and narcotic requirements.  
438 Paper presented at the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 67th Annual  
439 Meeting; March 15–19; Orlando, Florida; 2000.

- 440 14. Horstmann WG, Slappendel R, van Hellemond GG, Wymenga AW, Jack N, Everts PA.  
441 Autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Knee*  
442 *Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19: 115-121.
- 443 15. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Kawakami K, Koenuma N, et al. Platelet-  
444 rich plasma for the reduction of blood loss after total knee arthroplasty: a clinical trial.  
445 *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26: 901-905.
- 446 16. Kuang MJ, Han C, Ma JX, Li F, Zhao J, Fu L, et al. The efficacy of intraoperative  
447 autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;36:  
448 56-65.
- 449 17. Li FX, Li Y, Qiao CW, Zhu J, Chen J, Zhang PY. Topical use of platelet-rich plasma can  
450 improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-  
451 analysis of 1316 patients. *Int J Surg.* 2017;38: 109-116.
- 452 18. Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. Current strategies in anesthesia and analgesia for  
453 total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24: 60-73.
- 454 19. Ferreira AH, Godoy PBG, Oliveira NRCD, Diniz RAS, Diniz REAS, Padovani RDC, et  
455 al. Investigação da ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes portadores de  
456 osteoartrite no joelho: um estudo comparativo. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55: 434-438.
- 457 20. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-  
458 fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane*  
459 *Database Syst Rev.* 2011;16: CD001886.

- 460 21. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of  
461 antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a  
462 systematic review of randomized trials. *Thromb Res.* 2009;123: 687-696.
- 463 22. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications.  
464 *Drugs.* 1999;57: 1005-1032.
- 465 23. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in  
466 total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br.*  
467 2011;93: 1577-1585.
- 468 24. Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, et al.  
469 Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee  
470 arthroplasty. *J Knee Surg.* 2013;26: 387-393.
- 471 25. Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of  
472 blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol*  
473 *Arthrosc.* 2012;20: 1742-1752.
- 474 26. Panteli M, Papakostidis C, Dahabreh Z, Giannoudis PV. Topical tranexamic acid in total  
475 knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Knee.* 2013;20: 300-309.
- 476 27. Gillette BP, Kremers HM, Duncan CM, Smith HM, Trousdale RT, Pagnano MW, et al.  
477 Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and  
478 knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013;28: 137-139.

- 479 28. Santos ATLD, Splettstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP. Antifibrinolíticos e  
480 cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57: 549-564.
- 481 29. Pugh SC, Wielogorski AK. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose  
482 aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac  
483 surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9: 240-244.
- 484 30. Krivokuca I, Lammers JW. Recurrent pulmonary embolism associated with a hemostatic  
485 drug: tranexamic acid. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17: 106-107.
- 486 31. Taparia M, Cordingley FT, Leahy MF. Pulmonary embolism associated with tranexamic  
487 acid in severe acquired haemophilia. *Eur J Haematol.* 2002;68: 307-309.
- 488 32. Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients  
489 undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled  
490 trials. *Transfusion.* 2005;45: 1302-1307.
- 491 33. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing  
492 blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:  
493 1153-1159.
- 494 34. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. A prospective double-  
495 blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J*  
496 *Arthroplasty.* 2013;28: 78-82.
- 497 35. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de qualidade de vida específico para  
498 osteoartrose WOMAC (Western Ontario McMaster Universities) para a língua

- 499 portuguesa. Dissertação, São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista  
500 de Medicina. 2003.
- 501 36. Frison L, Pocock SJ. Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary  
502 statistics and its implications for design. *Stat Med.* 1992;11: 1685-1704.
- 503 37. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 5th ed. New York, NY: John  
504 Wiley & Sons; 2000.
- 505 38. Schall R. Estimation in generalized linear models with random effects. *Biometrika.*  
506 1991;78: 719-727.
- 507 39. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not  
508 hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth.* 2003;90: 596-599.
- 509 40. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, Hamamura S, Fukuda K, Dogaki Y, et al. Intra-  
510 articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint  
511 swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011;35: 1639-1645.
- 512 41. Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant Å, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid  
513 after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7:  
514 375-380.
- 515 42. Aggarwal AK, Singh N, Sudesh P. Topical vs intravenous tranexamic acid in reducing  
516 blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective study. *J Arthroplasty.*  
517 2016;31: 1442-1448.

- 518 43. Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet  
519 activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports*  
520 *Med.* 2011;39: 729-734.
- 521 44. Brass LF. Thrombin and platelet activation. *Chest.* 2003;124: 18S-25S.
- 522 45. Mateo LS, Mehdikhani KG, Caceres L, Lee YY, Valle AGD. Topical tranexamic acid  
523 may improve early functional outcomes of primary total knee arthroplasty. *J*  
524 *Arthroplasty.* 2016;31: 1449-1452.

Figure 1

[Click here to download Figure Fig 1.jpg](#)

Figure 2

[Click here to download Figure Fig 2.jpg](#)