

**JOÃO ALBERTO RAMOS MARADEI PEREIRA**

**Edema e perda sanguínea após artroplastia total do joelho com  
tromboprofilaxia mecânica ou enoxaparina: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Marco Kawamura  
Demange

**SÃO PAULO  
2022**

**JOÃO ALBERTO RAMOS MARADEI PEREIRA**

**Edema e perda sanguínea após artroplastia total do joelho com  
tromboprofilaxia mecânica ou enoxaparina: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Marco Kawamura  
Demange

**SÃO PAULO  
2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, João Alberto Ramos Maradei  
Edema e perda sanguínea após artroplastia total do  
joelho com tromboprofilaxia mecânica ou enoxaparina  
: ensaio clínico randomizado / João Alberto Ramos  
Maradei Pereira. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.

Orientador: Marco Kawamura Demange.

Descritores: 1.Arthroplastia do joelho 2.Embolia  
e trombose 3.Tromboembolia venosa 4.Trombose venosa  
5.Edema 6.Hemorragia pós-operatória 7.Enoxaparina  
8.Dispositivos de compressão pneumática  
intermitente

USP/FM/DBD-077/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha esposa Renata, pelo amor, incentivo e companheirismo.

A meus filhos Artur, Henrique e Lucas.

Ao meu pai e ídolo, João, por todos os ensinamentos com e sem o bisturi.

À minha mãe, Socorro, pelo amor incondicional e base de toda minha  
educação.

Aos pacientes do SUS atendidos no Hospital Maradei.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Marco Kawamura Demange, pela valiosa orientação desta pesquisa e pelo constante estímulo ao meu crescimento profissional.

Ao Prof. Dr. Raphael Martus Marcon, amigo de residência e de todas as horas, por acreditar e incentivar meu ingresso no doutorado, e pelos preciosos comentários durante a qualificação desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Gilberto Luís Camanho, pelas oportunidades e ensinamentos na cirurgia do joelho desde a época de minha residência.

Aos Professores Titulares Tarcísio Eloy Pessoa de Barros Filho, Olavo Pires de Camargo e Gilberto Luís Camanho, pela generosidade em disponibilizar o Instituto de Ortopedia e Traumatologia como centro de ensino e pesquisa sem fronteiras.

À minha irmã Gisele, pelo carinho e ajuda na organização dos pacientes.

À minha irmã Marcia, pela parceria cirúrgica e não cirúrgica de todos os dias.

À minha irmã Silvia, pela inquietude da curiosidade.

Aos colegas de trabalho do Hospital Maradei: “As mãos que trabalham valem mais que os lábios que rezam” - Madre Tereza de Calcutá.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, pelo apoio à execução desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Marco Martins Amatuzzi (*in memoriam*), a quem sempre serei grato por ter acreditado em meu potencial e por todas as oportunidades proporcionadas.

Aos meus mestres na cirurgia do joelho, Prof. Dr. Arnaldo Hernandez, Prof.Dr. José Ricardo Pécora, Dr. Roberto Freire da Mota e Albuquerque, Dr. Fábio Jansen Angelini, Dr<sup>a</sup>. Marcia Uchôa de Rezende, Dr. Antonio Carlos Rossetti, Dr. Rogério Olivi, Dr. Alexandre Pagotto Pacheco e Dr. Alexandre Carneiro Bitar, que, ao lado do Prof. Camanho, conduziram-me nos primeiros passos da subespecialidade.

Ao Dr. Alexandre Kokron, por ter despertado em mim o interesse genuíno pela pesquisa científica.

Ao Dr. Luis Eduardo Passarelli Tirico e Dr. Henrique de Melo Campos Gurgel, pelas valiosas contribuições durante a qualificação deste estudo.

“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa (Ricardo Reis)

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Nomes das estruturas anatômicas baseados na Terminologia Anatômica: Terminologia Anatômica Internacional, Editora Manole, 1a ed. São Paulo, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5a edição, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto nº 6583/2008.

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Estrutura de apresentação dos dados baseada em: Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c869.

---



---

**SUMÁRIO**

	<b>Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas</b>	
	<b>Lista de Figuras</b>	
	<b>Lista de Tabelas</b>	
	<b>Resumo</b>	
	<b>Abstract</b>	
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Hipóteses.....	2
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
3.1	Tromboembolismo venoso.....	7
3.2	Tromboembolismo na artroplastia total do joelho.....	8
3.3	Métodos de trombopprofilaxia.....	13
3.3.1	Profilaxia farmacológica .....	13
3.3.2	Profilaxia mecânica .....	18
3.4	Diretrizes de prevenção do tromboembolismo venoso na artroplastia total do joelho.....	27
3.4.1	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS).....	28
3.4.2	American College of Chest Physicians (ACCP).....	29
3.4.3	National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....	30
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
4.1	Local, aprovação ética e registro.....	33
4.2	Financiamento .....	33
4.3	Desenho do estudo.....	34
4.4	Participantes.....	34
4.4.1	Critérios de inclusão.....	35
4.4.2	Critérios de não inclusão.....	35
4.4.3	Critérios de exclusão.....	35
4.5	Descrição da técnica cirúrgica .....	36
4.6	Intervenções para trombopprofilaxia .....	37
4.7	Desfechos.....	41

---

4.7.1	Edema (desfecho primário).....	41
4.7.2	Perda sanguínea (desfecho secundário).....	41
4.7.3	Complicações e outras variáveis.....	42
4.8	Acompanhamento dos participantes.....	42
4.9	Cálculo do tamanho da amostra.....	43
4.10	Randomização.....	43
4.11	Análise estatística.....	44
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
	<b>Apêndices</b>	

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS**

<	menor que
=	igual a
>	maior que
<b>AAOS</b>	American Academy of Orthopaedic Surgeons
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>ADM</b>	Amplitude de movimento
<b>ATJ</b>	Artroplastia total do joelho
<b>ATQ</b>	Artroplastia total do quadril
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>Bi-m</b>	bimaleolar
<b>BR</b>	Brasil
<b>C.</b>	circunferência
<b>cm</b>	centímetros
<b>CNS</b>	Conselho Nacional de Saúde
<b>CONSORT</b>	Consolidated Standards of Reporting Trials
<b>CPM</b>	movimento passivo contínuo
<b>DCISS</b>	dispositivo de compressão intermitente sequencial simétrica
<b>DCPI</b>	dispositivo de compressão pneumática intermitente
<b>DIAR</b>	dispositivo de insuflação assimétrica rápida
<b>DP</b>	desvio padrão
<b>DPCFV</b>	dispositivo portátil de compressão sincronizada ao fluxo de fase venosa da respiração
<b>DPCS</b>	dispositivo portátil de compressão simétrica
<b>Dr.</b>	doutor
<b>E.</b>	enoxaparina
<b>ed.</b>	edição
<b>EEG</b>	equação de estimação generalizada
<b>EP</b>	embolia pulmonar

<b>et al.</b>	e outros
<b>ex.</b>	exemplo
<b>fig.</b>	figura
<b>g</b>	grama
<b>g/dl</b>	grama por decilitro
<b>h</b>	hora
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HBPM</b>	heparina de baixo peso molecular
<b>HNF</b>	heparina não fracionada
<b>Ht</b>	hematócrito
<b>IC 95%</b>	intervalo de confiança de 95 %
<b>IMC</b>	índice de massa corpórea
<b>INR</b>	relação internacional normalizada
<b>kg</b>	quilograma
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	quilograma por metro quadrado
<b>m</b>	metro
<b>M.</b>	mecânica
<b>mg</b>	miligrama
<b>mg/kg</b>	miligrama por quilograma
<b>min</b>	minuto
<b>ml</b>	mililitro
<b>mm</b>	milímetro
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>p.</b>	página
<b>pós-op</b>	pós-operatório
<b>Prof.</b>	professor
<b>REBEC</b>	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
<b>Res.</b>	resolução
<b>Rev.</b>	revista
<b>RR</b>	risco relativo
<b>s</b>	segundo
<b>SP</b>	São Paulo
<b>TC</b>	tomografia computadorizada

<b>TCLE</b>	termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TEV</b>	tromboembolismo venoso
<b>TUG</b>	timed up and go
<b>TVP</b>	trombose venosa profunda
<b>UFPA</b>	Universidade Federal do Pará
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo
<b>UTI</b>	unidade de terapia intensiva
<b>v.</b>	volume

**LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** – Dimensões do console do dispositivo de compressão pneumática intermitente portátil utilizado no estudo (WizAir, Medical Compression Systems, Or Akiva, Israel) ..... 38

**Figura 2** – Console do dispositivo conectado à meia para uma perna (com três câmaras de ar) por meio de mangueira..... 39

**Figura 3** – Paciente do grupo M, no segundo dia de pós-operatório, utilizando o dispositivo de profilaxia mecânica unilateral durante treino de marcha (fotografia autorizada) ..... 40

**Figura 4** – Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes da pesquisa, elaborado conforme a recomendação CONSORT..... 47

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> – Descrição das características pessoais e antropométricas nos dois grupos e resultado dos testes estatísticos.....	48
<b>Tabela 2</b> – Descrição dos parâmetros pré-operatórios (hemoglobina, hematócrito e circunferências da coxa, perna e tornozelo) de todos os pacientes selecionados no estudo e resultado dos testes comparativos entre os grupos.....	49
<b>Tabela 3</b> – Descrição dos parâmetros de edema, avaliados pelas circunferências (C) da coxa, perna e tornozelo, segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes comparativos.....	50
<b>Tabela 4</b> – Descrição dos valores de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes comparativos.....	51
<b>Tabela 5</b> – Resultado das comparações múltiplas dos valores de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e edema (circunferências da coxa, perna e tornozelo) entre os grupos (E e M) e momentos (pré e pós-operatório) .....	53
<b>Tabela 6</b> – Descrição do volume de sangue coletado no dreno durante 48 horas segundo os grupos e resultado dos testes comparativos não ajustados e ajustados pela idade.....	54

## RESUMO

Pereira JARM. *Edema e perda sanguínea após artroplastia total do joelho com trombopprofilaxia mecânica ou enoxaparina: estudo clínico randomizado [tese]*.

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Ensaio clínico randomizado que objetiva avaliar o edema no membro inferior operado e a perda sanguínea após artroplastia total do joelho (ATJ) em pacientes submetidos a dois métodos de trombopprofilaxia: um farmacológico (enoxaparina) comparado com outro mecânico (dispositivo de compressão pneumática intermitente, DCPI) portátil. Foram incluídos 150 pacientes submetidos a ATJ primária unilateral por quaisquer causas. Não foram incluídos aqueles com história prévia ou familiar de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda ou embolia pulmonar), distúrbios de coagulação, hepatopatias prévias, índice de massa corpórea maior que 40, menores de idade e os submetidos a artroplastia bilateral simultânea. Foram excluídos aqueles que faltaram às consultas de retorno. Todos foram operados pela mesma técnica com prótese pósterio-estabilizada, sem substituição da patela, pelo mesmo cirurgião principal e randomizados em dois grupos: o grupo E, cuja profilaxia era exclusivamente medicamentosa com enoxaparina, 40 mg por 10 dias; e o grupo M, com profilaxia exclusivamente mecânica por meio de um DCPI portátil de uso contínuo, apenas no lado operado e abaixo do joelho, desde o final da cirurgia até o 10º dia de pós-operatório (PO). A deambulação foi iniciada no mesmo dia da cirurgia, em média com seis horas de PO nos dois grupos. O edema foi avaliado por meio da medida da circunferência da coxa, perna e do tornozelo entre o pré-operatório e o terceiro dia de PO. A perda sanguínea foi mensurada pelo volume do débito do dreno de sucção em 48h e pela variação da taxa de hemoglobina (Hb) e do hematócrito (Ht) entre o pré-operatório e o segundo dia de PO. Após a alta hospitalar, os participantes foram acompanhados em três consultas (10, 45 e 90 dias de PO). Cinco pacientes foram excluídos por não compareceram às consultas de retorno (três no grupo E e dois no M). Não houve nenhum caso de tromboembolismo venoso sintomático em nenhum dos grupos. O edema nos pacientes do grupo E foi maior que o dos do grupo M nos três locais medidos: coxa, perna e tornozelo, porém esta variação foi estatisticamente significativa apenas na perna ( $p = 0,002$ ) e tornozelo ( $p < 0,001$ ). A perda sanguínea foi estatisticamente maior no grupo E, onde tanto o volume do dreno ( $p < 0,001$ ), como a queda de Hb ( $p = 0,001$ ) e Ht ( $p = 0,001$ ) foram maiores. Com base nos resultados deste estudo, conclui-se que a profilaxia exclusivamente mecânica com DCPI portátil unilateral reduz o edema na perna e tornozelo e também a perda sanguínea no pós-operatório da ATJ, quando comparada à profilaxia exclusivamente farmacológica com enoxaparina.

**Descritores:** Artroplastia do joelho; Embolia e trombose; Tromboembolia venosa; Trombose venosa; Edema; Hemorragia pós-operatória; Enoxaparina; Dispositivos de Compressão Pneumática Intermitente.

**ABSTRACT**

Pereira JARM. *Edema and blood loss after total knee arthroplasty with mechanical (portable intermittent pneumatic compression device) or pharmacological (enoxaparin) thromboprophylaxis: randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

This is a randomized clinical trial aiming to evaluate edema in the operated lower limb and blood loss after total knee arthroplasty (TKA) in patients undergoing two methods of thromboprophylaxis: pharmacological (enoxaparin) compared with mechanical (a portable intermittent pneumatic compression device, IPCD). We included 150 adult patients who underwent unilateral primary TKA for any cause; we did not include those with a previous or family history of venous thromboembolism (deep venous thrombosis or pulmonary embolism), coagulation disorders, previous liver disease or body mass index higher than 40 kg/m<sup>2</sup>, as well as those undergoing bilateral surgery. Patients who missed follow-up visits were excluded. All were operated by the same technique with posteriorly stabilized prosthesis, without replacement of the patella, by the same main surgeon. They were randomized into two groups: group E, whose prophylaxis was exclusively pharmacological, with 40 mg of enoxaparin for 10 days, started 12 h after the end of surgery; and group M, with exclusively mechanical prophylaxis, using a portable IPCD continuously, only at the operated side and below the knee, from the end of surgery until the 10<sup>th</sup> postoperative (PO) day. Patients began walking on the same day of surgery, at an average of six hours postoperatively in both groups. Edema was assessed by measuring the circumference of the thigh, leg and ankle, between the preoperative period and the third PO day. Blood loss was evaluated by the volume of the suction drain output in 48 h and by the variation in the hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) rates between the preoperative period and the second PO day. After hospital discharge, the participants were followed up in three consultations (10, 45 and 90 days of PO). Five patients were excluded because they did not attend follow-up visits (three in group E and two in M). Edema was greater in patients in group E than in group M at the three measured sites: thigh, leg and ankle, but this variation was statistically significant only in the leg ( $p = 0.002$ ) and ankle ( $p < 0.001$ ). Regarding blood loss, the drain volume was statistically higher in group E ( $p < 0.001$ ), as well as the drop in Hb ( $p = 0.001$ ) and Ht ( $p = 0.001$ ). Based on the results of this study, we concluded that exclusively mechanical prophylaxis with a portable unilateral IPCD reduces leg and ankle edema and also blood loss in the postoperative period of TKA, when compared to exclusively pharmacological prophylaxis with enoxaparin.

**Descriptors:** Arthroplasty, replacement, knee; Embolism and thrombosis; Venous thromboembolism; Venous thrombosis; Edema; Postoperative hemorrhage; Enoxaparin; Intermittent Pneumatic Compression Devices.

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), incluindo a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), é uma complicação potencialmente letal que pode ocorrer após a artroplastia total do joelho (ATJ). Revisão sistemática de Sobieraj et al.<sup>1</sup> relata que, sem prevenção, a incidência de TVP é de 53% e a de embolia pulmonar, 1%.

Classicamente há duas formas de tromboprofilaxia: a farmacológica e a mecânica. Dependendo do caso, podem ser utilizadas em conjunto ou isoladamente. A farmacológica é eficaz na prevenção da TVP, porém sem os mesmos resultados na profilaxia da embolia pulmonar<sup>2-4</sup>. Há ainda a preocupação de que alguns pacientes com baixo risco de TEV recebam anticoagulação excessiva, e que isso acarrete maior sangramento e complicações da ferida operatória<sup>5-7</sup>.

Não há ainda um consenso sobre a melhor forma de profilaxia. O que se busca é um método de prevenção do TEV ao mesmo tempo seguro, isto é, que evite sangramentos, e eficaz, ou seja, que previna a ocorrência da embolia pulmonar sintomática.

A tromboprofilaxia mecânica é segura e passou a ser aceita como uma opção de profilaxia isolada na artroplastia do joelho, tanto na última diretriz da Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos (AAOS) quanto na do Colégio Americano de Médicos Torácicos (ACCP)<sup>8,9</sup>. Esta última recomenda, contudo, que a profilaxia mecânica seja feita especificamente por meio de dispositivo de compressão pneumática intermitente (DCPI) portátil por no mínimo 18 horas ao dia e durante pelo menos 10 dias. A AAOS recomenda que a profilaxia mecânica seja utilizada em conjunto com a farmacológica em pacientes com história prévia de TEV. Já para aqueles sem histórico de TEV, sem coagulopatias ou hepatopatias, fica a critério do cirurgião definir qual método utilizar e se isoladamente ou em conjunto. Estudos demonstram que, nesse grupo de pacientes, a eficácia na prevenção do TEV é semelhante com os dois métodos de profilaxia<sup>10-16</sup>. Parte-se então para investigar a influência que os métodos

mecânico e farmacológico têm sobre duas outras possíveis complicações da cirurgia: o edema e a perda sanguínea.

O edema pós-operatório na ATJ está associado a fraqueza do quadríceps, redução da velocidade da marcha e pior desempenho funcional<sup>17,18</sup>. A perda sanguínea, além de causar astenia e retardo na reabilitação, predispõe à necessidade de transfusão sanguínea, o que, por sua vez, causa imunossupressão, favorece a infecção e também se associa a maior chance de TVP<sup>19-21</sup>. Apesar disso, são ainda escassos os estudos de qualidade na literatura comparando a profilaxia mecânica isolada (com o DCPI portátil atualmente preconizado pelo ACCP) e a farmacológica, não só em termos de eficácia quanto à profilaxia do TEV sintomático, mas também em relação a seus efeitos sobre o edema e o sangramento. Nenhum estudo até o momento avaliou DCPI portátil comparado com enoxaparina em relação ao edema<sup>16</sup>. A maioria das pesquisas sobre o tema compara a trombotoprofilaxia com anticoagulante isolado em relação à prevenção combinada (DCPI mais anticoagulante)<sup>13,14, 22-26</sup>.

Assim, visando ao auxílio desta tomada de decisão, optou-se por estudar a influência desses dois métodos de prevenção, utilizados isoladamente, sobre o edema e a perda sanguínea no pós-operatório da artroplastia total do joelho.

## **1.1 Hipóteses**

- H(0): A trombotoprofilaxia mecânica com um dispositivo portátil de compressão pneumática intermitente causa o mesmo edema que a enoxaparina no pós-operatório da artroplastia total do joelho.
- H(1): A trombotoprofilaxia mecânica com um dispositivo portátil de compressão pneumática intermitente causa menos edema que a enoxaparina no pós-operatório da artroplastia total do joelho.

- H(0): A trombopprofilaxia mecânica com um dispositivo portátil de compressão pneumática intermitente causa o mesmo sangramento que a enoxaparina no pós-operatório da artroplastia total do joelho.
- H(1): A trombopprofilaxia mecânica com um dispositivo portátil de compressão pneumática intermitente causa menos sangramento que a enoxaparina no pós-operatório da artroplastia total do joelho.

## **2. OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar comparativamente o edema no membro inferior operado e a perda sanguínea após artroplastia total do joelho em pacientes submetidos a dois métodos de tromboprofilaxia: um farmacológico (enoxaparina) e outro mecânico (dispositivo de compressão pneumática intermitente portátil) apenas na perna operada.

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Tromboembolismo venoso**

O tromboembolismo venoso compreende a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. A TVP ocorre quando se formam trombos no sistema venoso. A tríade de Virchow, descrita em 1856, compreende os três fatores mais importantes envolvidos na sua formação: estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade. As condições clínicas mais frequentemente associadas à TVP são fundamentalmente relacionadas a essa tríade, incluindo: cirurgia ou trauma, malignidade, imobilidade prolongada, gestação, insuficiência cardíaca congestiva, veias varicosas, obesidade, idade avançada e história de TVP<sup>27</sup>.

A TVP pode ser periférica ou central. Na periférica, comprometem-se os vasos dos membros superiores ou inferiores. Tais comprometimentos podem ser superficiais (flebites) ou profundos (trombose venosa profunda). A TVP é classificada como proximal ou distal tendo como ponto anatômico de referência a veia poplítea: quando acomete esta veia ou proximal a ela é proximal; do contrário, é denominada de distal<sup>28,29</sup>. A TVP pode ser total ou parcialmente oclusiva. Pode permanecer restrita a determinados segmentos, evoluir por contiguidade a segmentos adjacentes ou migrar a regiões mais distantes – as chamadas embolias, como por exemplo o tromboembolismo pulmonar<sup>30-32</sup>.

A TVP é o ponto de partida para o surgimento da EP relacionada à cirurgia. Sua ocorrência, portanto, aumenta o risco de EP<sup>8</sup>, que se caracteriza por uma obstrução da artéria pulmonar ou de seus ramos geralmente por um trombo embólico. Além de morte, pode resultar também em complicações crônicas de mau prognóstico, como a hipertensão pulmonar tromboembólica<sup>32-34</sup>.

A forma proximal de TVP evolui para embolia com mais frequência que a distal<sup>35</sup>. Além disso, entre 5% e 10% dos pacientes com TVP sintomática desenvolvem síndrome pós-trombótica grave, que pode incluir úlceras venosas, edema intratável e dor crônica<sup>32,36</sup>.

Segundo alguns autores, há diferença na incidência do TEV em relação aos grupos étnicos<sup>37,38</sup>. White e Keenan<sup>38</sup>, avaliando a população da Califórnia, um dos estados norte-americanos com a maior diversidade de raças e etnias, relatam que a maior incidência de TEV ocorre entre os afro-americanos (141/100.000/ano), seguidos pelos brancos (103/100.000/ano). As menores incidências são observadas entre os hispânicos (61,5/100.000/ano) e menores ainda nos asiáticos e habitantes das ilhas do Pacífico (29/100.000/ano). A incidência aumenta exponencialmente com a idade em todos os grupos raciais.

### **3.2 Tromboembolismo na artroplastia total do joelho**

Em 1984, Insall<sup>39</sup> afirma que a prevenção da TVP e da EP deve ser um dos objetivos principais de todo cirurgião ortopédico que realiza artroplastia total do joelho. No mesmo ano, Stulberg et al.<sup>40</sup> relatam incidência de 84% de TVP em pacientes pós ATJ sem nenhum tipo de profilaxia. Estima-se que, sem profilaxia, a ocorrência de TEV nas cirurgias ortopédicas maiores (artroplastias totais de quadril e joelho e cirurgias para fraturas do quadril) seja superior a 40%<sup>9</sup>. Em revisão sistemática publicada em 2012, Sobieraj et al.<sup>1</sup> relatam incidência de 53% de TVP, 1% de EP, 3% de sangramento maior e 5% de sangramento menor em grupos placebo ou controle de ensaios clínicos sobre prevenção de tromboembolismo na ATJ. O ACCP estima que sem prevenção a prevalência de TEV sintomático seja de 4,3% nos primeiros 35 dias (2,8% de TVP e 1,5% de EP). Para essa estimativa, leva em consideração os estudos publicados a partir de 2003, ano a partir do qual considera ter ocorrido melhora significativa das técnicas cirúrgicas em direção às modalidades menos invasivas e possivelmente menos trombogênicas<sup>9</sup>.

Os casos de TVP após ATJ, na maioria, são distais e assintomáticos<sup>41, 42</sup>. Em 2002, Kim et al.<sup>41</sup> avaliam com venograma a incidência de TVP após artroplastia total de joelho em 111 pacientes sem profilaxia. Relataram incidência total de 41,4%. Destas, 78% eram assintomáticas. 65,2% dos trombos localizavam-se na panturrilha (TVP distal). Há controvérsia na literatura sobre

sua melhor abordagem. Estudos mostram que esses trombos distais resolvem espontaneamente com o tempo, ainda que sem tratamento farmacológico<sup>32,41,43</sup>.

Já em 2019, outra pesquisa mostra incidência bem menor na mesma população submetida a ATJ também sem profilaxia<sup>42</sup>. Por meio de venografia por tomografia computadorizada, relatam, em 420 ATJs, incidência total de TVP de 14,8%, mas ainda com predominância de casos assintomáticos (95% das TVPs) e distais (87% dos trombos). Esta redução de 41,4% para 14,8% em população do mesmo país (Coreia do Sul) pode estar relacionada, como defendido nas diretrizes do ACCP<sup>9</sup>, a uma melhora na técnica cirúrgica e deambulação pós-operatória mais precoce. O primeiro estudo avalia casos operados entre 1998 e 1999<sup>41</sup>, enquanto o último avalia entre 2009 e 2016<sup>42</sup>.

As cirurgias ortopédicas de grande porte, em particular as artroplastias do quadril e joelho e as cirurgias para fratura do quadril, carregam grande risco de TEV<sup>9</sup>. Este, nos procedimentos ortopédicos, é reconhecidamente mais refratário à profilaxia convencional que em outras cirurgias. Isto se deve à redução da antitrombina III circulante (uma proteína intermediária necessária à efetividade clínica das heparinas) e de outros reagentes de fase aguda consumidos após o trauma esquelético ou manipulação do canal medular, como ocorre nas artroplastias<sup>44</sup>.

A patofisiologia do TEV na artroplastia total do joelho depende da penetração de tecido gorduroso e elementos da medular óssea nos seios venosos do canal intramedular e, destes, à árvore venosa. Esta entrada de gordura nos vasos é um potente ativador da cascata de coagulação e induz um estado sistêmico de hipercoagulabilidade. Os pulmões atuam como filtros deste material embólico, seja proveniente da medular óssea, seja trombo venoso. A resposta pulmonar a este insulto embólico depende da composição do êmbolo. Na síndrome da embolia gordurosa, o material embólico consiste basicamente de adipócitos e elementos da medula óssea misturados a plaquetas; enquanto na embolia pulmonar, o conteúdo é basicamente de coágulo sanguíneo<sup>44</sup>. Assim, na ATJ, a utilização de guias intramedulares assim como a preparação e pressurização do canal medular (como durante a colocação do componente tibial) são potenciais ativadores da cascata de coagulação.

Ecocardiografia transesofágica realizada logo após a soltura do torniquete na ATJ demonstra padrão sonográfico típico de material embólico; elementos da medula óssea, gordura e trombos foram colhidos em amostras de sangue da veia femoral durante o procedimento<sup>45</sup>. A ativação desta cascata de coagulação na ATJ é ainda reforçada por Maynard et al., ao revelarem que 70% dos pacientes com TVP após a ATJ apresentam venografia contrastada positiva já nas primeiras 24h após a cirurgia<sup>46</sup>.

A hiperflexão do joelho, rotineiramente realizada à implantação dos componentes, corrobora com a estase pela possibilidade de obstrução da veia poplítea e, conseqüentemente, do fluxo venoso, mesmo sem o uso do torniquete. A anteriorização da tíbia para a implantação do componente tibial, assim como o “acotovelamento” das veias femoral e poplítea, podem produzir lesão da camada íntima endotelial e oferecer um sítio propenso à formação e propagação de coágulos, sobretudo neste ambiente de estase<sup>44</sup>.

O papel do torniquete na gênese dos trombos é controverso. Seria indutor ao promover a estase venosa. Por outro lado, a fibrinólise mediada pelas células endoteliais poderia mitigar este efeito e ser responsável por menor prevalência de trombose que a observada nas ATJ sem torniquete<sup>47</sup>. Hernandez et al.<sup>48</sup> analisam a influência do torniquete e do tempo cirúrgico sobre a ocorrência de TVP na ATJ, com venografia. Não observam diferença estatística com o tempo do garrote, porém a incidência de TVP é estatisticamente maior nas cirurgias com mais de 120 minutos de duração, ou seja, nas quais o joelho permanece mais tempo hiperfletido.

A predominância de trombos proximais na ATQ e de distais na ATJ pode ser explicada pelo predomínio de diferentes componentes da tríade de Virchow em cada cirurgia. Os trombos proximais são provavelmente resultado da lesão da camada íntima da veia femoral, que sofre uma torção durante o acesso e preparo do canal medular e colocação dos componentes na ATQ, independente da via de acesso<sup>49</sup>. Esta lesão da íntima é melhor tratada pelos anticoagulantes potentes, que marcadamente vêm reduzindo a prevalência desses trombos proximais após a ATQ<sup>44</sup>.

Já na ATJ, a prevalência de trombos distais pode ser melhor explicada como resultado da estase secundária ao acotovelamento e oclusão da veia

poplítea, ocorrida durante a exposição do joelho<sup>40</sup>. A utilização ou não do torniquete não tem afetado essa topografia dos trombos pós-ATJ. Estes trombos distais, resultantes sobretudo da estase, são mais refratários à profilaxia isolada com anticoagulantes potentes.

A TVP distal pós-ATJ tem se mostrado evitável apenas pelo uso solitário dos DCPI ou pelas técnicas de bloqueio anestésico regionais, capazes de reduzir os efeitos da estase no membro inferior<sup>50-52</sup>. Por outro lado, na ATQ, os DCPI como profilaxia isolada reduzem apenas a TVP distal, com persistência ou mesmo aumento da prevalência da trombose na veia femoral (TVP proximal)<sup>53-55</sup>. Arabi et al.<sup>56</sup> em ensaio clínico randomizado com 2.003 pacientes críticos na UTI, também observam que o acréscimo de tromboprofilaxia mecânica com DCPI não reduz a TVP proximal mais do que a profilaxia farmacológica isolada.

Sculco et al.<sup>57</sup> relatam que a prevalência de embolia pulmonar clinicamente importante era menor nas artroplastias do joelho que nas do quadril. Isso se deve à distribuição dos trombos proximais, notadamente mais frequentes à época na ATQ que nas ATJ. Tais trombos são geralmente mais volumosos e com mais probabilidade de resultarem em embolia, com maiores consequências hemodinâmicas ao chegarem aos pulmões.

Contudo, a prevalência de TEV nas artroplastias do joelho e quadril vem mudando desde a publicação de Sculco et al.<sup>57</sup>. Revisão sistemática de 2012, avaliando TEV sintomático em cerca de 45.000 pacientes submetidos a ATJ e ATQ, mostra um percentual de TVP e EP duas vezes maior na ATJ do que na ATQ<sup>58</sup>. Importante frisar que esta revisão avaliou apenas as ocorrências durante a internação. Sabe-se, contudo, que a ocorrência de TEV é, na maioria das vezes, mais tardia. Quando se avalia a prevalência cumulativa aos três meses, encontra-se taxa de TVP sintomática e EP após ATQ de 2,5% a 3,4% e 1,1%, respectivamente, comparada com 1,8% a 2,4% e 0,8% na ATJ<sup>59,60</sup>.

Pellegrini Jr.<sup>44</sup> comenta sobre a mudança do perfil epidemiológico do TEV entre as artroplastias do quadril e joelho na última década, observada nos Estados Unidos. Segundo o autor, ela pode ser atribuída tanto à melhor ação dos anticoagulantes contra trombos originados por lesão endotelial do vaso (mais característico na ATQ) — em outras palavras, na maior eficácia da profilaxia farmacológica na artroplastia do quadril que na do joelho (onde a causa

principal do trombo é a estase) — quanto à maior frequência de realização da ATJ (duas a três vezes maior) que a do quadril naquele país.

Alguns autores, porém, questionam a teoria da propagação mecânica do trombo como explicação à gênese da EP nas artroplastias. Parvizi et al.<sup>61</sup> não encontram associação estatística entre a EP e presença de TVP proximal. Em um estudo retrospectivo com 4.572 pacientes submetidos a ATJ ou ATQ (primárias e revisões), 50 foram diagnosticados com EP (pela angiotomografia ou pela cintilografia de ventilação/perfusão). Todos estes foram investigados também quanto à TVP por ultrassonografia com Doppler, porém havia evidência de TVP em apenas um. Os autores concluem que, nas artroplastias, TVP e EP podem ser eventos independentes e que avaliar a eficácia da tromboprofilaxia utilizando como desfecho a TVP pode não refletir sua eficácia na prevenção da EP. Em outro estudo, desta vez testando a relação entre TVP distal e embolia pulmonar, também não se encontrou associação entre TVP e EP<sup>62</sup>. Esta linha de raciocínio encontra respaldo nas publicações que relatam que o emprego de anticoagulantes em frequência cada vez maior na prática ortopédica reduz os índices de TVP, enquanto a ocorrência de EP permanece inalterada<sup>2-4</sup>.

O tipo de anestesia tem influência no TEV. Estudo retrospectivo sobre ATJ e ATQ, avaliando EP fatal durante a internação, mostra taxa de 0,12% em pacientes operados com anestesia geral entre 1981 e 1986, ao passo que, quando sob anestesia peridural, entre 1987 e 1991, esta taxa caiu para 0,02%<sup>63</sup>. Estudos mostram que na ATJ, em comparação à anestesia geral, a peridural contínua reduz os trombos proximais em aproximadamente 50%, mas os distais em cerca 20%<sup>50,64</sup>. Atribui-se esta redução ao aumento do retorno venoso devido à vasodilatação secundária ao efeito de simpatectomia<sup>65</sup>. Não há, contudo, evidência de alguma influência direta da anestesia regional sobre a trombogênese intraoperatória, embora o estímulo à fibrinólise possa ser incrementado pela vasodilatação que ela promove<sup>44</sup>. Assim, de modo geral, a anestesia regional é preferida nas ATJs pelo seu efeito benéfico de redução da TVP.

Há pouca informação sobre os efeitos dos bloqueios regionais periféricos, como o do canal adutor, hoje muito utilizado nas ATJ, sobre a TEV. Já que neles não há o efeito da simpatectomia profunda, não se espera influência importante

sobre a trombogênese<sup>44</sup>. Talvez sua contribuição seja a de, ao reduzir a dor pós-operatória, permitir mobilidade e deambulação mais precoces, isto sim de extrema relevância na trombopprofilaxia após a artroplastia total do joelho.

### **3.3 Métodos de trombopprofilaxia**

Há duas formas de prevenção ao tromboembolismo venoso: a profilaxia farmacológica e a mecânica.

#### **3.3.1 Profilaxia farmacológica**

As drogas utilizadas na prevenção do TEV são chamadas de antitrombóticas e englobam os anticoagulantes e os antiagregantes plaquetários (ou antiplaquetários). Os anticoagulantes utilizados abrangem a heparina não fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM), antagonistas da vitamina K, inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina. Os antiplaquetários incluem sobretudo o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel.

A HNF é um dos mais antigos agentes utilizados na trombopprofilaxia. Contudo, devido a seu inconveniente método de administração (injeções subcutâneas duas a três vezes ao dia) e complicações, como a trombocitopenia, sua popularidade têm diminuído e raramente a droga tem sido incluída em estudos recentes<sup>66</sup>.

As HBPM são derivadas da HNF. Dentre elas, temos a enoxaparina, a dalteparina e a tinzaparina — as duas primeiras indicadas nas cirurgias ortopédicas maiores<sup>67</sup>. A enoxaparina é seu principal e mais estudado representante. É o anticoagulante mais indicado nas diretrizes do ACCP<sup>9</sup>. A eficácia e segurança da enoxaparina já estão bem estabelecidas<sup>68,69</sup>.

As HBPM têm meia-vida longa e boa biodisponibilidade, são administradas por via subcutânea em geral como dose diária, não requerem monitorização

laboratorial, como a varfarina, nem ajuste de dose. São seguras e efetivas para profilaxia extra-hospitalar estendida após ATJ ou ATQ<sup>70</sup>. Como desvantagens, destacam-se a via de administração subcutânea e consequente risco de menor adesão pelo paciente, o preço e o potencial para trombocitopenia<sup>71,72</sup>.

A varfarina é um antagonista da vitamina K. Foi o primeiro anticoagulante via oral, e ainda hoje é bastante utilizada nos Estados Unidos, com várias indicações. Porém, seu uso é restrito pelo risco de sangramento, potencial interação com outras drogas e necessidade de monitorização laboratorial constante da relação internacional normalizada (INR)<sup>73</sup>. Khatod et al.<sup>74</sup> avaliando registro de mais de 30.000 ATJs, afirmam que, na prevenção da EP após a ATJ, apenas a varfarina é superior à profilaxia mecânica e que as outras drogas anticoagulantes não mostram diferença significativa.

Os inibidores do fator Xa e os inibidores da trombina são os anticoagulantes de administração via oral mais recentes, também chamados de novos anticoagulantes. Dentre os inibidores do fator Xa, temos os de ação indireta, como o fondaparinux, e os de ação direta, como a rivaroxabana, a edoxabana, a apixabana e betrixabana. Dentre os inibidores da trombina, a dabigatrana.

A dabigatrana não requer monitorização, é reversível e tem início de ação lento; por isso, permite que o processo hemostático pós-operatório ocorra antes do início do efeito anticoagulante<sup>75</sup>. Baseado em resultados de estudos comparativos com a enoxaparina<sup>76,77</sup>, o ACCP conclui que as duas são comparáveis em termos de eficácia e riscos de sangramento<sup>9</sup>. Bloch et al.<sup>78</sup> relatam significativo aumento da secreção da ferida operatória e da permanência hospitalar nos pacientes em que se utiliza a dabigatrana como tromboprofilaxia, em comparação com esquema multimodal de HBPM na internação seguida de AAS domiciliar. Diante disso, os autores interromperam seu uso para esse fim.

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa que também não requer monitorização. Tem baixo potencial de interação com outras drogas. É administrada em dose fixa, independentemente da população (idade, sexo, comorbidades). Em ensaio clínico de comparação à enoxaparina (40 mg) na ATJ, mostra-se mais eficaz na prevenção composta do TEV e de mortalidades por todas as causas, mas não é superior na redução do TEV sintomático. Quando comparada à enoxaparina no regime de duas doses diárias de 30 mg,

a rivaroxabana também apresenta menor incidência de TEV total e mortalidade (redução do risco absoluto 3,19%; com intervalo de confiança de 95%, IC 95%, de 0,71-5,67;  $p = 0,011$ ). Em nenhuma das duas condições, há diferença em relação a episódios de sangramento maior<sup>79,80</sup>.

A apixabana é um dos anticoagulantes mais recentes utilizados na tromboprolifaxia da ATJ e ATQ. Em ensaio clínico, sua dose de 2,5 mg, duas vezes ao dia mostra-se mais efetiva na redução do TEV após ATJ que a enoxaparina, 40 mg ao dia<sup>81</sup>.

O fondaparinux é administrado por via subcutânea. Em metanálise que o compara à enoxaparina, apresenta maior redução estatística dos eventos tromboembólicos em todos os estudos. Apesar de maior incidência de eventos de sangramento maior, não há diferença em relação a sangramentos em órgãos críticos ou que levam à morte<sup>82</sup>. O ACCP também recomenda o fondaparinux na profilaxia da ATJ e ATQ, porém sugere critério em seu uso baseado no risco de sangramento do paciente<sup>9</sup>.

Em metanálise de 2017 com 18 ensaios clínicos, Venker et al.<sup>83</sup> avaliam a eficácia e complicações dos novos anticoagulantes nas artroplastias. Apixabana, rivaroxabana, edoxabana e fondaparinux reduzem o risco de TEV pós-operatório em relação à enoxaparina. Destes, apenas os ensaios com apixabana demonstram redução dos riscos de sangramento. Os dados dos ensaios com a rivaroxabana demonstram aumento de 27% dos riscos de sangramento. Os ensaios com a edoxabana e fondaparinux também apresentam risco aumentado de sangramento, porém esta elevação não obteve significância estatística.

Outra metanálise investiga a incidência de TVP assintomática, detectada somente por venografia, e da TVP sintomática nas artroplastias. Em pacientes em profilaxia com enoxaparina após ATJ, a incidência de TVP assintomática foi de 38%. Para cada caso sintomático de TEV até 90 dias, foram registrados 21 casos de TVP assintomática<sup>84</sup>. Já um estudo observacional de 109 ATJs primárias em pacientes em uso de enoxaparina ou rivaroxabana (sem profilaxia mecânica), avaliadas com venografia e angiotomografia computadorizada após 3 a 7 dias de pós-operatório, relata incidência diferente. As taxas de TVP sintomática e assintomática foram de 4,6% e 18,3%, respectivamente. A de EP foi a mesma para os casos assintomáticos e sintomáticos: 1,8%. Do total de sua

amostra de 109 pacientes, o estudo detectou TVP a partir da perna não operada em seis participantes (5,5%)<sup>85</sup>.

A diretriz do ACCP recomenda a HBPM como droga preferencial na trombopprofilaxia, já que considera que o aumento da eficácia dos inibidores da trombina e do fator Xa vem acompanhado de maior risco de sangramento<sup>9</sup>. Já a diretriz da AAOS não aponta preferência para nenhum agente único<sup>8</sup>. No Brasil, Maradei-Pereira et al.<sup>86</sup>, em estudo sobre as preferências e práticas de trombopprofilaxia de ortopedistas brasileiros na ATJ, relatam a enoxaparina como a droga de escolha durante a internação (87,2%), porém em 63,2% das vezes é substituída por outra para uso domiciliar após a alta do hospital (rivaroxabana em 64,7% das vezes) e com duração de até duas semanas (64,1%).

Lu e Lin<sup>87</sup> em metanálise comparando a HBPM com os inibidores do fator Xa e da trombina em 21 ensaios clínicos randomizados, concluem que a HBPM, em relação ao placebo, apresenta menor risco de TVP e de TEV, mas risco similar de EP. Na ATJ, em relação aos inibidores do fator Xa, apresenta maior risco de TVP e de TEV, mas risco similar de EP e de sangramento maior. Já em relação aos inibidores da trombina, os riscos de TEV, TVP, EP e sangramento são similares. Estes resultados são semelhantes aos da metanálise conduzida por Sun et al.<sup>70</sup> em que a HBPM, em relação aos inibidores da trombina, também demonstra a mesma eficácia na prevenção da TVP e EP — mas, quando comparada aos inibidores do fator Xa, apresenta maior taxa de TEV.

O momento de início da profilaxia com a HBPM é controverso. Enquanto o estudo de Liu et al.<sup>88</sup> afirma ser melhor iniciar 24 h após a cirurgia pelo menor sangramento e equivalente eficácia, Plante et al.<sup>89</sup> advogam que o início após 24 h tem eficácia menor na trombopprofilaxia que após 12 h. A diretriz do ACCP advoga que a HBPM não deve ser iniciada com menos de 12 h após a cirurgia<sup>9</sup>.

A utilização do AAS, a droga antiplaquetária mais conhecida, vem ganhando força nos últimos anos, sobretudo após o estudo PEP, que mostra que ela reduz o risco de EP e TVP nas cirurgias de fratura do quadril e artroplastias em pelo menos um terço em relação ao placebo<sup>90</sup>. Vários outros estudos desde então vêm dando suporte a seu uso<sup>91-94</sup>. A familiaridade dos médicos com o medicamento, a administração oral, baixo risco de sangramento, baixo custo, uso amplo por várias causas não ortopédicas e longa história na farmacopeia

humana são alguns fatores que impulsionam sua utilização na tromboprofilaxia pós artroplastias<sup>95</sup>.

Shah et al.<sup>96</sup> relatam uma significativa mudança na prescrição dos ortopedistas em direção ao uso do AAS como monoterapia, especialmente após a convergência das diretrizes do ACCP e da AAOS respaldando sua validade na tromboprofilaxia da ATJ. Alguns autores, porém, sugerem que o AAS seja utilizado em conjunto com profilaxia mecânica com DCPI, ao evidenciarem menor ocorrência de TVP quando as duas formas de profilaxia são associadas em comparação com a monoterapia isolada com o AAS. Woon et al.<sup>95</sup> reportam que o AAS isoladamente não é tão eficaz quanto à enoxaparina e a varfarina em evitar o TEV assintomático e sintomático, avaliado por ultrassonografia de rotina. Estes achados se somam a outras pesquisas que sugerem que a monoterapia isolada com AAS seja acrescida de profilaxia mecânica com DCPI ou que seja utilizada somente após estratificação de risco<sup>22,97-100</sup>.

Runner et al.<sup>101</sup> revisam o banco de dados do American Board of Orthopedic Surgery sobre ATJ e ATQ entre 2014 e 2016. Classificam as estratégias de tromboprofilaxia como menos agressivas (AAS e/ou DCPI) ou mais agressivas (enoxaparina, varfarina, rivaroxabana, fondaparinux ou outras drogas). A estratégia menos agressiva foi utilizada em 45,4% dos casos; a mais agressiva em 54,6%. Quando se optou pela estratégia menos agressiva, 0,41% dos cirurgiões utilizaram apenas DCPI; 14,8% apenas AAS; já a combinação AAS+DCPI foi utilizada em 84,8% dos casos. Na estratégia mais agressiva, 80,1% dos casos também utilizaram DCPI associada à profilaxia farmacológica. A opção pela profilaxia menos agressiva esteve mais associada a pacientes sem complicações (95,5% versus 93,0%;  $p < 0,001$ ).

### **3.3.2 Profilaxia mecânica**

A profilaxia mais segura e barata contra a formação de trombos é a mobilidade precoce do paciente<sup>102</sup>. Pearse et al.<sup>103</sup> comparam duas coortes em relação ao momento do início da deambulação: uma iniciava no segundo dia de pós-operatório enquanto a outra nas primeiras 24 h. Observam redução na incidência de TVP de 27,6% para 1,0% ( $p < 0,001$ ). A deambulação precoce representou redução de 30 vezes no risco de TVP.

Chandrasekaran et al.<sup>104</sup> demonstram, no pós-operatório da ATJ, uma relação direta e inversa entre a distância caminhada no primeiro dia de pós-operatório e a incidência de TVP. As chances de desenvolver TVP eram reduzidas em um terço nos pacientes que caminhavam mais de 1 m no primeiro dia de pós-operatório, e não houve TVP em nenhum dos pacientes que deambularam mais de 5 m neste primeiro dia. Os autores relatam incidência significativamente menor de complicações tromboembólicas nos pacientes que deambulam nas primeiras 24 h de pós-operatório em relação aos que iniciam a deambulação no segundo dia. Nessa pesquisa, todos os pacientes eram submetidos à ultrassonografia com Doppler no quarto dia de pós-operatório.

Os métodos de profilaxia mecânica incluem as meias de compressão graduada (MCG) e os dispositivos de compressão pneumática intermitente (DCPI). Estes se subdividem de acordo com a região do corpo em que são aplicados em: acima do joelho (coxa e perna), abaixo do joelho (perna) e no pé. Os DCPI são ainda classificados pelo seu tamanho em fixos ou portáteis. Os fixos incluem os dispositivos de compressão intermitente sequencial simétrica (DCISS) e os dispositivos de insuflação assimétrica rápida (DIAR). Já os portáteis incluem os de compressão simétrica (DPCS) e os de compressão sincronizada ao fluxo de fase venosa da respiração (DPCFV)<sup>105</sup>.

Em relação à utilização da máquina de movimento passivo contínuo (CPM), metanálise conduzida por He et al. demonstra não possuir eficácia na tromboprofilaxia na ATJ<sup>106</sup>.

As meias de compressão graduada diferem dos dispositivos de compressão pneumática intermitente por aplicarem pressão constante aos

membros inferiores, reduzindo a estase venosa<sup>107</sup>. Porém, nem a diretriz do ACCP nem a da AAOS as recomendam como método de tromboprofilaxia mecânica pós-artroplastia<sup>8,9</sup>. Pesquisas mostram que elas não são efetivas para este fim se comparadas aos DCPI<sup>15,108,109</sup>. Quando, porém, comparadas a grupos controle sem uso de quaisquer meias ou dispositivos pneumáticos, a utilização da MCG reduz a incidência de TEV nas cirurgias ortopédicas maiores<sup>110</sup>. As diretrizes da Sociedade Europeia de Anestesiologia e da Sociedade Americana de Hematologia também recomendam os DCPI ao invés das MCG como método de tromboprofilaxia mecânica<sup>111,112</sup>.

Os dispositivos de compressão pneumática intermitente atuam contra dois fatores da tríade de Virchow: a estase e a hipercoagulabilidade. Reduzem a estase promovendo o aumento da velocidade do fluxo venoso. Sua ação contra a hipercoagulabilidade ocorre devido ao estímulo à fibrinólise gerado pela compressão intermitente<sup>113-115</sup>. Knight e Dawson<sup>115</sup> demonstram que a compressão intermitente dos braços reduz a incidência de TVP nas pernas.

Sadaguanloo e Dardik<sup>116</sup> afirmam ainda não haver definição de que utilizar o DCPI em ambas as pernas seria superior a seu uso unilateral. Stulberg et al.<sup>40</sup>, relatam 3,2% de TVP oriunda da perna não operada em amostra de 280 pacientes submetidos a ATJ unilateral e avaliados com venografia bilateral entre o quarto e quinto dia de PO. O método de tromboprofilaxia não era uniforme (AAS, heparina, varfarina e mesmo sem profilaxia) e em média a deambulação se iniciava apenas no quinto dia de PO. Utilizando apenas profilaxia farmacológica (HBPM ou rivaroxabana), Song et al.<sup>85</sup> relatam 5,5% de TVP proveniente da perna não operada, sem detalhar o momento do início da deambulação. Já Chang et al.<sup>117</sup> utilizando apenas profilaxia mecânica com DCPI em ambas as pernas, relatam 3,7% de incidência de TVP na perna contralateral quatro dias após a ATJ. Neste último estudo, a deambulação era iniciada no segundo dia de pós-operatório. Apesar de ainda não haver na literatura pesquisa comparando a utilização do DCPI apenas na perna operada em relação a seu uso bilateral, em todos os estudos até aqui a utilização tem sido bilateral.

As bombas podais foram inicialmente apresentadas em 1983, quando Gardner e Fox sugeriram que, utilizando uma forma simétrica de compressão ao

redor do plexo venoso do pé, a velocidade venosa na perna aumentaria<sup>118</sup>. Estudos demonstram a eficácia das bombas podais na redução dos eventos sintomáticos. Na maioria deles, elas são combinadas ao AAS ou a outro tipo de profilaxia farmacológica<sup>52,119</sup>.

Windisch et al.<sup>120</sup> demonstram, em ensaio clínico randomizado, redução significativa do edema no centro do joelho e na coxa (a 10 e 20 cm acima da linha articular do joelho) após oito dias com a utilização de uma bomba de compressão pneumática plantar combinada a 40 mg de enoxaparina em relação à droga utilizada isoladamente. A adesão média do paciente ao dispositivo foi de cerca de nove horas ao dia. Os autores não notaram redução significativa nos outros seis pontos de medida mais distais (15 cm abaixo da linha articular do joelho, a menor circunferência da perna, tornozelo, dorso do pé e região metatarsal). Notaram também uma maior amplitude de movimento (ADM) no grupo da bomba. Ressalta-se que, nesse estudo alemão, a bomba podal foi utilizada em associação com meia elástica da coxa aos pés e não permitia deambulação concomitante.

Tamir et al.<sup>121</sup> realizaram estudo randomizado comparando dor e edema entre dois grupos após ATJ: um com bomba podal (por 7 dias) mais enoxaparina (40 mg) e um grupo controle apenas com enoxaparina (40 mg). Ao final desse período, realizava-se, em todos, ultrassonografia com Doppler para rastrear TVP. A adesão média foi de 16 h por dia. Nenhum paciente apresentou TVP na ultrassonografia. Em todos se utilizou o dispositivo de movimento passivo contínuo (CPM). Ao final do sétimo dia, a dor era avaliada pela escala visual analógica e as circunferências medidas com fita métrica em quatro regiões: no ponto mais alto do arco longitudinal plantar do pé, 1 cm acima dos maléolos (tornozelo), 15 cm abaixo da linha média da patela (perna) e 15 cm acima desta linha (coxa). O grupo com a bomba, após sete dias de operado, apresentou significativamente menos dor (quase metade da do grupo controle) e edema (pé, tornozelo, perna e coxa) em relação ao grupo com apenas enoxaparina.

Westrich e Sculco<sup>52</sup> também avaliam a influência da bomba de compressão plantar sobre a incidência de TVP, o edema e perda sanguínea pós-operatórios na ATJ. Em ensaio clínico, randomizaram dois grupos: um com a bomba podal associada ao AAS e outro apenas com o AAS. O dreno de sucção era retirado

com 24h. O joelho mantido imobilizado em extensão nas primeiras 24 h, após as quais o paciente era mantido em CPM. A deambulação era iniciada após 48 h da cirurgia. O edema avaliado no quinto dia de pós-operatório. O grupo com a bomba apresentou incidência de TVP estatisticamente menor que o grupo sem (27% versus 59%;  $p < 0,001$ ). A perda sanguínea também foi menor no grupo da bomba, assim como o edema na coxa e perna. Os pacientes sem TVP utilizaram a bomba por mais tempo (média de 19,2 h) que os que desenvolveram TVP (média de 13,4 h).

Sabe-se que a eficácia da trombopprofilaxia mecânica está diretamente associada ao tempo de uso do dispositivo<sup>9,52</sup>. E este é justamente o principal problema dessas bombas: a baixa adesão dos pacientes, que se queixam da impossibilidade de andar e da perturbação no sono. A adesão gira em torno de 37 a 40%<sup>122,123</sup>.

Os dispositivos de compressão acima do joelho se estendem do tornozelo à coxa e são basicamente utilizados em procedimentos do quadril, seja na ATQ ou nas cirurgias por fratura. Estudos, porém, mostram que não são tão eficazes quanto os que ficam apenas abaixo do joelho (na perna)<sup>124, 125</sup>. Não há estudos de eficácia e adesão desses modelos na ATJ. Pierce et al.<sup>105</sup>, por isso, sugerem seu uso apenas após ATQ, mas por não mostrarem eficácia comparada à de outros dispositivos, não os recomendam fortemente.

Os dispositivos de compressão abaixo do joelho são mais utilizados que os que com extensão à coxa<sup>126</sup>. Além disso, como a perna possui cerca de três vezes o volume sanguíneo do pé, quando comprimida, o potencial de aumento do fluxo venoso é também maior que o obtido com a bombas podais<sup>125</sup>. Porém, os primeiros DCPIs abaixo do joelho não eram portáteis e, assim como as bombas podais, também apresentavam a desvantagem de não permitir deambulação concomitante do paciente enquanto em funcionamento<sup>126</sup>.

Chin et al.<sup>15</sup>, em ensaio clínico randomizado, comparam a eficácia do tipo de DCPI abaixo do joelho ( $n = 110$ ) em pacientes sem profilaxia ( $n = 110$ ), com meias de compressão até acima do joelho ( $n = 110$ ) e com enoxaparina ( $n = 110$ ). A profilaxia era mantida entre cinco e sete dias. O desfecho principal foi a ocorrência de TVP ou EP sintomáticas. Em um mês de acompanhamento, a incidência foi de 6% no grupo da enoxaparina, 8% no do DCPI, 13% no grupo

da meia de compressão e 22% no sem profilaxia (22%) ( $p = 0,001$ ). O desfecho secundário avaliado foram complicações hemorrágicas. Os autores classificaram como maior a ocorrência de hemartrose, requerendo aspiração ou artrotomia; e menor a de equimose extensa ao redor da ferida (com extensão à região poplíteia, região média da perna ou coxa) ou hemartrose sem intervenção. Avaliaram também a perda sanguínea pelo débito do dreno, queda da taxa de hemoglobina (o artigo não especifica o tempo de permanência do dreno ou o momento de dosagem da hemoglobina) e transfusões sanguíneas recebidas. O grupo da enoxaparina apresentou a maior perda sanguínea pelo dreno e maior queda de hemoglobina, porém sem diferença estatística ( $p = 0,115$ ). A proporção de pacientes que receberam transfusão não diferiu significativamente entre os grupos, mas o volume de unidades transfundidas por paciente no grupo da enoxaparina foi três vezes superior ao do grupo controle sem profilaxia (0,1 versus 0,34 unidades;  $p = 0,029$ ). Cinco pacientes (dois no grupo controle, dois no grupo da meia e um do DCPI) foram reinternados devido a infecção superficial; um do grupo meia foi também readmitido devido a AVC mas sem TVP em nenhuma das pernas<sup>15</sup>.

Lachiewicz e Soileau<sup>127</sup> avaliam prospectivamente 702 ATJs em que se utilizou DCPI abaixo do joelho e não portátil com AAS. Os autores relatam taxa de mortalidade de 0,14% em 90 dias ( $n = 1$ ), EP sintomática em 0,5% ( $n = 3$ ) e TVP sintomática em 1,5% ( $n = 9$ ), taxas comparáveis às encontradas com anticoagulantes utilizados isoladamente.

Kim et al.<sup>42</sup> comparam retrospectivamente 1.259 ATJs separadas em três grupos: o controle sem profilaxia; o com quimioprofilaxia com fondaparinux (2,5 mg) iniciada de 6 a 8 h após a cirurgia e mantida por 5 dias; e o de profilaxia mecânica com DCPI usado em ambas as pernas, mas não nos momentos de deambulação, por 6 dias durante sua internação. A incidência de TVP total foi de 14,8% no grupo controle, 6,3% no da quimioprofilaxia e 11,3% no grupo do DCPI ( $p < 0,001$ ); porém em relação à TVP sintomática não houve diferença: 0,7%, 0 e 0,7%, nos grupos respectivamente. Nenhum grupo apresentou embolia pulmonar. Não houve diferença estatística entre o débito do dreno e a queda de hemoglobina entre os três grupos. O grupo da quimioprofilaxia apresentou estatisticamente mais equimose ( $p < 0,001$ ) e mais hemartrose (6,8%

versus 4,8% no controle e 3,8% no DCPI), esta última, porém, sem diferença estatística. Concluíram que este DCPI como profilaxia isolada não oferece vantagem em relação à quimioprofilaxia com fondaparinux.

Chang et al.<sup>117</sup> avaliam a incidência de TVP duas semanas antes e quatro dias após a ATJ em pacientes com profilaxia exclusivamente mecânica com DCPI, por meio de angiotomografia. O DCPI era utilizado no período em que o paciente estava deitado no leito. A deambulação era iniciada no segundo dia de pós-operatório. No pré-operatório 2,6% dos pacientes apresentavam TVP; no pós-operatório a incidência foi de 66% nos submetidos a ATJ unilateral e de 72% no bilateral. Porém, apenas dois pacientes (1,3%) apresentavam sintomas (um com TVP distal e outro com proximal) e apenas um caso de embolia pulmonar sintomática (0,65%). Dos casos de TVP, 9,8% eram proximais.

Os dispositivos de insuflação assimétrica rápida (DIAR), diferentes dos DCISS, comprimem apenas a face posterior do membro, promovendo maiores picos de velocidade venosa<sup>128</sup>. Eisele et al.<sup>129</sup> comparam, em estudo clínico randomizado, DIAR com e sem HBPM em diferentes procedimentos ortopédicos. Em média de três dias de pós-operatório, o grupo com quimioprofilaxia isolada apresenta incidência maior de TVP que o grupo DIAR combinada à HBPM (1,7 versus 0,4%;  $p = 0,007$ ). Concluem que a eficácia da quimioprofilaxia pode ser melhorada com o acréscimo do DIAR. Embora promissores, há ainda poucos estudos de qualidade que embasem o uso rotineiro do DIAR na ATJ.

A introdução dos DCPI portáteis representou um marco importante na tromboprofilaxia mecânica. Pela primeira vez foi possível utilizar um DCPI também durante a deambulação do paciente, facilitando seu uso doméstico após a alta hospitalar e também aumentando a adesão<sup>130</sup>.

Ao comparar a adesão dos pacientes ao DCPI portátil em relação aos convencionais, Murakami et al.<sup>131</sup> encontram diferença significativa a favor do portátil (78% versus 59%;  $p = 0,04$ ). E na tromboprofilaxia mecânica, a adesão do paciente é fator destacado pela diretriz do ACCP<sup>9</sup>, que condiciona a profilaxia mecânica ao uso de DCPI portáteis capazes de registrar a adesão do paciente. Esta não deve ser inferior a 18 h por dia.

Gelfer et al.<sup>24</sup> comparam um DCPI portátil e 100 mg de AAS ( $n = 61$  pacientes) à enoxaparina 40 mg por dia ( $n = 60$  pacientes), nas ATQ e ATJ. Após

seguimento de 5 a 8 dias, o grupo do DCPI + AAS apresentou na venografia menos TVP (6,6%) que o da enoxaparina (28,3%). Após análise multivariada, a coorte da enoxaparina apresentou 6,5 vezes mais chance de apresentar TVP (IC 95%; 1,95 a 21,4;  $p = 0,002$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação ao débito do dreno, queda de hemoglobina ou no índice de perda sanguínea.

Froimson et al.<sup>130</sup> encontram em pacientes utilizando DCPI portátil comparados aos com DCPI convencional fixo (não portátil), menos TVP (1,3% versus 3,6%;  $p < 0,05$ ) e menos EP clinicamente importante (0 versus 0,66%;  $p < 0,05$ ) após tanto ATJ quanto ATQ. A adesão é significativamente maior no grupo portátil (83 versus 49%).

Edwards et al.<sup>25</sup> comparam o DCPI portátil associado à enoxaparina com a enoxaparina isolada em 153 ATJs randomizadas prospectivamente. Em todos os participantes, realizava-se ultrassonografia na alta hospitalar. A incidência de TEV foi estatisticamente menor no grupo de DCPI mais enoxaparina (6,6%; 5 de 76 pacientes) que no grupo enoxaparina isolada (19,5%; 15 de 77 pacientes;  $p = 0,018$ ). No grupo de trombopprofilaxia combinada, houve um caso de EP sintomática com 29 dias de pós-operatório. No grupo da enoxaparina isolada, houve 14 TVP e uma EP. Esta embolia ocorreu no segundo dia de pós-operatório em um paciente sem alteração na ultrassonografia. Os pacientes sem TVP usaram o DCPI em média por 20,0 horas ao dia; já nos cinco que apresentaram TVP a adesão foi em média de 18,6 horas diárias.

Arsoy et al.<sup>26</sup> comparam a segurança da trombopprofilaxia entre dois grupos: profilaxia com DCPI portátil mais AAS por 14 dias versus HBPM (dalteparina) por 14 dias, submetidos a ATJ e ATQ. O DCPI foi utilizado nas duas pernas. Os autores verificaram incidência de reinternações por TEV e sangramento, incidência de complicações por sangramento da ferida operatória, frequência de eventos de sangramento sistêmico e incidência de TEV sintomático. Avaliando apenas os casos de ATJ ( $n = 376$ ), apresentaram os seguintes resultados: maior número de reinternações em seis semanas no grupo da HBPM devido a complicação por sangramento, infecção da ferida operatória ou desenvolvimento de TEV (6,8% no grupo HBPM versus 1,5% no do DCPI;  $p = 0,015$ ); maior frequência de complicações de sangramento da ferida ou infecção no grupo da HBPM (3,9% versus 0,5%;  $p = 0,028$ ); maiores taxas de sangramento sistêmico

ou complicações secundárias à administração da HBPM (2,8% versus 0% no grupo do DCPI); não houve diferença na taxa de TEV sintomático (HBPM 1,1% versus 0% no grupo do DCPI).

Mais tarde foram desenvolvidos DCPI portáteis com compressão sincronizada à fase do fluxo venoso relacionada à respiração: os DPCFV. O dispositivo causa compressão durante a expiração do paciente. Esta sincronização visa melhorar o perfil do retorno venoso<sup>132</sup>. Dois estudos, porém, não demonstraram diferença na sua eficácia em comparação à profilaxia farmacológica na ATJ<sup>14,16</sup>.

Em estudo clínico randomizado multicêntrico, com dados de sete centros<sup>14</sup>, as taxas de TEV foram avaliadas em pacientes usando DPCFV tanto com AAS (67%) quanto sem (33%) após ATJ (n = 1.551) e ATQ (n = 1.509). O índice de TEV sintomático nos pacientes com o dispositivo (0,92%) foi não inferior (dentro de 1%) aos índices relatados com a profilaxia farmacológica em estudos anteriores na literatura.

Sharfman et al.<sup>16</sup> estudam o impacto da eliminação da enoxaparina e da autoadoção prévia de sangue associadas à adoção da tromboprofilaxia mecânica com um DPCFV e ácido tranexâmico em pacientes submetidos a ATJ ou ATQ. Quatro coortes prospectivas foram estudadas: enoxaparina, DPCFV isolado, DPCFV com ácido tranexâmico (estes três primeiros grupos fizeram pré-doação sanguínea de uma unidade) e DPCFV com ácido tranexâmico sem doação sanguínea prévia. Não houve eventos tromboembólicos sintomáticos maiores em nenhum grupo, porém a quantidade de transfusão foi estatisticamente diferente entre os grupos: 34% no grupo da enoxaparina; 14,9% no grupo DPCFV; 9,3% no DPCFV mais ácido tranexâmico; 0% no grupo DPCFV mais ácido tranexâmico sem doação prévia. Os autores concluem que substituir a tromboprofilaxia com enoxaparina por outra com DPCFV + ácido tranexâmico e sem autoadoção prévia de sangue eliminou a necessidade de transfusão na ATJ e ATQ sem nenhum aumento de TEV.

Em estudo retrospectivo, Odeh et al.<sup>22</sup> comparam os pacientes tratados com quimioprofilaxia agressiva (enoxaparina, varfarina ou rivaroxabana) com pacientes tratados segundo estratificação de risco, em que os com risco padrão são tratados com AAS e DPCFV, e os com alto risco recebem quimioprofilaxia

agressiva (enoxaparina, varfarina ou rivaroxabana). Em relação à prevenção do TEV, os resultados nas duas coortes são equivalentes. Há uma redução de efeitos adversos e reinternações na coorte de risco estratificado, apesar de não alcançar significância estatística. Dentro da coorte de risco estratificado, o grupo AAS+DPCFV representa redução de custo estatisticamente significativa em relação à anticoagulação agressiva.

Levy et al.<sup>133</sup> comparam a profilaxia apenas com o DPCFV em pacientes submetidos a ATJ bilateral simultânea em relação à unilateral. O desfecho avaliado é o TEV sintomático, analisado com ultrassonografia com Doppler das duas pernas na suspeita de TVP ou tomografia computadorizada (TC) espiral na suspeita de EP. Os pacientes submetidos à ATJ bilateral apresentam incidência de TEV mais de duas vezes maior que os casos unilaterais (10,9% versus 3,1%). Os autores da pesquisa sugerem que outros estudos avaliem se a adição de agentes farmacológicos ou mesmo a utilização isolada da profilaxia farmacológica poderiam melhorar este resultado.

Seguindo esta sugestão, Nam et al.<sup>23</sup> conduzem estudo retrospectivo nas ATJ bilaterais simultâneas sobre dois tipos de tromboprofilaxia: 47 pacientes com DPCFV (10 dias) mais AAS (6 semanas) versus 49 pacientes com varfarina por 4 semanas. Um caso de TEV sintomático foi observado no grupo da varfarina. Em três meses de acompanhamento, um paciente no grupo DPCFV + AAS foi reinternado comparado a três no grupo varfarina. Os pesquisadores concluem que, em pacientes adequadamente selecionados, o DPCFV associado ao AAS se mostra promissor na tromboprofilaxia da ATJ bilateral simultânea.

Dois revisões sistemáticas comparando diferentes tipos de DCPI não identificam vantagem, em termos de resultados, de nenhum dispositivo em relação aos demais<sup>126,134</sup>. Pavon et al.<sup>126</sup> concluem que, em 2016, não havia evidência clara que comprove vantagem de algum DCPI sobre outro em relação a resultados clínicos, e que sua utilização poderia reduzir os riscos de sangramento maior se comparados aos anticoagulantes. Quando associados à HBPM, os dispositivos poderiam reduzir o risco de TEV.

Elbuluk et al.<sup>135</sup> conduzem revisão sistemática e metanálise comparando especificamente os DCPI não sincronizados à fase da respiração com os DCPI portáteis sincronizados ao ciclo respiratório (DPCFV). Quando comparados a

grupos controle com profilaxia exclusivamente farmacológica, o risco relativo (RR) de desenvolver TVP foi de 0,51 com os DCPI não sincronizados (IC 95%; 0,39-0,67) e de 0,47 com os sincronizados (IC 95%; 0,27-0,80). O RR para desenvolver EP nos grupos foi de, respectivamente, 0,24 (IC 95%; 0,04-1,47%) versus 0,62 (95% IC; 0,29-1,32). Os autores da revisão atribuem essa ocorrência maior de EP nos dispositivos sincronizados à utilização, com maior frequência, de tomografia computadorizada espiral nos estudos que a avaliam. Concluem também que, comparados à profilaxia farmacológica isolada, os DCPI parecem reduzir a incidência de todos os TEV após ATJ e ATQ, apesar de a significância estatística ser observada somente na profilaxia da TVP. A adição desses dispositivos a algum agente de quimioprofilaxia (como AAS, HBPM ou varfarina) reduz a taxa geral de eventos tromboembólicos. O trabalho relata ainda que, embora o tempo de utilização dos DPCFV em dias tenha sido em média quase o dobro do observado no dispositivo não sincronizado (10 versus 5 dias), em ambos são relatadas taxas semelhantes de ocorrência de TVP.

### **3.4 Diretrizes de prevenção do tromboembolismo venoso na artroplastia total do joelho**

Algumas entidades desenvolveram diretrizes visando uma melhor abordagem da tromboprofilaxia nas cirurgias ortopédicas. São enfatizadas, nesta revisão, as recomendações referentes à ATJ nas três diretrizes mais citadas na literatura: AAOS, ACCP e NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

### **3.4.1 American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)**

A diretriz da AAOS foi publicada em 2011<sup>8</sup> e foca na prevenção do TEV sintomático. Foi um contraponto à penúltima diretriz do ACCP (2008)<sup>136</sup>, que visava a prevenção de qualquer evento tromboembólico, ainda que assintomático. A diretriz da AAOS passou a considerar também as preocupações dos cirurgiões com o sangramento e eventuais complicações da ferida – não abordadas na diretriz do ACCP de então. As recomendações a seguir se referem aos pacientes que serão submetidos a artroplastia eletiva, seja de quadril ou de joelho.

A AAOS não recomenda a realização de ultrassonografia com Doppler de rotina no pós-operatório. Sugerem a interrupção das drogas antiplaquetárias antes da cirurgia.

A AAOS recomenda a utilização de agentes farmacológicos e/ou dispositivos de compressão mecânica para a prevenção do TEV em pacientes que não apresentem risco mais elevado do que o da própria cirurgia para tromboembolismo ou sangramento. Diante de poucas evidências confiáveis em 2011 sobre a melhor estratégia, sugeriram que os pacientes discutam a duração da profilaxia com seu médico assistente. Não recomendam nenhum agente farmacológico específico nem nenhum dispositivo mecânico em particular.

Em pacientes que apresentem algum distúrbio de sangramento (como hemofilia) e/ou hepatopatia ativa, a AAOS recomenda a tromboprofilaxia com dispositivos mecânicos de compressão, já que, nesses casos, a profilaxia farmacológica pode exacerbar o risco de sangramento. Consulta com hematologista ou outro especialista pode ser necessária quando o paciente apresentar alto risco de sangramento e alto risco de TEV.

Aos pacientes que tenham apresentado TEV prévio, a AAOS recomenda a profilaxia combinada com agentes farmacológicos e dispositivos mecânicos de compressão. Também recomenda mobilização pós-operatória precoce. Tal medida é de baixo custo e de mínimo risco ao paciente.

A AAOS recomenda a utilização de anestesia neuraxial (isto é, intratecal, peridural ou raquidiana) para ajudar a limitar a perda sanguínea, embora a diretriz sugira que a anestesia neuraxial não influencie a ocorrência de TEV.

A diretriz não foi capaz de recomendar contra ou a favor da utilização dos filtros veia cava inferior nos pacientes que tenham contraindicação à profilaxia farmacológica e/ou tromboembolismo venoso residual conhecido.

Esta diretriz da AAOS foi publicada em 2011 e, no próprio artigo, afirmou que seria atualizada em cinco anos, porém tal atualização ainda não ocorreu.

### **3.4.2 American College of Chest Physicians (ACCP)**

As recomendações da última diretriz do ACCP, publicada em 2012<sup>9</sup>, têm como foco a prevenção da EP e TVP sintomáticas, equilibrada contra o risco do aumento dos eventos de sangramento.

Aos pacientes que serão submetidos a ATJ ou ATQ o ACCP recomenda a utilização, ao invés de nenhuma profilaxia antitrombótica, de um dos seguintes durante no mínimo 10 a 14 dias: HBPM, fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, baixas doses de heparina não fracionada, antagonistas da vitamina K com dose ajustada, AAS ou um dispositivo de compressão pneumática intermitente.

Em relação ao DCPI, o ACCP recomenda que seja exclusivamente um modelo portátil, a bateria, capaz de registrar e relatar seu tempo de utilização diária pelo paciente dentro e fora do hospital. Esta adesão deve ser de, no mínimo, 18 horas por dia.

Aos pacientes a serem submetidos a ATJ ou ATQ, independentemente do uso concomitante de DCPI ou da duração do tratamento, o ACCP recomenda preferencialmente a HBPM em relação a outros agentes alternativos como: fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, HNF, antagonistas da vitamina K com dose ajustada ou aspirina.

Em pacientes prestes a serem submetidos a ATJ, ATQ ou cirurgia para fratura do quadril, o College recomenda que a tromboprofilaxia com HBPM seja iniciada ou após 12 h da cirurgia ou com mais de 12 h antes da operação.

O American College recomenda aos pacientes a serem submetidos a procedimentos ortopédicos maiores (ATJ, ATQ ou fratura do quadril) o prolongamento da tromboprofilaxia por um período de até 35 dias a partir da data da cirurgia, ao invés de apenas 10 a 14 dias. Durante a internação hospitalar, sugere a adoção de profilaxia combinada com DCPI e agente antitrombótico. Aos pacientes a serem submetidos a procedimento ortopédicos maiores e com risco aumentado de sangramento, sugere o DCPI ou nenhuma profilaxia, no lugar do tratamento farmacológico.

Aos pacientes a serem submetidos a procedimento ortopédicos maiores e que recusem ou não cooperem com injeções ou com DCPI, o ACCP recomenda utilizar apixabana ou dabigatrana (alternativamente rivaroxabana ou antagonista da vitamina K com ajuste de dose, caso apixabana ou dabigatrana não estejam disponíveis) ao invés de formas alternativas de profilaxia.

O ACCP não recomenda a colocação do filtro da veia cava inferior como prevenção primária no lugar de não se realizar tromboprofilaxia em pacientes com risco aumentado de sangramento ou com contraindicações a ambas as modalidades de profilaxia: farmacológica e mecânica.

O ACCP também não recomenda a realização de ultrassonografia com Doppler em pacientes assintomáticos antes da alta hospitalar.

### **3.4.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**

O Instituto Nacional para Saúde e Cuidado de Excelência do Reino Unido (NICE) publicou suas últimas diretrizes em março de 2018, com última atualização em agosto de 2019<sup>137</sup>. Diferente das outras diretrizes (AAOS e ACCP), o NICE faz recomendações específicas para a ATJ.

Para os pacientes a serem submetidos a ATJ, nos quais os riscos de TEV sejam maiores que os de sangramento, o NICE sugere uma das três seguintes

opções: AAS (75 ou 150 mg) por 14 dias; HBPM por 14 dias associada a meias antiembolismo até a alta; rivaroxabana. Caso nenhuma das três opções acima esteja disponível, sugere apixabana ou dabigatrana.

Aos pacientes com contraindicação para profilaxia farmacológica, o NICE recomenda DCPI até a pessoa deambular.

## **4. MÉTODOS**

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Local, aprovação ética e registro**

Esta pesquisa foi realizada no Hospital Maradei em Belém, Pará, em convênio com a Universidade Federal do Pará. Todos os participantes foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pela Comissão Científica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (**ANEXO A**) e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**protocolo na Plataforma Brasil CAAE: 95636718.9.0000.0065; ANEXO B**). Este estudo foi também registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) com o código RBR-8k2vpx. Foi obtido, de todos os pacientes incluídos, termo de consentimento livre e esclarecido (**TCLE, APÊNDICE A**).

### **4.2 Financiamento**

Este estudo foi financiado com recursos próprios do pesquisador executante, sem contribuição de agências de fomento ou de empresas privadas.

### **4.3 Desenho do estudo**

A pesquisa consiste em um estudo clínico, prospectivo, randomizado, paralelo, aberto, com dois braços. Os participantes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 quanto ao tipo de tromboprolaxia após a artroplastia total do joelho: a farmacológica com enoxaparina ou a mecânica com dispositivo de compressão pneumático intermitente (DCPI) portátil. Este estudo clínico está reportado de acordo com o roteiro para redação de artigos científicos conhecido como CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)<sup>138</sup>.

Após o registro da pesquisa, foram feitas e registradas as seguintes alterações ao protocolo. Os desfechos primário e secundário foram invertidos: antes o desfecho primário era perda sanguínea e o secundário edema. Foi realizado novo cálculo de tamanho amostral em consonância com esta decisão. Adicionaram-se aos critérios de não inclusão: participantes com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 40, já que tais pacientes com obesidade mórbida exigem artroplastias com maior trauma cirúrgico e conseqüente maior sangramento e edema; os submetidos a artroplastia bilateral simultânea, pela impossibilidade de comparação da perda sanguínea com os casos unilaterais; e os que faziam uso crônico de anticoagulantes, por possíveis interferências na coagulação.

### **4.4 Participantes**

Foram incluídos neste estudo pacientes submetidos, no mesmo hospital, a artroplastia total primária do joelho, por quaisquer causas, entre 05 de junho de 2019 e 31 de março de 2021.

#### **4.4.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes a partir de 18 anos de idade, de ambos os sexos;
- Pacientes submetidos à mesma técnica de cirurgia de artroplastia total primária de joelho unilateral.

#### **4.4.2 Critérios de não inclusão**

- Índice de massa corpórea maior que 40 kg/m<sup>2</sup>;
- História pregressa de TEV (TVP ou EP);
- História familiar de TEV (TVP ou EP);
- Distúrbios de coagulação;
- Hepatopatias;
- Hemorragia gastrointestinal, cerebral ou outra nos últimos três meses;
- Alergia a enoxaparina;
- Uso crônico de anticoagulantes;
- Tumores malignos diagnosticados;
- Pacientes submetidos a artroplastia bilateral simultânea dos joelhos.

#### **4.4.3 Critérios de exclusão**

- Pacientes que não compareceram a suas consultas de retorno;
- Participantes que por iniciativa própria solicitaram sua remoção da pesquisa;
- Óbito por causa não relacionada a tromboembolismo venoso (TVP ou EP);

- Óbito por causa não relacionada a complicações da cirurgia ou do método de tromboprofilaxia.

#### **4.5 Descrição da técnica cirúrgica**

Todos os participantes foram submetidos a bloqueio do neuroeixo por meio de anestesia raquidiana (com 15 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% e morfina na dose de 0,1 mg). Em todos os casos, foi realizada artroplastia total primária cimentada do joelho, por via de acesso parapatelar medial transquadrípital com eversão da patela, com substituição do ligamento cruzado posterior e sem substituição da patela, utilizando o mesmo tipo de prótese AKS PS (Baumer, Mogi Mirim, São Paulo, Brasil). Todos os pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião (pesquisador executante), pela manhã.

Em todos os pacientes, utilizou-se torniquete pneumático na coxa com pressão regulada e tempo de uso controlado exibido em *display*, permitindo seu registro, ajustando-se a pressão a 150 mmHg acima da pressão sistólica, do início da cirurgia até a cimentação da prótese. O tempo de uso do torniquete foi registrado. Foi utilizado, em todos os pacientes, dreno de sucção de 3,2 mm com 2 vias, retirado após 48 horas.

Como profilaxia antibiótica foi utilizada a cefuroxima sódica (1,5 g a cada 12 horas durante 24 horas), iniciada na indução anestésica. O ácido tranexâmico intravenoso foi administrado na dose de 20 mg/kg dividida em dois momentos: na indução anestésica (10 mg/Kg) e 15 minutos antes da soltura do torniquete (10 mg/Kg), para todos os pacientes. Ao final da cirurgia, o paciente foi submetido a bloqueio anestésico do nervo safeno no canal adutor da coxa guiado por ultrassonografia. O bloqueio foi feito com bupivacaína a 0,5% com vasoconstritor (15 ml) mais água destilada (15 ml), perfazendo um volume de 30 ml, com concentração final de bupivacaína de 0,25%.

Os exercícios de reabilitação, envolvendo ganho de amplitude de movimento (ADM) e treino de marcha, eram iniciados no final do mesmo dia da cirurgia (cerca de seis horas após), pela equipe de fisioterapia do hospital com

os profissionais treinados da mesma forma. O treino de marcha era realizado com auxílio de um andador, em média durante 10 minutos, neste dia e incrementado na manhã seguinte de acordo com a dor do paciente. O treino de marcha era suspenso apenas se o paciente apresentasse hipotensão postural persistente ou recusa voluntária. A alta hospitalar era planejada para o terceiro dia de pós-operatório, desde que o paciente fosse capaz de deambular com apoio e apresentasse boas condições clínicas. No momento da alta, recebia orientações da equipe de fisioterapia em relação a exercícios para ganho de ADM e treino de marcha.

#### **4.6 Intervenções para trombofilaxia**

Os participantes foram randomizados em dois grupos que receberam diferentes formas de trombofilaxia após a artroplastia total do joelho: o grupo E (enoxaparina) e o grupo M (mecânica). Para os pacientes do grupo E, foi utilizada profilaxia farmacológica à base de 40 mg de enoxaparina subcutânea (dose igual em todos os pacientes e independente do peso) iniciada 12 h após o final da cirurgia e mantida com dose diária até o décimo dia de pós-operatório.

O grupo M recebeu profilaxia exclusivamente mecânica com DCPI portátil (WizAir, Medical Compression Systems, Or Akiva, Israel) de uso contínuo por 10 dias, instalado imediatamente ao final da cirurgia, logo após o curativo. Por ser portátil, movido a bateria, o paciente continuava utilizando-o mesmo durante a deambulação, quando o levava suspenso na altura da cintura.

O dispositivo é composto por um pequeno console pesando 690g e medindo cerca de 15 x 13 x 5 cm (altura, largura e profundidade) (**Figura 1**) ao qual se podem conectar, por meio de mangueiras, meias de compressão em três opções: aos pés, apenas às pernas ou à coxa e perna, tanto uni quanto bilaterais (**Figura 2**). Nesta pesquisa utilizou-se meia apenas na perna e unicamente no lado operado (unilateral) (**Figura 3**). Assim, do console do dispositivo parte uma mangueira até a meia que o paciente veste em sua perna (que se estende de logo acima do tornozelo até próximo à tuberosidade da tíbia). Tal meia possui

três câmaras independentes de ar, insufladas pela mangueira de modo ascendente, progressivo e intermitente. Para a realização deste estudo, havia quatro tamanhos disponíveis da meia de acordo com circunferência da perna do paciente (pequeno, médio, grande e extragrande).

O participante era orientado a utilizar o DCPI 24 h por dia, retirando-o apenas para tomar banho. Após a alta hospitalar, o levava consigo para casa e o devolvia na primeira consulta de retorno com 10 dias.



**Figura 1** – Dimensões do console do dispositivo de compressão pneumática intermitente portátil utilizado no estudo (WizAir, Medical Compression Systems, Or Akiva, Israel)



**Figura 2** – Console do dispositivo conectado à meia para uma perna (com três câmaras de ar) por meio de mangueira



**Figura 3** – Paciente do grupo M, no segundo dia de pós-operatório, utilizando o dispositivo de profilaxia mecânica unilateral durante treino de marcha. (fotografia autorizada)

## **4.7 Desfechos**

### **4.7.1 Edema (desfecho primário)**

O edema foi mensurado em centímetros pela circunferência da coxa (10 cm proximal ao polo superior da patela), perna (10 cm distal ao polo inferior da patela) e tornozelo (bimaleolar) no pré-operatório. A medida da circunferência antes da cirurgia foi comparada com as medidas no terceiro dia de pós-operatório. Estas medidas foram realizadas pela mesma avaliadora (fisioterapeuta do hospital) nos dois momentos e não foi realizado cegamento desta avaliação (já que o profissional podia ver a que grupo o paciente pertencia).

Eram também registradas, pelo pesquisador principal, eventuais alterações cutâneas, como flictenas ou necrose de pele pelo edema. Tais alterações eram verificadas nos exames clínicos de rotina – também sem cegamento.

### **4.7.2 Perda sanguínea (desfecho secundário)**

A perda sanguínea foi avaliada pelo débito do dreno de sucção e pelos valores de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht). O dreno foi mantido durante 48 h após a cirurgia e o débito sanguíneo total, em mililitros, considerando todo o período, foi colhido da anotação da enfermagem no prontuário. Hemogramas foram realizados na manhã da cirurgia (pré-operatório) e 48 horas após a cirurgia, e forneceram a variação dos valores da taxa de Hb (g/dl) e Ht (%). Estes exames foram todos realizados pelo mesmo laboratório do hospital.

### **4.7.3 Complicações e outras variáveis**

Foram registradas eventuais transfusões e complicações referentes a sangramento (conforme recomendação do ACCP<sup>9</sup>, classificadas como sangramento fatal ou sangramento requerendo reoperação), infecção e reinternações.

Foi registrado o tempo de uso do garrote. Esta variável foi coletada diretamente do console do torniquete, que mostra seu tempo de uso.

### **4.8 Acompanhamento dos participantes**

No momento da alta hospitalar, os participantes do grupo M e seus acompanhantes eram orientados em relação ao uso do dispositivo por 24 h ao dia, retirando apenas para o banho. Era explicada a necessidade de carregamento da bateria do aparelho assim que o visor do DCPI alertasse para esta necessidade. Caso tivessem algum problema com sua utilização, eram orientados a entrar em contato por telefone com a equipe de pesquisa, para instruções ou mesmo troca do aparelho. Quatro participantes assim o fizeram devido a dúvidas quanto ao carregamento domiciliar da bateria, que foram sanadas por instruções telefônicas. Nenhum paciente relatou não ter conseguido utilizar o DCPI pelos dez dias preconizados.

Os participantes do grupo de profilaxia farmacológica e acompanhantes, durante a administração da enoxaparina no hospital, recebiam as orientações da equipe de enfermagem sobre como repeti-las em casa.

Todos os participantes eram orientados a retornar para consulta aos 10, 45 e 90 dias de pós-operatório no ambulatório do hospital. Todos tinham à disposição o pronto-socorro para quaisquer intercorrências. O paciente era orientado a retornar a qualquer momento em caso de endurecimento da panturrilha, dor e alteração da coloração da perna (sintomas de TVP) ou em caso de falta de ar, dor torácica e tosse (sintomas EP). Se apresentasse algum desses

sintomas, era submetido a ultrassonografia com Doppler em caso de suspeita de TVP e à tomografia computadorizada em caso de suspeita de EP.

Todos os pacientes foram analisados conforme a intervenção de fato realizada.

#### **4.9 Cálculo do tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho amostral para este estudo clínico baseou-se no desfecho principal, edema, indicado pela medida da circunferência da perna. Foi realizado estudo piloto com os primeiros 20 casos avaliados, em que se observou a alteração (pós/pré-operatório) da medida entre os grupos. Sabendo que a variabilidade nessa alteração da circunferência da perna foi de 1,49 cm (desvio padrão = 1,49 cm), calculou-se, supondo diferença média de pelo menos 0,90 cm, com poder de 80% e confiança de 95%, que a amostra necessária para a realização do estudo seria de 44 pacientes em cada grupo. Ainda assim, optou-se por uma amostra maior, de 150 pacientes, com 75 em cada grupo, prevendo-se possíveis perdas.

#### **4.10 Randomização**

O processo de randomização dos pacientes para este estudo foi feito por um profissional estatístico independente. O estatístico inicialmente gerou uma sequência numérica randômica simples, sem agrupamentos, utilizando o programa Bio Estat versão 5.3, com 150 números e seus respectivos grupos (M ou E). De posse da ordem de alocação dos pacientes, ele preparou 150 envelopes opacos com a numeração sequencial grafada no exterior e a alocação (M ou E) em um papel no interior.

Cada envelope era aberto somente dentro do centro cirúrgico pelo enfermeiro de plantão, cada vez que um paciente era admitido para a cirurgia no

bloco, e na ordem sequencial numérica. O cirurgião assistente, portanto, só conhecia a alocação do paciente no grupo no momento da cirurgia, informado pelo enfermeiro. A alocação era revelada neste momento para que o cirurgião (pesquisador principal) pudesse, caso necessário, solicitar imediatamente à farmácia do hospital o envio do DCPI ao centro cirúrgico para que fosse aplicado ao final da cirurgia.

#### **4.11 Análise estatística**

As variáveis categóricas foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e foi verificada a associação com os grupos com uso de testes qui-quadrado. As medidas quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos com uso do teste t de Student, pois o teste de Kolmogorov-Smirnov indicou normalidade de distribuição.

O tempo de garrote e sangramento foram comparados entre os grupos controlando as características que apresentaram diferença no pré-operatório com uso de modelos lineares gerais (com ajuste para idade).

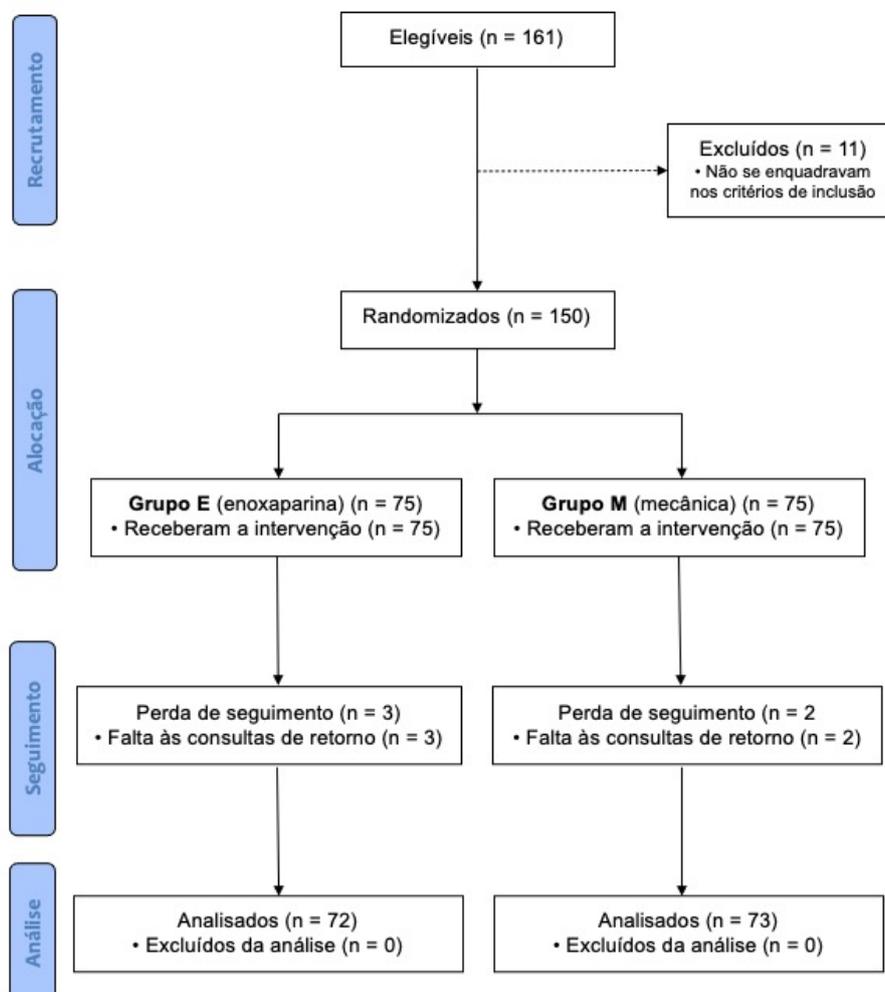
Todas as medidas realizadas em dois momentos (no pré-operatório e após 48 horas, no caso do sangramento, e no pré-operatório e no terceiro dia, no caso do edema) foram descritas segundo grupos e momentos e comparadas com uso de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade, supondo matriz de correlações autorregressiva de primeira ordem entre os momentos. As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para verificar entre quais grupos e momentos ocorreram as diferenças e criados os contrastes para identificar as diferenças entre as diferenças pré e pós-operatórias dos grupos.

Para realização das análises, foi utilizado o *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e, para tabulação dos dados, foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados considerando nível de significância de 5%.

## **5. RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

Entre 5 de junho de 2019 e 31 de março de 2021 foram recrutados 161 pacientes. Destes, 11 não foram incluídos após avaliação inicial: dois por apresentarem história prévia de TEV, quatro por uso contínuo de AAS, dois com hemofilia e três com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>. Assim, foram incluídos os 150 pacientes inicialmente planejados. No decorrer do estudo, cinco foram excluídos por não compareceram às consultas pós-operatórias estipuladas (três no grupo E e dois no M), restando na pesquisa 145 pacientes (**Figura 4**). Nenhum paciente recusou-se a receber as injeções de enoxaparina ou a usar o DCPI.



**Figura 4** – Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes da pesquisa, elaborado conforme a recomendação CONSORT<sup>138</sup>.

Dos cinco pacientes excluídos por faltarem às consultas de retorno, foi possível entrar em contato via telefone com quatro, que reportaram estarem bem, entretanto com dificuldades de transporte de sua cidade a Belém – motivo da falta às consultas. Com apenas um paciente, do grupo E, não se conseguiu contato.

A **Tabela 1** mostra que os grupos foram estatisticamente semelhantes segundo as características pessoais e antropométricas ( $p > 0,05$ ) iniciais.

**Tabela 1** – Descrição das características pessoais e antropométricas nos dois grupos e resultado dos testes estatísticos

Variável	Grupo		Total (n = 150)	p
	E (n = 75)	M (n = 75)		
<b>Sexo, n (%)</b>				0,379*
Feminino	49 (65,3)	54 (72)	103 (68,7)	
Masculino	26 (34,7)	21 (28)	47 (31,3)	
<b>Lado, n (%)</b>				0,870*
Direito	41 (54,7)	40 (53,3)	81 (54)	
Esquerdo	34 (45,3)	35 (46,7)	69 (46)	
<b>Idade (anos)</b>				0,098
média ± DP	67,1 ± 8,6	64,8 ± 8,2	65,9 ± 8,4	
mediana (mín.; máx.)	67 (50; 87)	64 (48; 88)	66 (48; 88)	
<b>Altura (m)</b>				0,557
média ± DP	1,56 ± 0,08	1,55 ± 0,09	1,56 ± 0,08	
mediana (mín.; máx.)	1,54 (1,4; 1,8)	1,53 (1,4; 1,8)	1,54 (1,4; 1,8)	
<b>Peso (Kg)</b>				0,743
média ± DP	72,3 ± 10,4	72,9 ± 11,9	72,6 ± 11,1	
mediana (mín.; máx.)	73 (51; 100)	72 (47; 115)	72 (47; 115)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				0,348
média ± DP	29,7 ± 3,5	30,3 ± 4,7	30 ± 4,2	
mediana (mín.; máx.)	29,2 (22,7; 38,7)	29,2 (21,2; 44,9)	29,2 (21,2; 44,9)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado

O tempo médio de garrote no grupo E foi de 79,8 minutos; no M de 76,8 minutos, sem diferença estatística ( $p = 0,188$ ).

A **Tabela 2** mostra que, no pré-operatório, a hemoglobina e o hematócrito dos pacientes do grupo M foram em média estatisticamente menores que os do grupo E ( $p = 0,002$  e  $p = 0,009$  respectivamente).

**Tabela 2.** Descrição dos parâmetros pré-operatórios (hemoglobina, hematócrito e circunferências da coxa, perna e tornozelo) de todos os pacientes selecionados no estudo e resultado dos testes comparativos entre os grupos

Variável	Grupo		Total (n = 150)	p
	E (n = 75)	M (n = 75)		
<b>Hb (g/dl)</b>				<b>0,002</b>
média ± DP	13,2 ± 1,2	12,6 ± 1,1	12,9 ± 1,2	
mediana (mín.; máx.)	13,3 (10,3; 15,9)	12,6 (10,1; 15,5)	12,8 (10,1; 15,9)	
<b>Ht (%)</b>				<b>0,009</b>
média ± DP	40,1 ± 3,8	38,5 ± 3,5	39,3 ± 3,7	
mediana (mín.; máx.)	40 (31; 50)	38 (31; 48)	39 (31; 50)	
<b>C coxa (cm)</b>				0,573
média ± DP	46,7 ± 5,2	47,2 ± 5,5	46,9 ± 5,4	
mediana (mín.; máx.)	47 (37; 58)	47 (34; 60)	47 (34; 60)	
<b>C perna (cm)</b>				0,787
média ± DP	34,3 ± 3,1	34,4 ± 3,2	34,3 ± 3,1	
mediana (mín.; máx.)	34 (28; 42)	34 (26; 41)	34 (26; 42)	
<b>C tornozelo (cm)</b>				0,597
média ± DP	23,7 ± 1,9	23,6 ± 1,7	23,6 ± 1,8	
mediana (mín.; máx.)	23,5 (20; 31)	23,5 (20; 28)	23,5 (20; 31)	

Teste t-Student

A **Tabela 3** mostra que as medidas média e mediana do edema aumentaram estatisticamente do pré ao terceiro dia de pós-operatório independentemente do grupo ( $p_{\text{Momento}} < 0,001$ ). A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p_{\text{Grupo}} > 0,05$ ). Considerando em conjunto as diferenças entre os grupos e os dois momentos (pré e pós-operatório), as medidas do edema do tornozelo e da perna foram diferentes estatisticamente ( $p_{\text{Interação}} < 0,05$ ). Porém, o mesmo não foi observado para a coxa. As diferenças das medidas da coxa, de fato, não chegaram a 2 cm de circunferência. A circunferência da perna aumentou cerca de 2 cm para o grupo enoxaparina e cerca de 1.5 cm no grupo usando DCPI. E o aumento da circunferência do tornozelo, que no grupo E foi de cerca de 1.5 cm, beirou a zero no grupo M.

**Tabela 3** – Descrição do edema, avaliado pelas medidas da circunferência (C) da coxa, perna e tornozelo, segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes comparativos\*

Medida	Grupo E (n = 72)		Grupo M (n = 73)		pG	pM	pl
	Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op			
<b>C coxa (cm)</b>							
Média ± DP	46,6 ± 5,3	48 ± 5,3	47,2 ± 5,6	48,5 ± 5,5	0.543	<b>&lt;0.001</b>	0.436
Mediana (M;M)	46,5 (37;58)	47,8 (37;63)	47 (34;60)	48,8 (35;61)			
<b>C perna (cm)</b>							
Média ± DP	34,2 ± 3,1	36,4 ± 3,6	34,4 ± 3,2	35,7 ± 3,3	0.614	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>
Mediana (M;M)	34 (28;42)	36 (30;48,5)	34 (26;41)	35,5 (28;44)			
<b>C tornozelo (cm)</b>							
Média ± DP	23,7 ± 1,9	25,2 ± 2,1	23,6 ± 1,7	23,8 ± 2	0.009	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Mediana (M;M)	23,5 (20;31)	25 (21;33)	23,5 (20;28)	23,5 (20;30)			

pG: pGrupo; pM: pMomento; pl: pInteração; DP: desvio-padrão; M;M: valores mínimo e máximo.

\* Valores de p calculados por equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade.

A **Tabela 4** mostra que os valores de hemoglobina e hematócrito apresentaram comportamento médio estatisticamente diferente dos grupos ao longo dos momentos de avaliação ( $p_{\text{Interação}} < 0,05$ ), refletindo maior perda sanguínea no grupo de profilaxia farmacológica.

**Tabela 4** – Descrição dos valores de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), segundo grupos e momentos de avaliação e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo E (n = 72)		Grupo M (n=73)		P Grupo	P Momento	P Interação
	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op			
<b>Hb (g/dl)</b>							
média ± DP	13,2 ± 1,2	10,2 ± 1,3	12,6 ± 1,2	10,2 ± 1,3	0,090	<0,001	0,001
mediana (mín.; máx.)	13,4 (10,3; 15,9)	10,2 (6,7; 12,9)	12,5 (10,1; 15,5)	10,3 (7,8; 12,9)			
<b>Ht (%)</b>							
média ± DP	40,1 ± 3,8	30,3 ± 3,7	38,3 ± 3,4	30,6 ± 3,7	0,140	<0,001	0,001
mediana (mín.; máx.)	40 (31; 50)	30 (20; 39)	38 (31; 48)	31 (23; 38)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade

Na **Tabela 5**, observam-se os resultados das comparações múltiplas dos valores de hemoglobina, hematócrito e edema (circunferências da coxa, perna e tornozelo) entre os grupos (E e M) e momentos (pré e pós-operatório). Os valores de hemoglobina e hematócrito diminuíram do pré para o pós-operatório, em média, significativamente em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ). As três medidas de circunferência, por sua vez, aumentaram também em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ). Ao compararmos estas variações entre os grupos (E e M), observamos que as quedas dos níveis de hemoglobina e hematócrito foram significativamente maiores no grupo E, com  $p = 0,001$ . O edema nos pacientes que receberam profilaxia exclusivamente farmacológica também foi maior que o dos pacientes do grupo M nos três locais medidos: coxa, perna e tornozelo, porém esta variação foi estatisticamente significativa apenas na perna ( $p = 0,002$ ) e tornozelo ( $p < 0,001$ ), não na coxa ( $p=0,509$ ).

**Tabela 5** – Resultado das comparações múltiplas dos valores de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e edema (circunferências da coxa, perna e tornozelo) entre os grupos (E e M) e momentos (pré e pós-operatório)

Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p
Hb (g/dl)	E pré - E pós	3,04	0,13	1	<b>&lt;0,001</b>
	M pré - M pós	2,41	0,13	1	<b>&lt;0,001</b>
	E pré - M pré	0,62	0,20	1	<b>0,013</b>
	E pós - M pós	-0,01	0,20	1	>0,999
	<b>E (pré-pós) - M (pré-pós)*</b>	<b>0,63</b>	<b>0,18</b>	<b>143</b>	<b>0,001</b>
Ht (%)	E pré - E pós	9,74	0,42	1	<b>&lt;0,001</b>
	M pré - M pós	7,75	0,42	1	<b>&lt;0,001</b>
	E pré - M pré	1,78	0,61	1	<b>0,021</b>
	E pós - M pós	-0,21	0,61	1	>0,999
	<b>E (pré-pós) - M (pré-pós)*</b>	<b>1,99</b>	<b>0,60</b>	<b>143</b>	<b>0,001</b>
C coxa (cm)	E pós - E pré	1,44	0,17	1	<b>&lt;0,001</b>
	M pós - M pré	1,26	0,17	1	<b>&lt;0,001</b>
	E pré - M pré	-0,63	0,90	1	>0,999
	E pós - M pós	-0,45	0,90	1	>0,999
	<b>E (pós-pré) - M (pós-pré)*</b>	<b>0,19</b>	<b>0,28</b>	<b>143</b>	<b>0,509</b>
C perna (cm)	E pós - E pré	2,14	0,17	1	<b>&lt;0,001</b>
	M pós - M pré	1,32	0,17	1	<b>&lt;0,001</b>
	E pré - M pré	-0,14	0,55	1	>0,999
	E pós - M pós	0,68	0,55	1	>0,999
	<b>E (pós-pré) - M (pós-pré)*</b>	<b>0,83</b>	<b>0,26</b>	<b>143</b>	<b>0,002</b>
C tornozelo (cm)	E pós - E pré	1,53	0,12	1	<b>&lt;0,001</b>
	M pós - M pré	0,21	0,12	1	0,447
	E pré - M pré	0,16	0,32	1	>0,999
	E pós - M pós	1,47	0,32	1	<b>&lt;0,001</b>
	<b>E (pós-pré) - M (pós-pré)*</b>	<b>1,32</b>	<b>0,17</b>	<b>143</b>	<b>&lt;0,001</b>

Comparações múltiplas de Bonferroni; \* Contraste das diferenças pós e pré entre os grupos. gl = graus de liberdade; C = circunferência.

Pela **Tabela 6**, tem-se que o volume de sangue acumulado pelo dreno de sucção durante as primeiras 48 horas foi significativamente maior no grupo E (profilaxia farmacológica) que no M (mecânica), independentemente da idade do paciente ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6** – Descrição do volume do sangue coletado no dreno durante 48 horas segundo os grupos e resultado dos testes comparativos não ajustados e ajustados pela idade

Variável	Grupo		TOTAL (n = 150)	p*	p**
	E (n = 72)	M (n = 73)			
<b>Sangramento dreno (ml)</b>					
Média ± DP	566,1 ± 174,5	420,8 ± 142,5	493 ± 174,6	<0,001	<0,001
Mediana (mín.; máx.)	565 (160; 1000)	410 (150; 900)	480 (150; 1000)		

\*Teste t de Student; \*\* Resultados ajustados pela idade.  
DP = desvio padrão.

Apenas em uma paciente de 67 anos e que pertencia ao grupo M houve suspeita de TVP. Ela apresentou edema acentuado na perna e retornou ao pronto-socorro com 20 dias de operada. Foi então submetida a ultrassonografia com Doppler, que descartou TVP, sendo diagnosticado linfedema. Nenhum paciente acompanhado apresentou EP sintomática.

Um paciente do grupo E, de 61 anos, apresentou infecção aguda no 12<sup>o</sup> dia de pós-operatório. Foi atendido no pronto-socorro do hospital, onde foi realizada punção do joelho com cultura, que se revelou positiva para *Enterococcus faecalis*. Foi então submetido a nova cirurgia com desbridamento e troca do polietileno, permaneceu duas semanas internado com antibioticoterapia endovenosa e, após alta, manteve antibioticoterapia via oral por mais quatro semanas, com resolução do quadro.

Outra paciente do grupo E, de 59 anos, apresentou hemartrose, que foi puncionada no 13<sup>o</sup> dia de pós-operatório (44 ml). A cultura do sangue puncionado foi negativa, mas ainda assim foi prescrito antibiótico empírico via oral (ciprofloxacina, 500 mg, por via oral de 12/12h) por 14 dias, com boa evolução.

Uma paciente de 53 anos, diabética e hipertensa, do grupo M, apresentou acidente vascular cerebral no sétimo dia de pós-operatório. Foi internada e tratada em hospital de referência para onde foi levada por sua família. Em seu último retorno ao nosso centro, com 90 dias, apresentava leve hemiparesia e dificuldade de marcha.

Receberam transfusão sanguínea quatro pacientes: um no grupo M e três no grupo E. Todos receberam o sangue no segundo dia de pós-operatório. O

parâmetro para indicação foi o fato de apresentarem taxa de hemoglobina menor que 8 g/dl, ou valores entre 8 e 9 g/dl se acompanhados de sintomas clínicos de anemia. Todos receberam apenas uma bolsa de concentrado de hemácias, cada. Nenhum paciente apresentou sangramento fatal ou que requeresse nova cirurgia.

Apenas quatro participantes (2,6%), três do grupo M e um do grupo E, não deambularam nas primeiras 24h de cirurgia por queixas de náuseas e astenia.

## **6. DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

Em nossa pesquisa a tromboprofilaxia exclusivamente mecânica, em comparação à farmacológica, reduziu o edema na perna e tornozelo, assim como a perda sanguínea, na artroplastia total do joelho. Não houve casos de TEV sintomático em nenhum dos grupos.

Este tipo de comparação da influência do tipo de tromboprofilaxia isolada, sem combinação de métodos, sobre o edema e perda sanguínea foi amparado pelas recomendações das últimas diretrizes da AAOS e do ACCP, que passam a reconhecer a forma de prevenção exclusivamente mecânica com DCPI portátil como opção nas artroplastias de quadril e joelho.<sup>8,9</sup>

A AAOS recomenda nos casos sem história prévia de TEV, sem distúrbios de sangramento e sem hepatopatia ativa, poder-se optar entre a profilaxia farmacológica e/ou mecânica<sup>8</sup>. Em virtude disso, não incluímos em nosso estudo os pacientes que apresentassem quaisquer dessas condições. O ACCP, por sua vez, embora recomende as duas formas de profilaxia de modo semelhante à AAOS, sugere que, no período de internação hospitalar, o paciente receba concomitantemente os dois tipos de profilaxia<sup>9</sup>. Seguimos a recomendação da AAOS, com uma opção para cada grupo, para que pudéssemos adequadamente comparar a influência pura de cada modalidade de profilaxia sobre os desfechos, já que nossos pacientes tinham características que assim o permitiam.

Diante da baixa incidência de EP na ATJ, não foi nosso escopo avaliar a eficácia dos dois regimes sobre a ocorrência de TEV, já que isso demanda uma quantidade muito grande de pacientes, mais característicos de se obter em estudos multicêntricos. Por outro lado, apesar da reconhecida importância do edema sobre a reabilitação pós-operatória na ATJ<sup>17,18</sup>, sua relação com o tipo de tromboprofilaxia ainda é pouco estudada. Na literatura as poucas pesquisas a respeito utilizaram bombas de compressão plantar como tromboprofilaxia mecânica<sup>52,120,121</sup>. E em todos, a sua utilização foi associada a algum anticoagulante e então comparada a um grupo controle com profilaxia exclusivamente farmacológica com este mesmo anticoagulante. Em suas últimas atualizações, as diretrizes da AAOS e do ACCP recomendam, como profilaxia

mecânica, exclusivamente o DCPI portátil. No entanto, não encontramos estudos da influência deste modelo sobre o edema, o que motivou a realização desta pesquisa.

Optamos por não utilizar as meias de compressão graduada por não serem tão efetivas como os DCPI na trombofilaxia mecânica da ATJ<sup>15,108,109</sup>. Sua utilização como método de trombofilaxia isolada para estas cirurgias não possui respaldo nas diretrizes internacionais<sup>8,9,111,112,137</sup>.

A enoxaparina é a droga de escolha na trombofilaxia farmacológica da ATJ segundo o ACCP<sup>9</sup>, e também a mais utilizada pelos ortopedistas brasileiros<sup>86,139</sup>, o que nos fez adotá-la como padrão em nosso grupo de profilaxia medicamentosa.

A diretriz da AAOS recomenda que a duração da trombofilaxia seja baseada em discussão com o paciente<sup>8</sup>. A do ACCP recomenda uma duração mínima entre 10 e 14 dias, mas sugere que o prolongamento da profilaxia para 35 dias reduziria ainda mais a incidência de TEV sintomático sem aumentar o sangramento<sup>9</sup>. Contudo, é importante enfatizar que ambas fazem as mesmas recomendações tanto para as artroplastias de joelho como de quadril, apesar de estas apresentarem características fisiopatológicas distintas. Assim, a recomendação do ACCP sobre o prolongamento da duração da profilaxia se baseia predominantemente nos estudos de ATQ. Quando focamos na ATJ, resta ainda controvérsia. Há poucos estudos específicos sobre o joelho. Em duas revisões sistemáticas também não foi possível concluir em favor dos benefícios de se estender a profilaxia na ATJ, apenas nas ATQ<sup>140,141</sup>. Há três ensaios clínicos randomizados sobre o tema: um que mostra vantagem de se estender a duração para 35 dias<sup>142</sup>, enquanto outros dois não conseguem provar as mesmas vantagens no aumento do tempo de profilaxia na ATJ<sup>143,144</sup>. Já a diretriz do NICE, específica para artroplastia do joelho, recomenda 14 dias de profilaxia, mas sugere a necessidade de novas pesquisas sobre a duração ideal<sup>137</sup>. Diante da escassez de estudos sobre este tópico e levando em consideração a reconhecida eficácia dos protocolos de deambulação precoce (como o aqui empregado) na redução do TEV na ATJ<sup>103,104</sup>, optamos pela profilaxia durante 10 dias em ambos os grupos.

---

O principal foco na prevenção do TEV na ATJ recai sobre o combate à estase venosa<sup>103,104</sup>. Em nossa pesquisa, exceto quando clinicamente contraindicado (em geral por astenia e náuseas por hipotensão postural), os participantes, na maioria (146 dos 150), deambularam no mesmo dia, cerca de 6 h após o término do procedimento. Isso foi possível em grande parte pela analgesia promovida pelo bloqueio do nervo safeno no canal adutor da coxa, puramente sensitivo sem causar paralisia motora, realizado logo após o final da cirurgia. Esta reabilitação precoce, assim como nos estudos de Pearse et al.<sup>103</sup> e Chandrasekaran et al.<sup>104</sup>, pode ter tido influência importante na ausência de TEV sintomático em nossos pacientes. Sabe-se que a maioria dos casos de TVP pós-ATJ é assintomática, contudo optamos por seguir as recomendações do ACCP e da AAOS<sup>8,9</sup>, e não realizar ultrassonografia com Doppler rotineiro em todos os participantes, mas sim apenas naqueles com sintomas clínicos de TEV, já que a avaliação da eficácia da trombopprofilaxia não era escopo da corrente pesquisa.

A compressão pneumática auxilia não só na redução da estase como também da hipercoagulabilidade<sup>105,113,114</sup>. Estudos mostram que a compressão estimula a fibrinólise sistêmica<sup>113,114</sup>, e isso acontece independentemente do sítio, como observado por estudo de Knight e Dawson<sup>115</sup>, que relatam redução da TVP nas pernas quando se realiza compressão pneumática no braço. Apesar de a maioria dos estudos envolvendo o DCPI o utilizarem em ambas as pernas, Sadaghianloo e Dardik<sup>116</sup> afirmam ainda não haver uma definição sobre a melhor forma de utilizá-lo: se em uma ou nas duas. Em situações em que o paciente segue sem deambular precocemente como em algumas neurocirurgias e politraumas, a utilização da meia nas 2 pernas parece lógica. Já em nossa amostra, a deambulação se iniciava dentro de seis horas após o término da cirurgia e a perna não operada possuía mobilidade normal, cuja movimentação ativa era estimulada tão logo cessasse o efeito da anestesia raquidiana. Ainda que haja uma incidência relatada na literatura entre 3,2 e 5,5% de TVP na perna contralateral<sup>40,85,117</sup>, a opção pela meia apenas no lado operado nos parece justificável. A colocação do DCPI em apenas uma perna permitiu ainda uma significativa redução no custo do método, além de oferecer maior conforto ao paciente. Não encontramos estudos na literatura comparando o uso do DCPI

---

somente na perna operada em relação à utilização nas duas, mas diante de nossos resultados, sem caso de TEV sintomática, nos encorajamos a sugerir este tipo de conduta.

Optamos pelo DCPI com meia abaixo do joelho, já que duas revisões sistemáticas concluem não haver diferença nos resultados entre os modelos com meia acima do joelho (coxa e perna) e abaixo (apenas na perna)<sup>126,134</sup>. Em nossa pesquisa, utilizamos um DCPI portátil não sincronizado à fase respiratória. Elbuluk et al.<sup>135</sup> em revisão sistemática e metanálise comparando os DCPI sincronizados ou não à fase respiratória, não encontram diferença significativa entre os dois modelos em relação à trombofilaxia.

Os participantes da nossa pesquisa randomizados para uso do DCPI eram orientados a utilizá-lo durante as 24 h do dia, por 10 dias, retirando-os apenas para tomar banho. As diretrizes do ACCP recomendam pelo menos 18h de adesão ao dia<sup>9</sup>. Mas, como se sabe que a eficácia de trombofilaxia mecânica é diretamente proporcional a seu tempo de uso no dia<sup>9,52</sup>, recomendamos a nossos participantes retirá-lo apenas para tomar banho. Por ser portátil, seu funcionamento era ininterrupto, promovendo compressão pneumática na perna mesmo durante a deambulação do paciente, como também preconizado pelo ACCP<sup>9</sup>.

Assim como em nosso estudo, outros pesquisadores também observam, em ensaios clínicos randomizados, redução do edema com o método mecânico de profilaxia, mas em suas análises acrescentam a bomba de compressão podal à medicação (enoxaparina ou AAS)<sup>52,120,121</sup>. Tamir et al.<sup>121</sup> relatam redução do edema no pé, tornozelo, panturrilha e na coxa, além de menor dor no grupo com profilaxia mecânica. Da mesma forma, Westrich e Sculco também observam redução do edema na coxa e perna com o uso da bomba podal<sup>52</sup>. Já Windisch et al.<sup>120</sup> notam redução do edema no joelho e na coxa, mas não nas medidas mais distais ao joelho (duas na perna, uma no tornozelo e duas no pé) com a bomba podal.

Há várias diferenças nestes estudos em relação ao nosso: a composição dos grupos (mecânico sempre combinado ao farmacológico), o tipo de aparelho (bomba podal que não permitia deambulação durante seu uso), locais específicos de mensuração do edema, o momento de medida das

circunferências (entre 5 e 8 dias de pós-operatório) e tempo de adesão (variando de 9 a 19h ao dia). Acreditamos que a maior adesão obtida em nosso estudo reflita uma vantagem importante dos dispositivos portáteis em relação aos convencionais, como também observado por Murakami et al.<sup>131</sup>. Ao contrário dos três estudos que relatam diminuição também das medidas da coxa<sup>52,120,121</sup>, em nossa pesquisa essa redução não foi estatisticamente significativa. Talvez, o momento de medição do edema tenha sido também responsável por esta diferença. Nossa medida foi feita no terceiro dia de pós-operatório, enquanto no estudo de Tamir et al.<sup>121</sup>, no sétimo dia, Windisch et al.<sup>120</sup> no oitavo e Westrich e Sculco<sup>52</sup> no quinto. Por termos feito essa medição mais precoce, o edema da coxa pode ter regredido menos, devido ao trauma ainda recente causado pelo torniquete durante a cirurgia.

A perda sanguínea também é fator importante no pós-operatório da ATJ. Sabe-se que uma maior perda sanguínea predispõe à necessidade de transfusão sanguínea, o que, por sua vez, causa imunossupressão, favorece a infecção e também se associa a maior chance de TVP<sup>19-21</sup>. Várias estratégias para redução dessa perda têm sido preconizadas. A mais efetiva, nos últimos anos, foi a incorporação do ácido tranexâmico à rotina das ATJ, também utilizado em todos os participantes de nossa pesquisa<sup>145</sup>.

A literatura cita como uma grande vantagem dos métodos mecânicos de trombopprofilaxia uma menor perda sanguínea se comparados aos métodos farmacológicos. Além disso, haveria menor incidência de complicações de ferida, não só por sangramento (maiores ou menores), como também infecção, com os DCPI<sup>9,15,16,26,126</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo, onde a perda sanguínea foi estatisticamente menor no grupo de profilaxia exclusivamente mecânica, ratificam estes achados e mostram que a pressão provocada pelo equipamento não provoca sangramento maior que o resultante do uso da enoxaparina.

Além da avaliação do edema, Westrich e Sculco<sup>52</sup> também avaliam a influência da bomba de compressão plantar sobre a perda sanguínea. Assim como em nossa pesquisa, os autores também notam queda significativamente menor do hematócrito (medido no terceiro dia de pós-operatório) no grupo que utilizou o aparelho de profilaxia mecânica, apesar de neste também se associar

o uso da AAS. No grupo controle, os pacientes recebiam somente AAS. Contudo, o momento da retirada do dreno com 24 h (o nosso era retirado com 48 h) e o início da deambulação após 48 h da cirurgia (iniciávamos após 6h) também são diferenças importantes.

Três outros estudos também relatam redução da perda sanguínea com o DCPI na perna<sup>15,16,26</sup>. Em ensaio clínico randomizado, Chin et al.<sup>15</sup> relatam necessidade de mais unidades de sangue para transfusão no grupo que utiliza enoxaparina em comparação ao grupo de profilaxia mecânica com DCPI em ambas as pernas. Aquele grupo também apresenta maior débito do dreno e maior queda de hemoglobina, porém, sem relevância estatística; na pesquisa não detalham o momento da dosagem da hemoglobina, nem o tempo de permanência do dreno. No nosso, essas ocorrências apresentaram significância estatística. Os autores também não detalham o tipo de DCPI utilizado: se fixo ou portátil.

Sharfman et al.<sup>16</sup> estudam o impacto da substituição da enoxaparina e da pré-doação de sangue pela tromboprofilaxia mecânica com um DPCFV e ácido tranexâmico. Ao analisarmos apenas o grupo de ATJ nessa pesquisa, a mudança de conduta eliminou a necessidade de transfusão sanguínea, sem nenhum aumento de TEV. Em nosso estudo, quatro pacientes receberam transfusão sanguínea: um no grupo de profilaxia mecânica e três no grupo da enoxaparina. Em nenhum paciente foi utilizada a estratégia de doação sanguínea pré-operatória. Naquele estudo, porém, o grupo da enoxaparina fez doação sanguínea antes da cirurgia e, portanto, partiu de um valor de Hb inferior no pré-operatório se comparado ao grupo de profilaxia mecânica. Esta variável, acrescida ao uso do ácido tranexâmico, podem ter tido relevância na menor perda sanguínea com a profilaxia mecânica e conseqüente eliminação da necessidade de transfusão.

Utilizando o mesmo dispositivo portátil de nossa pesquisa, porém em ambas as pernas, Arsoy et al.<sup>26</sup> comparam a segurança da tromboprofilaxia entre dois grupos submetidos a ATJ e ATQ: profilaxia com DCPI portátil + AAS por 14 dias versus DCPI fixo durante a internação + HBPM (dalteparina) por 14 dias. Considerando apenas os casos de ATJ (n = 376), apresentam os seguintes resultados: maior número de reinternações em seis semanas no grupo da HBPM

devido a complicação por sangramento, infecção da ferida operatória ou desenvolvimento de TEV (6,8% no grupo HBPM versus 1,5% no do DCPI portátil;  $p = 0,015$ ); maior frequência de complicações de sangramento da ferida ou infecção no grupo da HBPM (3,9% versus 0,5%;  $p = 0,028$ ); maiores taxas de sangramento sistêmico ou complicações secundárias à administração da HBPM (2,8% versus 0% no grupo do DCPI portátil). Não houve diferença na taxa de TEV sintomático. Os dados foram coletados em até seis semanas após a cirurgia. Já em nossa pesquisa houve o mesmo número de reinternações entre os dois grupos: uma. No grupo E por infecção no 12º. dia de pós-operatório; no M, por AVC no sétimo. Houve apenas um caso com hemartrose (no grupo enoxaparina) e que foi puncionado no 13º. dia de pós-op. Apenas em uma paciente de 67 anos e que pertencia ao grupo M houve suspeita clínica de TVP no 20º. dia de pós-op. Porém, a hipótese foi descartada após exame de ultrassonografia com Doppler. Nenhum paciente apresentou EP sintomática. Acreditamos que um fator importante nessa ausência de TEV sintomático em nossa amostra foi a deambulação precoce. Em nossa casuística somente quatro pacientes (2,6%) não deambularam nas primeiras 24h de pós-operatório.

Outros estudos apresentaram resultados distintos dos nossos em relação à perda sanguínea, e não observaram diferença entre pacientes com tromboprolifaxia mecânica (DCPI) e farmacológica<sup>24,42</sup>. Kim et al.<sup>42</sup> comparam retrospectivamente 1.259 ATJs separadas em três grupos: o controle sem profilaxia; o com quimioprofilaxia com fondaparinux; e o de profilaxia mecânica, com DCPI usado em ambas as pernas, mas não nos momentos de deambulação. Não houve diferença estatística entre o débito do dreno (24h) e a queda de hemoglobina (48h) entre os três grupos. O grupo da quimioprofilaxia apresentou estatisticamente mais equimose ( $p < 0,001$ ) e mais hemartrose (6,8% versus 4,8% no controle e 3,8% no DCPI); esta última, porém, sem diferença estatística. Os pesquisadores concluem que o DCPI como profilaxia isolada não oferece vantagem em relação à quimioprofilaxia com fondaparinux. Seu resultado destoava do nosso, onde encontramos, sim, perda sanguínea maior no grupo da quimioprofilaxia. Entretanto, há diferença nos DCPI (o nosso, portátil, permitia a deambulação), na droga utilizada (enoxaparina e não o fondaparinux)

e no fato de terem utilizado meias de compressão graduada em todos os pacientes. Isso pode explicar os achados diferentes nas duas pesquisas.

No outro estudo, Gelfer et al.<sup>24</sup> comparam, em ensaio clínico randomizado, o mesmo DCPI portátil utilizado em nosso estudo (mas em ambas as pernas) associado a 100 mg de AAS (n = 61 pacientes) em relação a 40 mg de enoxaparina por dia (n = 60 pacientes) nas ATQs e ATJs. Não encontram diferenças entre os grupos em relação ao débito do dreno, queda de hemoglobina ou na perda sanguínea (não citam em que momento pós-operatório a deambulação foi iniciada ou o a perda sanguínea medida). Ao analisar esse estudo, também não é possível separar os dados relativos ao joelho dos do quadril. Além disso, em nosso estudo, apesar de o DCPI ser o mesmo, seu uso não foi associado ao do AAS. O efeito da associação com esta droga pode ter sido a responsável pelo sangramento semelhante ao grupo da enoxaparina, já que se sabe que a associação de métodos (mecânico + farmacológico) está associada à maior perda sanguínea se comparada à profilaxia exclusivamente mecânica<sup>146</sup>. Outra possibilidade que justificaria este sangramento diferente do observado em nossa pesquisa pode ser o fato de, por utilizarem meias do DCPI em ambas as pernas, seu efeito fibrinolítico ter sido intensificado em relação à realização da compressão apenas na perna operada, como em nosso estudo.

Em nossa pesquisa optamos por avaliar a perda sanguínea por meio do débito do dreno de sucção e da queda dos valores de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) após 48h, da mesma forma que em outros estudos<sup>15,24,42</sup>, para se evitarem distorções causadas por eventual hemodiluição devido à reposição volêmica comum nesse período<sup>147</sup>. Não medimos a perda sanguínea intraoperatória (pesagem de compressas ou volume do aspirador) porque nesse momento ainda não havia influência de nenhum dos métodos de trombopprofilaxia, só iniciados após o fim da artroplastia. Sabe-se que 50% do total da perda sanguínea na ATJ acontece após a cirurgia<sup>148</sup>, especialmente nas primeiras 4 horas, sendo que 94% do sangramento pós-operatório ocorre nas primeiras 24 h<sup>147</sup>. Desta forma, acreditamos que nosso método de avaliação da perda sanguínea nas primeiras 48 h foi capaz de acompanhar esse principal momento de sangramento, no qual os pacientes já estavam sob regime de trombopprofilaxia nos dois grupos.

Nossa perda de pacientes foi pequena. Apenas cinco participantes (3,3%) foram excluídos por faltarem às consultas de retorno. Para excluir eventual ocorrência de TEV nestes pacientes, realizamos busca ativa. Dos cinco, foi possível contato telefônico com quatro. Destes, nenhum relatou sinais/sintomas sugestivos de TEV e o motivo da falta às consultas foi a dificuldade de transporte entre sua cidade e Belém. Apenas com um participante excluído, membro do grupo E, não se conseguiu contato e, portanto, não foi possível descartar uma eventual ocorrência de TEV. Porém, acreditamos que esta possibilidade seja pequena já que ele era morador de Belém e, como todos os demais participantes, estava orientado sobre a disponibilidade de retornar ao hospital a qualquer momento em caso de intercorrências.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O cegamento dos avaliadores não foi possível já que não havia como esconder o DCPI no grupo M. Esta limitação é inerente ao tipo de intervenção aplicada, e não teria como ser contornada exceto pela aplicação de um aparelho semelhante, porém sem efeito — o que pode ser inviável do ponto de vista de engenharia mecânica. Contudo, por se tratar de medidas objetivas, acreditamos que essa falta de cegamento não tenha interferido de forma relevante nos resultados.

Não foi possível utilizar o modelo de DCPI portátil com registro das horas de utilização, como recomendado pelo ACCP<sup>9</sup> já que no Brasil este modelo ainda não está disponível. Assim, não tivemos dados fidedignos quanto a seu real período de utilização domiciliar e isso é uma crítica importante a este estudo. Entretanto, como as medidas pós-operatórias do edema foram realizadas na manhã da alta hospitalar, foi avaliada a ação do DCPI no período em que o paciente permaneceu internado, quando então a vigilância para o cumprimento da adesão era eficiente. Não tínhamos também como ter certeza se os pacientes do grupo enoxaparina de fato administraram todas as doses prescritas de anticoagulantes após a alta hospitalar. Ambos os problemas dizem respeito à verificação de aderência ao tratamento, um desafio considerável no cenário do serviço público de saúde no Brasil.

Também não foi realizada avaliação da opinião do paciente ou de sua percepção a respeito do conforto e conveniência do uso de uma ou outra

intervenção. Porém, nenhum dos participantes desistiu do método de tromboprofilaxia a eles prescrito.

Seria interessante que avaliações dos desfechos fossem também realizadas no décimo dia de pós-operatório — logo após o fim do período de tromboprofilaxia nos dois grupos — período em que a influência da técnica cirúrgica já seria menor e da profilaxia, maior. Esta é outra crítica possível à nossa pesquisa e que deve motivar novos estudos.

A avaliação da relação custo-efetividade entre os dois métodos de tromboprofilaxia em nossa realidade nacional também constitui importante tema a ser estudado.

Outra perspectiva que surge seria avaliar a influência do tipo de tromboprofilaxia sobre a reabilitação destes pacientes. Como a ação do DCPI portátil neste estudo reduziu significativamente o edema pós-operatório em relação à profilaxia farmacológica, há de se seguir pesquisando suas repercussões clínicas na reabilitação pós-operatória como um todo.

Ainda assim, esta pesquisa, ao comparar pela primeira vez a influência da tromboprofilaxia mecânica, por meio do dispositivo portátil atualmente preconizado, sobre o edema pós-operatório em relação à enoxaparina, traz novos dados relevantes e úteis para ajudar o ortopedista e o paciente na escolha da melhor estratégia a ser adotada neste campo ainda tão controverso da tromboprofilaxia.

## **7. CONCLUSÃO**

## **7 CONCLUSÃO**

Com base nos resultados deste estudo, concluímos que a profilaxia exclusivamente mecânica com DCPI portátil reduz o edema na perna e tornozelo e também a perda sanguínea no pós-operatório da ATJ, quando comparada à profilaxia exclusivamente farmacológica com enoxaparina. Em relação ao edema da coxa, não encontramos diferença.

## **8. ANEXOS**

---

**8 ANEXOS****Anexo A – Carta de Aprovação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará**

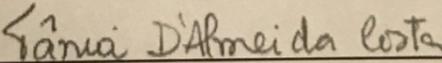
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA**

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que o projeto de pesquisa “Comparação da influência do tipo de trombopprofilaxia (mecânica ou farmacológica) sobre a perda sanguínea e edema pós-operatórios na artroplastia total do joelho”, de responsabilidade do Prof. João Alberto Ramos Maradei Pereira, foi aprovado por este Instituto.

Em respeito aos requisitos da Resolução CBS 466/12 e suas Complementares, autorizo a execução do referido projeto, ciente de que esta Instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto.

Belém, 25 de setembro de 2017.

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>.Tânia D'Almeida Costa  
CPF 128.193.952-87  
Diretora da Faculdade de Medicina

---

---

**Anexo B - Aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo**

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Comparação da influência do tipo de tromboprofilaxia (mecânica ou farmacológica) sobre a perda sanguínea e edema pós-operatórios na artroplastia total de joelho.

**Pesquisador:** Marco Kawamura Demange

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 95636718.9.0000.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.903.986

**Apresentação do Projeto:**

Boa apresentação

**Objetivo da Pesquisa:**

Comparar a perda sanguínea e o edema pós-operatórios entre dois métodos de tromboprofilaxia na artroplastia total do joelho: o farmacológico (enoxaparina) e o mecânico (dispositivo portátil de compressão pneumática intermitente de uso contínuo)

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos. Potenciais benefícios para aplicabilidade clínica

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho do estudo bem elaborado

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

Adequados

**Recomendações:**

Não há

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

Não há

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

**Bairro:** PACAEMBU

**CEP:** 01.246-903

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3893-4401

**E-mail:** cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 2.903.986

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1116891.pdf	03/08/2018 09:11:07		Aceito
Outros	CadastroDaPesquisa1293.pdf	03/08/2018 09:10:48	Marco Kawamura Demange	Aceito
Folha de Rosto	FR1293.pdf	03/08/2018 09:10:04	Marco Kawamura Demange	Aceito
Outros	cartaanuenciaUFP.pdf	18/04/2018 13:40:42	Marco Kawamura Demange	Aceito
Outros	cartaanuenciahospitamaradei.pdf	18/04/2018 13:39:58	Marco Kawamura Demange	Aceito
Outros	Questionario.docx	18/04/2018 13:38:01	Marco Kawamura Demange	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/04/2018 13:37:17	Marco Kawamura Demange	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	18/04/2018 13:36:57	Marco Kawamura Demange	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 19 de Setembro de 2018

**Assinado por:**

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

---

## **9. REFERÊNCIAS**

---

**9 REFERÊNCIAS**

1. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, Lee S, Colby J, Chen WT, Makanji SS, Ashaye A, Kluger J, White CM. *Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Mar. (Comparative Effectiveness Reviews, 49.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92319/>
2. Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(3):714-21.
3. Howie C, Hughes H, Watts AC. Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period: a population-based study. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(12):1675-80.
4. Yassin M, Mitchell C, Diab M, Senior C. The necessity of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in major joint arthroplasty. *Int Orthop*. 2014;38(5):1073-5.
5. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):257S-98S.
6. Burnett RS, Clohisy JC, Wright RW, McDonald DJ, Shively RA, Givens SA, et al. Failure of the American College of Chest Physicians-1A protocol for lovenox in clinical outcomes for thromboembolic prophylaxis. *J Arthroplasty*. 2007;22(3):317-24.

7. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(19):1801-11.
8. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(12):768-76.
9. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S
10. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(8):1158-66.
11. Stone MH, Limb D, Campbell P, Stead D, Culleton G. A comparison of intermittent calf compression and enoxaparin for thromboprophylaxis in total hip replacement. A pilot study. *Int Orthop.* 1996;20(6):367-9.
12. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(5):639-42.
13. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, Spitzer A, Donaldson TK, Padgett DE. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):527-35.

- 
14. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(3):177-83.
  15. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009;17(1):1-5.
  16. Sharfman ZT, Campbell JC, Mirocha JM, Spitzer AI. Balancing Thromboprophylaxis and Bleeding in Total Joint Arthroplasty: Impact of Eliminating Enoxaparin and Predonation and Implementing Pneumatic Compression and Tranexamic Acid. *J Arthroplasty.* 2016;31(6):1307-12.
  17. Pua YH. The Time Course of Knee Swelling Post Total Knee Arthroplasty and Its Associations with Quadriceps Strength and Gait Speed. *J Arthroplasty.* 2015;30(7):1215-9.
  18. Loyd BJ, Stackhouse S, Dayton M, Hogan C, Bade M, Stevens-Lapsley J. The relationship between lower extremity swelling, quadriceps strength, and functional performance following total knee arthroplasty. *Knee.* 2019;26(2):382-91.
  19. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):235.
  20. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(1):2-10.
  21. Acuna AJ, Grits D, Samuel LT, Emara AK, Kamath AF. Perioperative Blood Transfusions Are Associated with a Higher Incidence of Thromboembolic Events After TKA: An Analysis of 333,463 TKAs. *Clin Orthop Relat Res.* 2021;479(3):589-600.

- 
22. Odeh K, Doran J, Yu S, Bolz N, Bosco J, Iorio R. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Arthroplasty: Aspirin and Sequential Pneumatic Compression Devices vs Aggressive Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2016;31(9):78-82.
  23. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Barrack RL. Mobile compression devices and aspirin for VTE prophylaxis following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(3):447-50.
  24. Gelfer Y, Tavor H, Oron A, Peer A, Halperin N, Robinson D. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin. *J Arthroplasty*. 2006;21(2):206-14.
  25. Edwards JZ, Pulido PA, Ezzet KA, Copp SN, Walker RH, Colwell CW, Jr. Portable compression device and low-molecular-weight heparin compared with low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008;23(8):1122-7.
  26. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(2):381-7.
  27. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*. 1992;102(6):640S-4S.
  28. Fields JM, Goyal M. Venothromboembolism. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(3):649-83, viii.
  29. Bevis PM, Smith FCT. Deep vein thrombosis. *Surgery (Oxford)*. 2016;34(4):159-64.
  30. Olaf M, Cooney R. Deep Venous Thrombosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):743-70.

- 
31. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Yao Y, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(2):126-133.
  32. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):I22-30.
  33. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13.
  34. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015 14;36(39):2642.
  35. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;94(4 pt 1):439-44.
  36. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, Gupta DK, Prandoni P, Vedantham S, Walsh ME, Weitz JI; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(8):e359.
  37. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol*. 2000;85(11):1334-7.

- 
38. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S11-7.
  39. Insall JN. *Surgery of the knee.* New York: Churchill Livingstone; 1984.
  40. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66(2):194-201.
  41. Kim YH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84(4):566-70.
  42. Kim KI, Kim DK, Song SJ, Hong SJ, Bae DK. Pneumatic compression device does not show effective thromboprophylaxis following total knee arthroplasty in a low incidence population. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(1):71-5.
  43. Shimabukuro N, Mo M, Hashiyama N, Matsubara S, Nemoto H, Kobayashi Y, Masuda M. Clinical Course of Asymptomatic Isolated Distal Deep Vein Thrombosis of the Leg: A Single-Institution Study. *Ann Vasc Dis.* 2019;12(4):487-492.
  44. Pellegrini Jr. VD. Venous thromboembolic disease: etiology and risk factors after total knee arthroplasty. In: Scott WN. *Insall & Scott Surgery of the knee.* 6th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 2025-9. 2V.
  45. Berman AT, Parmet JL, Harding SP, Israelite CL, Chandrasekaran K, Horrow JC, Singer R, Rosenberg H. Emboli observed with use of transesophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80(3):389-96.
  46. Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B. Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991(273):125-30.
-

- 
47. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, Abbate R, Fedi S, Falciani M. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 2000(371):169-77.
  48. Hernandez AJ, Almeida AM, Favaro E, Sguizzato GT. The influence of tourniquet use and operative time on the incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(9):1053-7.
  49. Binns M, Pho R. Femoral vein occlusion during hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1990(255):168-72.
  50. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73(4):502-6.
  51. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(6):795-800.
  52. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(6):826-34.
  53. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, Azodo MV, Leibert KM. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA.* 1992;267(21):2911-5.
  54. Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, Dale NI, Reed-Davis R, Lofthouse RN, Anderson C. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA.* 1990;263(17):2313-7.
  55. Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC, Harris WH. Low-dose warfarin versus external pneumatic compression for prophylaxis against venous
-

- 
- thromboembolism following total hip replacement. *J Arthroplasty*. 1987;2(1):23-6.
56. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Almaani M, Al Bshabshe A, Finfer S, Arshad Z, Khalid I, Mehta Y, Gaur A, Hawa H, Buscher H, Lababidi H, Al Aithan A, Abdukahil SAI, Jose J, Afesh LY, Al-Dawood A; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1305-1315.
57. Sculco TPCJ, Colwell Jr. CW, Pellegrini Jr. VD, Westrich GH, Böttner F. Prophylaxis against venous thromboembolic disease in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(3):466-77.
58. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, Colin C, Ghali WA, Burnand B; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(3):294-303.
59. Heit JA. Estimating the incidence of symptomatic postoperative venous thromboembolism: the importance of perspective. *JAMA*. 2012;307(3):306-7.
60. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998;158(14):1525-31.
61. Parvizi J, Parmar R, Raphael IJ, Restrepo C, Rothman RH. Proximal deep venous thrombosis and pulmonary embolus following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(9):1846-8.

- 
62. Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, et al. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? *J Arthroplasty*. 2010;25(6 Suppl):138-44.
  63. Sharrock NE, Cazan MG, Hargett MJ, Williams-Russo P, Wilson PD, Jr. Changes in mortality after total hip and knee arthroplasty over a ten-year period. *Anesth Analg*. 1995;80(2):242-8.
  64. Williams-Russo P, Sharrock NE, Haas SB, Insall J, Windsor RE, Laskin RS, et al. Randomized trial of epidural versus general anesthesia: outcomes after primary total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(331):199-208.
  65. Modig J, Malmberg P, Karlström G. Effect of Epidural Versus General Anaesthesia on Calf Blood Flow. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980;24(4):305-9.
  66. Nikolaou VS, Desy NM, Bergeron SG, Antoniou J. Total knee replacement and chemical thromboprophylaxis: current evidence. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(1):33-41.
  67. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T*. 2010;35(2):95-105.
  68. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, Lee S, Colby J, Chen WT, Makanji SS, Ashaye A, Kluger J, White CM. *Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopedic Surgery* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
  69. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin: laboratory properties and clinical evaluation. A review. *Eur J Surg Suppl*. 1994(571):9-22.
  70. Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, Sun G, Wang Z. Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee
-

- 
- Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2019;34(4):789-800.e6.
71. Wilke T, Muller S. Nonadherence in outpatient thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(6):691-700.
72. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997;337(10):688-98.
73. Budhiparama NC, Abdel MP, Ifran NN, Parratte S. Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Hip and Knee Arthroplasty: Changing Trends. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2014;7(2):108-16.
74. Khatod M, Inacio MC, Bini SA, Paxton EW. Pulmonary embolism prophylaxis in more than 30,000 total knee arthroplasty patients: is there a best choice? *J Arthroplasty*. 2012;27(2):167-72.
75. Dahl OE. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:45-57.
76. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
77. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for
-

- 
- prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009 Jan;24(1):1-9.
78. Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(1):122-6.
79. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80
80. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
81. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
82. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1833-40.
83. Venker BT, Ganti BR, Lin H, Lee ED, Nunley RM, Gage BF. Safety and Efficacy of New Anticoagulants for the Prevention of Venous Thromboembolism After Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(2):645-52.
84. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by
-

- 
- venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost.* 2007;5(7):1438-43.
85. Song K, Xu Z, Rong Z, Yang X, Yao Y, Shen Y, Shi D, Chen D, Zheng M, Jiang Q. The incidence of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a prospective study by using computed tomographic pulmonary angiography in combination with bilateral lower limb venography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(3):266-9.
86. Maradei-Pereira JAR, Barbosa MC, Newbery DFS, Torres MR, Kuhn M, Demange MK. Preferências e práticas de ortopedistas brasileiros por técnicas de tromboprofilaxia na artroplastia total do joelho: levantamento entre membros da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho (SBCJ). *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* In press 2022.
87. Lu X, Lin J. Low molecular weight heparin versus other anti-thrombotic agents for prevention of venous thromboembolic events after total hip or total knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):322.
88. Liu F, Chu X, Huang J, Tian K, Hua J, Tong P. Administration of enoxaparin 24 h after total knee arthroplasty: safer for bleeding and equally effective for deep venous thrombosis prevention. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134(5):679-83.
89. Plante S, Belzile EL, Frechette D, Lefebvre J. Analysis of contributing factors influencing thromboembolic events after total knee arthroplasty. *Can J Surg.* 2017;60(1):30-6.
90. Group PEPPTC. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000;355(9212):1295-302.

- 
91. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018;378(8):699-707.
  92. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021;107(1):102606.
  93. Haykal T, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi M, Miran MS, Chahine A, Katato K, Bachuwa G. Aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop*. 2019;16(4):312-319.
  94. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020;180(3):376-84.
  95. Woon CYL, Shah RR, Pardi BM, Schwartz BE, Goldstein JM, Cipparrone NE, Goldstein WM. Aspirin Alone Is Not Enough to Prevent Deep Venous Thrombosis After Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2019;42(1):48-55.
  96. Shah SS, Satin AM, Mullen JR, Merwin S, Goldin M, Sgaglione NA. Impact of recent guideline changes on aspirin prescribing after knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):123.
  97. Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):63-74.

- 
98. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop*. 2012;36(10):1995-2002.
  99. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21(6 Suppl 2):139-43.
  100. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(6):1299-306.
  101. Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA, Pour AE, Roberson JR. Utilization Patterns, Efficacy, and Complications of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Primary Hip and Knee Arthroplasty as Reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. *J Arthroplasty*. 2019;34(4):729-34.
  102. Gali JC, Camargo DB. Thromboprophylaxis for Total Knee Arthroplasty. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019;54(1):1-5.
  103. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):316-22.
  104. Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickison D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg*. 2009;79(7-8):526-9.
  105. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(12):2279-84.

106. He ML, Xiao ZM, Lei M, Li TS, Wu H, Liao J. Continuous passive motion for preventing venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD008207.
107. Jeffery PC, Nicolaidis AN. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 1990;77(4):380-3.
108. Wang D, Bao F, Li Q, Teng Y, Li J. Semiautomatic intermittent pneumatic compression device applied to deep vein thrombosis in major orthopedic surgery. *Biomed Eng Online.* 2018;17(1):78.
109. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(6):809-12.
110. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD001484.
111. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P, Force EVGT. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):112-5.
112. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brožek JL, Ikobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898-3944.

113. Kohro S, Yamakage M, Sato K, Sato JI, Namiki A. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(5):660-4.
114. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, Comerota AJ Jr, Schlappy D, Rao AK. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg*. 1997;226(3):306-13; discussion 313-4.
115. Knight MT, Dawson R. Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs. *Lancet*. 1976;2(7998):1265-8.
116. Sadaghianloo N, Dardik A. The efficacy of intermittent pneumatic compression in the prevention of lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(2):248-56.
117. Chang MJ, Song MK, Kyung MG, Shin JH, Chang CB, Kang SB. Incidence of deep vein thrombosis before and after total knee arthroplasty without pharmacologic prophylaxis: a 128-row multidetector CT indirect venography study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):274.
118. Gardner AM, Fox RH. The venous pump of the human foot-preliminary report. *Bristol Med Chir J*. 1983;98(367):109-12.
119. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, Windsor RE, Ghelman B. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(1):27-31.
120. Windisch C, Kolb W, Kolb K, Grutzner P, Venbrocks R, Anders J. Pneumatic compression with foot pumps facilitates early postoperative mobilisation in total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011;35(7):995-1000.

- 
121. Tamir L, Hendel D, Neyman C, Eshkenazi AU, Ben-Zvi Y, Zomer R. Sequential foot compression reduces lower limb swelling and pain after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999;14(3):333-8.
  122. Chan JC, Roche SJ, Lenehan B, O'Sullivan M, Kaar K. Compliance and satisfaction with foot compression devices: an orthopaedic perspective. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127(7):567-71.
  123. Charalambous C, Cleanthous S, Tryfonidis M, Goel A, Swindell R, Ellis D. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis-rate of effective usage following knee and hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2003;27(4):208-10.
  124. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg*. 2001;34(3):459-63; discussion 63-4.
  125. Westrich GH, Specht LM, Sharrock NE, Windsor RE, Sculco TP, Haas SB, Trombley JF, Peterson M. Venous haemodynamics after total knee arthroplasty: evaluation of active dorsal to plantar flexion and several mechanical compression devices. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(6):1057-66.
  126. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016;31(2):524-32.
  127. Lachiewicz PF, Soileau ES. Mechanical calf compression and aspirin prophylaxis for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;464:61-4.
  128. Dai G, Gertler JP, Kamm RD. The effects of external compression on venous blood flow and tissue deformation in the lower leg. *J Biomech Eng*. 1999;121(6):557-64.

- 
129. Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):1050-6.
  130. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. **J Arthroplasty.** 2009;24(2):310-6.
  131. Murakami M, McDill TL, Cindrick-Pounds L, Loran DB, Woodside KJ, Mileski WJ, Hunter GC, Killewich LA. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: improved compliance with a novel miniaturized pneumatic compression device. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):923-7.
  132. Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump: modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *J Physiol.* 2005;563(Pt 3):925-43.
  133. Levy YD, Hardwick ME, Copp SN, Rosen AS, Colwell CW, Jr. Thrombosis incidence in unilateral vs. simultaneous bilateral total knee arthroplasty with compression device prophylaxis. *J Arthroplasty.* 2013;28(3):474-8.
  134. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD009543.
  135. Elbuluk AM, Kim KY, Chen KK, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R, Iorio R. Respiratory Synchronized Versus Intermittent Pneumatic Compression in Prevention of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Clin North Am.* 2018;49(2):123-33.
  136. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College

- 
- of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
137. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. [Internet]. London: Excellence NIfHaC; 2019 Aug 13. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>.
138. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2011;9(8):672-7.
139. Almeida RFCQ AAB, Belloti JC, Castro Filho JMB, Cohen M, Navarro RD. Approach towards total knee arthroplasty in Brazil: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(4):190-7.
140. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD004179.
141. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Kluger J, Makanji S, Ashaye AO, White CM. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):720-7.
142. Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C; PROTHEGE study group; GETHCAM study group. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thromb Res*. 2010;126(4):e298-304.
143. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, Landon GC, Jové M; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip

- or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):336-45.
- 144.** Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(11):853-61.
- 145.** Ye W, Liu Y, Liu WF, Li XL, Fei Y, Gao X. Comparison of efficacy and safety between oral and intravenous administration of tranexamic acid for primary total knee/hip replacement: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):21.
- 146.** Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvas I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD005258.
- 147.** Senthil Kumar G, Von Arx OA, Pozo JL. Rate of blood loss over 48 hours following total knee replacement. *Knee.* 2005;12(4):307-9.
- 148.** Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(4):561-5.

# ***APÊNDICES***

**Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Comparação da Influência do tipo de trombopprofilaxia (mecânica ou farmacológica) sobre a perda sanguínea e edema pós-operatórios na artroplastia total do joelho”.

Como parte dos cuidados de rotina nos pacientes que são submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho, realiza-se a prevenção do tromboembolismo venoso. O tromboembolismo é quando o sangue coagula em uma das veias da perna e prejudica sua circulação normal, causando inchaço. Em cerca de 0,3% dos casos, este coágulo pode se desprender da veia e migrar aos pulmões, causando embolia pulmonar – uma complicação mais séria e que em alguns casos, mesmo tratada, pode ser fatal.

O motivo que nos leva a estudar os tipos de prevenção do tromboembolismo é que não há um consenso sobre qual forma é a melhor nas artroplastias do joelho.

A literatura médica atual e os últimos consensos tanto da Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos quanto do Colégio Americano de Médicos do Tórax reconhecem como eficazes tanto a prevenção com medicamento anticoagulante, como a prevenção mecânica com dispositivo de compressão pneumática intermitente – desde que o paciente não apresente nem distúrbios de coagulação, doença do fígado ou história prévia de tromboembolismo (nestas três últimas situações, o paciente não poderá participar do estudo).

A presente pesquisa tem por objetivo comparar a perda sanguínea e o edema entre os pacientes que utilizam a prevenção com medicamento em relação aos que recebem a prevenção com o dispositivo tipo meia ao redor da panturrilha e que permanece massageando a perna operada 24h ao dia (retirada apenas para o banho).

Ressalta-se que todos os participantes receberão métodos de prevenção reconhecidamente eficazes. O que se pretende saber com a pesquisa é qual método causa menos inchaço e/ou menor perda sanguínea.

Os participantes serão distribuídos por sorteio em dois grupos: o que utilizará a medicação (enoxaparina) e o que ficará recebendo a massagem com a meia na perna. Em todo os pacientes, independente do grupo sorteado, será colhida uma amostra de sangue de sua veia na manhã antes da cirurgia e no segundo dia de pós-operatório. Também será medida com fita métrica a circunferência de sua coxa, perna e tornozelo na manhã antes da cirurgia e na manhã do terceiro dia de pós-operatório. O volume de sangue armazenado no dreno de sucção será anotado. Os pesquisadores também terão acesso ao prontuário médico dos participantes.

Para o paciente, o risco seria de constrangimento ao ter suas informações pessoais fornecidas aos pesquisadores, porém sua identidade estará mantida sob sigilo absoluto e as informações coletadas servirão unicamente para fins científicos. Há também o de, finalizado o estudo, concluir-se que um dos métodos utilizado ser inferior ao outro, isto é, este grupo teria se submetido a um método de prevenção que poderia causar mais inchaço ou sangramento que o outro. Porém, é relevante ressaltar novamente que ambos os métodos são mundialmente reconhecidos como eficazes na prevenção do tromboembolismo. Ainda assim, ambos os grupos, mesmo recebendo tais medidas, podem vir a desenvolver tromboembolismo. Entretanto, a avaliação clínica periódica e o acesso ao pronto-atendimento do Hospital Maradei constituem formas que buscam identificar precocemente seu surgimento e instituir seu adequado tratamento.

Esses riscos se justificam já que a pesquisa amplia os conhecimentos sobre o tema visando melhorar a qualidade da prevenção do tromboembolismo nos pacientes que se submetam à cirurgia de artroplastia do joelho.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de

benefícios. O (a) participante da pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

Sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo. Os dados coletados e os resultados do acompanhamento clínico permanecerão confidenciais, sendo publicados de forma que impossibilite a identificação dos participantes, por meio de gráficos, tabelas e com o uso de testes estatísticos.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º. andar – tel: (11) 3069 6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, Fax: (11) 3069-6442 ramal 26 – email: cappesq@hcnet.usp.br.

Uma via deste consentimento informado será arquivada pelos pesquisadores e outra será fornecida a você. A participação no estudo não acarretará custos a você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional

O pesquisador responsável é o Dr. João Alberto Ramos Maradei Pereira, cirurgião ortopédico que realizará todas as cirurgias, professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará e que pode ser encontrado na Avenida Nazaré 1203, Belém, Pará (Fone: 91-3321 1700). A pesquisa será orientada pelo Prof Dr. Marco Kawamura Demange, do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Este trabalho será realizado com recursos próprios dos autores, não tendo financiamento externo. As cirurgias serão realizadas no Hospital Maradei – Clínica dos Acidentados, localizado à Avenida Nazaré 1203 em Belém, Pará, onde os dados serão coletados e terá como instituição co-participante o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Declaração do(a) participante:**

Declaro que eu fui informado sobre os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e porque o pesquisador precisa da minha colaboração, tendo entendido a explicação. Por isso, eu concordo em participar, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do Participante ou Responsável Legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou de seu representante legal para participação no presente estudo.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
João Alberto Ramos Maradei Pereira  
Pesquisador