



ORIGINAL

# O USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA ARTROPLASTIA TOTAL DO JOELHO COM INSTRUMENTAÇÃO ESPECÍFICA PARA O DOENTE: UM ESTUDO PROSPETIVO CONTROLADO E RANDOMIZADO

*Maria M. Carvalho, André F. Couto, João Vide, Acácio Ramos, Thabata R. Alonso,  
Cássio F. Santos, Ana P. Fontes, Helena Duarte, Ruben Viegas, Henrique Cruz, João P.  
Sousa*

*Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar do Algarve – Unidade de Portimão; Hospital Beatriz ngelo,  
Loures; Centro Hospitalar de S. João, Porto; Universidade Federal de S. Paulo, Brasil*

**Maria M. Carvalho, Acácio Ramos, João Vide**  
Assistente Hospitalar

**André F. Couto**  
Interno de Formação Específica de Ortopedia

**Thabata R. Alonso, Cássio F. Santos, Helena Duarte, Ruben Viegas**  
Farmacêutico

**Ana P. Fontes**  
Fisioterapeuta, Doutoranda de Saúde Pública e Filosofia

**Henrique Cruz**  
Assistente Graduado

**João P. Sousa**  
Chefe de Serviço

**Submetido em** 04 março 2018

**Revisto em** 26 abril 2018

**Aceite em** 13 maio 2018

**Tipo de Estudo:** Estudo Terapêutico

**Nível de Evidência:** II

**Declaração de conflito de interesses:** Nada a declarar.

## Correspondência

Maria Miguel Carvalho

Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar do Algarve -  
Unidade de Portimão

Rua do Perú, nº 16, Vilamoura

8125-488

Telefone: +351 964 007 886

[mariamiguelc@gmail.com](mailto:mariamiguelc@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** Nos últimos anos, cada vez se tem utilizado mais o ácido tranexâmico (Atx) na artroplastia total do joelho (ATJ) para reduzir as perdas de sangue. O objectivo deste estudo é analisar o potencial benefício do uso do Atx na redução do risco de hemorragia em doentes submetidos a ATJ pelo sistema de instrumentação específica para o doente (PSI).

**Métodos:** 55 pacientes randomizados em dois grupos, de forma sequencial, com osteoartrose do joelho em estadio avançado, submetidos a ATJ PSI. O grupo experimental recebeu uma primeira dose de 1000mg de Atx via intravenosa (iv) em bolus durante 10 minutos, 15 minutos antes de se desinsuflar o garrote. A segunda dose 1000mg diluídos em 100mL de soro fisiológico iniciada no final da cirurgia e em perfusão durante 8 horas (12,5mL/h). No grupo de controlo, os pacientes receberam 1000mL de soro fisiológico em tempos semelhantes aos do grupo do Atx.

**Resultados:** Com a aplicação deste protocolo do Atx a queda de hemoglobina (Hb) diminuiu de 2,9 para 2,2g/dl às 24h ( $p < 0,001$ ) e de 4 para 3g/dl às 72h ( $p = 0,002$ ). Esta redução permitiu uma taxa de 0% de transfusões nos 55 pacientes apresentados neste estudo. Não foram descritas complicações para os dois grupos.

**Conclusões:** O uso do Atx na ATJ PSI tem um efeito benéfico na redução da Hb, evitando as complicações e custos de uma maior perda de sangue e número de transfusões, respetivamente, sem o risco acrescido de efeitos tromboembólicos.

**Palavras chave:** *Ácido tranexâmico; Artroplastia total do joelho; Instrumentação específica para o doente; Perda de sangue*

## ABSTRACT

**Purpose:** The tranexamic acid (TA) is being used each time more often for total knee arthroplasty (TKA) during the last years to reduced the blood loss. The purpose of this study is to analyze the potential benefit of the use of TA in the reduction of the risk of hemorrhage in patient submitted to patient-specific instrumentation (PSI) TKA.

**Methods:** Fifty-five patients randomized in two groups, sequential, with end-stage knee osteoarthritis, underwent PSI TKA. The experimental group received a first dose of TA 1000mg iv in bolus for 10 minutes, 15 minutes before tourniquet was deflated. The second dosage 1000 mg diluted in 100mL of 0,9% saline solution started by the end of the surgical procedure and during 8 hours in perfusion (12,5mL/h). In the control group, patients received a placebo 1000mL 0.9% saline solution at the similar timings of the tranexamic acid group.

**Results:** With this tranexamic acid protocol, fall of hemoglobin levels are reduced from 2,9g/dL to 2,2g/dL at 24h ( $p<0,001$ ) and from 4 g/dL to 3g/dL at 72H ( $p=0,002$ ). This reduction in blood loss as enabled a 0% transfusion rate in the 55 cases presented in this study. No complications were described for both groups.

**Conclusions:** The use of TA on PSI TKA has a beneficial effect on Hb reduction, avoiding the complications and costs of greater blood loss or blood transfusions, respectively, without the risk of increasing the thromboembolic events.

**Key words:** *Tranexamic acid; Total knee arthroplasty; Patient-specific instrumentation; Blood loss*

## INTRODUÇÃO

A artroplastia total do joelho (ATJ) é uma técnica cirúrgica frequente, utilizada nos estádios avançados na osteoartrose degenerativa do joelho; contudo, tem sido associada a risco aumentado de perda sanguínea (até 20% de volume, 600-1500cc) o que pode levar a necessidade de transfusões sanguíneas (em até 60% dos doentes) e vários estádios de falência orgânica devido à hipovolemia<sup>17,6,21</sup>. A transfusão sanguínea após hemorragia pode causar vários problemas relacionados com o processo de transfusão (cerca de 0,24%), incluindo reações transfusionais, transmissão de infeções, e erros na transfusão de sangue, assim como taxas aumentadas de infeção após ATJ<sup>12,13</sup>.

Nos últimos anos, a instrumentação específica para o doente (PSI) permitiu a realização de ATJ sem violação do canal medular femural, teoricamente levando a menos hemorragia e menor formação de hematoma, apesar de tal afirmação não ser ainda consensual<sup>2,7,10,18,24,26</sup>. Apenas Chotanaphuti et al.<sup>9</sup>, encontrou uma diferença favorável de 1g/dl no nível de hemoglobina (Hb) (n.s.), Boonen et al.<sup>5</sup> uma diminuição na taxa de transfusões e Vide et al.<sup>22</sup> uma diminuição no número de transfusões e queda de Hb e hematócrito (Ht) após cirurgia (n.s.).

Por outro lado, está bem documentado, tal como referido em diversos estudos que o uso de ácido tranexâmico (Atx) intra-operatoriamente, quer por via intravenosa, como tópica ou mesmo intra-articular, diminui a perda de sangue após ATJ<sup>8,11,16,23,25</sup>.

O objetivo deste estudo é analisar o potencial benefício do uso do Atx na redução do risco de hemorragia nos doentes submetidos a PSI-ATJ.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho e randomização

Os autores desenvolveram um estudo prospetivo controlado e randomizado entre Dezembro de 2015 e Dezembro de 2016, com 55 pacientes randomizados em dois grupos, sequencialmente, usando o método proposto por Rosenberg<sup>19</sup>. A preparação das amostras foi realizada por um observador independente, confidencial e que não participava no estudo. Os participantes selecionados foram

pacientes com osteoartrose do joelho no estadio avançado, inscritos na lista de espera cirúrgica para ATJ, se elegíveis para o estudo. Os pacientes foram informados sobre o estudo e obtido o consentimento informado. Foi obtida a aprovação do comité de ética antes do início do estudo. Os critérios de exclusão foram uma história prévia de oclusão arterial como enfarte do miocárdio ou cerebral, ou oclusão venosa como trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar, doença cardiovascular (fribilhação auricular, angina de peito, stent ou prótese valvular), valor de plaquetas pré-operatório < 150.000/mm<sup>3</sup>, alteração da coagulação sanguínea, hematúria, insuficiência renal (Cl/Cr <30ml/min) ou hepática, volume pulmonar <50%, gravidez ou amamentação, história de convulsões, hipersensibilidade ao Atx e uso de anticoagulantes ou antiplaquetários orais.

Todos os doentes do grupo experimental (Grupo Atx) foram submetidos a injeção intravenosa (iv) de Atx durante a cirurgia, consistindo numa primeira dose de 1000mg iv durante 10 minutos, 15 minutos antes da desinflação do garrote. A segunda dose 1000 mg diluídos em 100mL de soro fisiológico iniciada no final da cirurgia e em perfusão durante 8 horas (12,5ml/h)<sup>4,15</sup>. No grupo de controlo (Grupo C) os pacientes receberam 1000 mL de soro fisiológico nos mesmos tempos operatórios do grupo Atx.

Os níveis de Hb e Ht foram medidos na semana anterior a cirurgia e às 24h e 72h pós-operatórias. A transfusão sanguínea estava indicada quando o valor de Hb fosse <8 mg/dL ou o Ht <25%, sendo realizada uma unidade de 320 mL de concentrado de eritrócitos ou mesmo quando o valor de Hb fosse ≥8 mg/dL se sintomas de anemia tais como taquicardia. Dos 55 pacientes analisados, 27 foram distribuídos no grupo Atx e 28 no grupo C (Figura 1). A idade média para o Atx foi 70,2±8,1 anos, enquanto para o grupo C foi 69,5±7,3 anos, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (p=0,730). O grupo Atx era constituído por 55,6% (n=15) mulheres e 44,4% (n=12) homens, enquanto o grupo C era constituído por 64,3% (n=18) e 35,7% (n=10), respetivamente, sem diferenças entre os grupos (p=0,513).

### Técnica cirúrgica

Os pacientes foram operados sob bloqueio subaracnoideu e sedação. Todos receberam uma

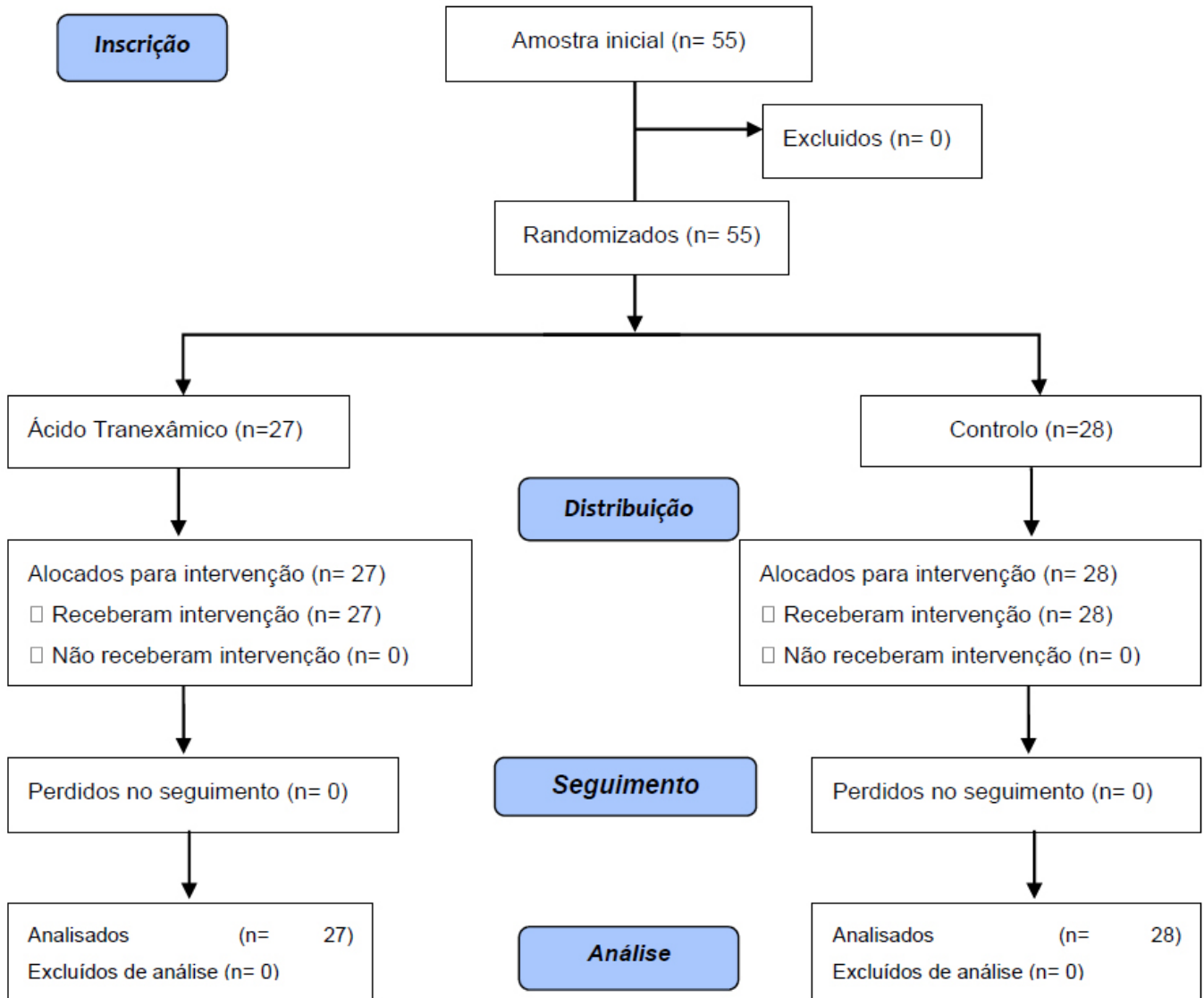


Figura 1 – Organograma do estudo prospetivo controlado e randomizado.

prótese de plataforma fixa, cimentada Legion®, utilizando o Sistema Visionaire® (Smith & Nephew Inc, Memphis, TN, USA). A cirurgia foi realizada através de uma incisão standard para-patelar medial, com garrote na raiz do membro insuflado aos 350mmHg, removido após após o penso. O joelho foi mantido em flexão 20 minutos após o penso. A lavagem pulsátil foi utilizada em todos os pacientes, nenhuma rótula foi substituída e não foi utilizado dreno. As cirurgias foram realizadas por dois cirurgiões séniores (JPS, HC). Durante 30 dias foi administrado enoxaparina 40mg/dia (Arixtra Injection; GlaxoSmithKline, Brentford, UK) para a prevenção de TVP. Quando apropriado, o desenvolvimento de TVP pós-operatória foi estudada com ecografia doppler em todos os pacientes que se

apresentaram com dor na região gemelar. Exercícios de ativação muscular para o joelho e membro inferior foram iniciados desde o dia da cirurgia e carga parcial conforme recomendado.

#### Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Science* ver. 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para a análise estatística descritiva das variáveis categóricas foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, para as numéricas foi usada a media, desvio padrão e valores mínimos e máximos. O Mann-Whitney U test foi usado para amostras independentes para comparação de grupos com um nível de significância estatística estabelecido em  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

A estatística descritiva das variáveis nos diferentes momentos de avaliação e as diferenças entre elas estão apresentadas na tabela e gráfico de seguida (Tabela 1 e Figura 2). Não foi encontrada diferença

op e as 24h e entre o pre-op e as 72h, no que se refere ao Ht ( $p < 0,001$  e  $p = 0,002$ , respetivamente), com uma diferença mais significativa entre os dois momentos de avaliação para o grupo de controlo (8,8 vs 6,1 e 12 vs 8,9), representando assim neste grupo uma maior variação do Ht. Considerando os valores de

	Grupo Atx Valor Médio±DP [limites]	Grupo C Valor Médio±DP [limites]	Valor P
Ht Pre-Op	41,9±3,8 [33,9-47,6]	43,4±3,9 [35,1-51,2]	0,110
Ht 24h	35,8±4,0 [27,5-42,6]	34,6±4,3 [26,1-43,3]	0,222
Ht 72h	33,3±2,9 [29,3-39,7]	31,5±3,8 [24,7-38,9]	0,062
Hb Pre-Op	13,9±1,4 [11,1-16,0]	14,4±1,6 [11,3-17,3]	0,134
Hb 24h	11,8±1,4 [9,2-14,2]	11,5±1,6 [8,5-14,9]	0,409
Hb 72h	11,0±1,1 [9,0-13,9]	10,4±1,3 [8,0-12,9]	0,071

Tabela 1 – Estatística descritiva do hematócrito e hemoglobina pre-op, 24h e 72h.

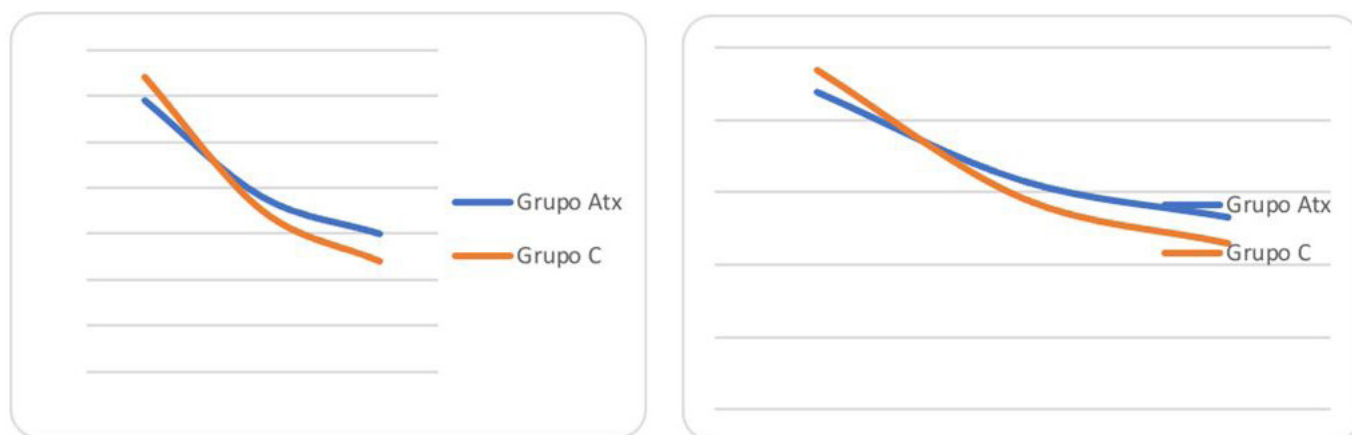


Figura 2 – Variação da Hemoglobina e Hematócrito em ambos os grupos.

estatisticamente significativa entre os grupos para nenhuma das variáveis em estudo.

No grupo de controlo o Ht desceu de 43,4 para 31,5 enquanto que no grupo Atx passou de 41,9 para 33,3. O mesmo acontece com a Hb que desce de 14,4 para 10,4g/dl no grupo C e de 13,9 para 11,0 no grupo Atx.

Consequimos ainda afirmar que o valor mínimo de Hb foi de 9g/dl para o grupo Atx em comparação com 8g/dl para o grupo C. Nenhum dos pacientes necessitou de transfusão sanguínea.

A descrição da variação da Hb e Ht, durante os marcos de avaliação (pre-op/24h, pre-op/72h e 24h/72h) e as diferenças entre os dois grupos estão expressos na Tabela 2 e Figura 3.

Analisando os resultados podemos concluir que há diferença estatisticamente significativa entre o pre-

Ht entre as 24/72h não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p = 0,522$ ). Em relação à Hb, foi encontrada de igual forma diferença estatisticamente significativa entre o pre-op/24h e pre-op/72h ( $p < 0,001$  e  $p = 0,002$ ) com um declínio mais acentuado da Hb para o grupo C (2,9 vs 2,2 e 4 vs 3). Sem diferenças estatisticamente significativas para a Hb entre 24/72h ( $p = 0,298$ ) entre os dois grupos.

## DISCUSSÃO

À luz do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a combinação de ATJ com instrumentação específica para o doente com o uso de ácido tranexâmico durante a cirurgia com vista à diminuição das perdas de sangue.

	Grupo Atx Valor Médio±DP [limites]	Grupo C Valor Médio±DP [limites]	Valor P
Ht Pre-Op / 24h	6,1±2,5 [1,5-12,5]	8,8±2,4 [4,7-14,6]	<0,001
Ht 24h / 72h	2,7±2,5 [-2,8-8,8]	3,1±2,5 [-1,4-8,3]	0,522
Ht Pre-Op / 72h	8,9±3,2 [2,0-15,5]	12,0±2,7 [5,8-16,2]	0,002
Hb Pre-Op / 24h	2,2±0,9 [07-4,6]	2,9±1,5 [-3,3-5,1]	<0,001
Hb 24h / 72h	0,8±0,7 [-0,8-2,6]	1,1±1,0 [-0,8-4,4]	0,298
Hb Pre-Op / 72h	3,0±1,0 [0,8-5,3]	4,0±1,2 [1,1-5,9]	0,002

Tabela 2 – Variação do hematócrito e hemoglobina durante os diferentes momentos de avaliação.

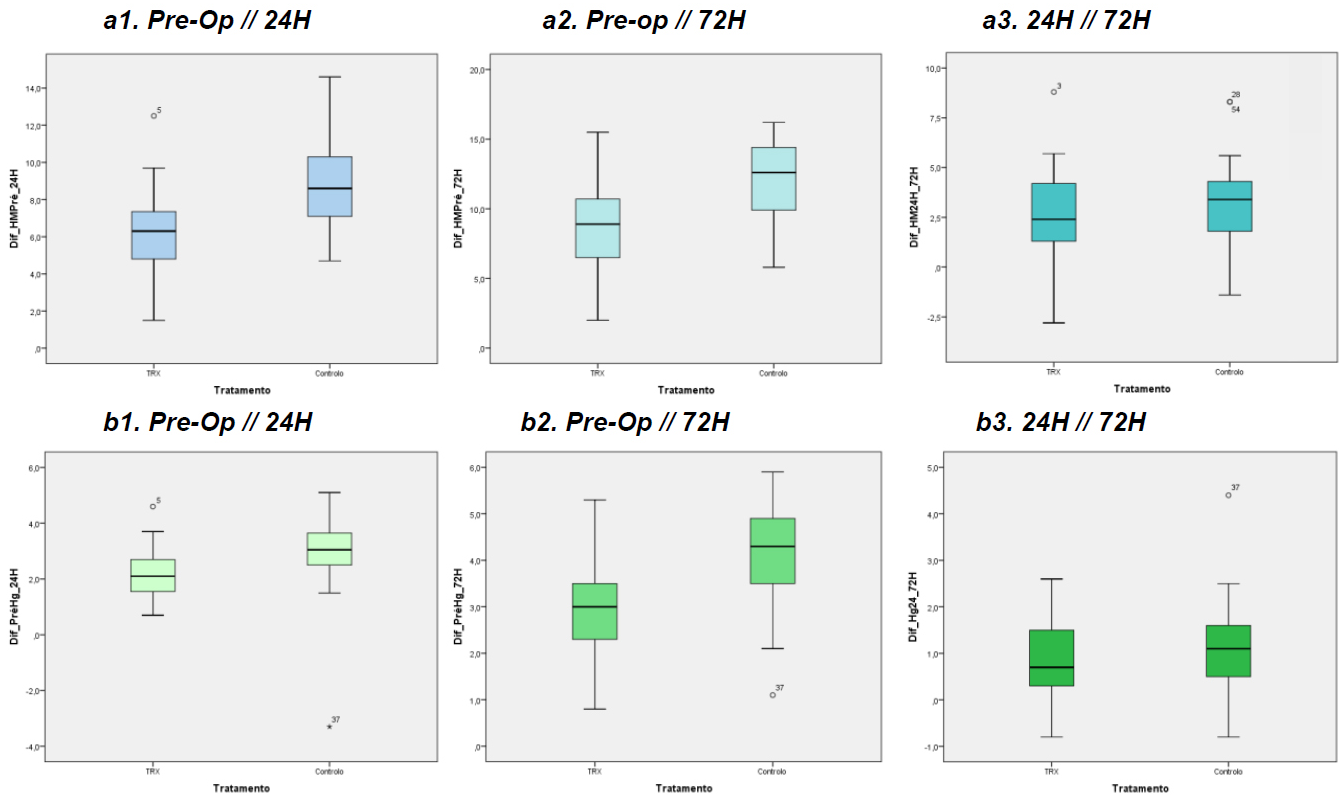


Figura 3 – Diferenças entre o Hematócrito (A1, A2, A3) e hemoglobina (B1, B2, B3) nos diferentes momentos de avaliação.

A nossa principal conclusão é que com o uso do protocolo do ácido tranexâmico, a queda de hemoglobina diminui de 2,9 para 2,2 g/dl às 24h e de 4 para 3g/dl às 72h. Esta redução na perda de sangue eliminar a necessidade de transfusão nos 55 casos presentes neste estudo.

Estes resultados são semelhantes a outros estudos que utilizam a ATJ pela técnica convencional com o protocolo do Atx. Contudo, a maioria dos autores apresentam os resultados com base nas variações de perda de sangue, necessidade de transfusões e valores de drenagem, para além de utilizarem diferentes doses e vias de administração do Atx o que para fazer uma análise comparativa dos resultados

se torna bastante difícil. Todavia, Volquind et al<sup>23</sup> utiliza um protocolo semelhante ao que foi utilizado neste estudo, diferindo apenas ao usar uma dose única de 2,5g 5 minutos antes da abertura do garrote e reportam uma diminuição da Hb de 2,84g/dl às 24h com Atx vs 3,39g/dl no grupo de controlo. De modo semelhante, no estudo de Irissou et al<sup>14</sup> o Atx é administrado via intravenosa na dose de 1g (i.e., 15 mg/kg) na altura da incisão cirúrgica e no encerramento da mesma e depois em intervalos de 6h durante 24h. Eles apresentam uma queda de Hb aos 8 dias de 2,4 vs 3,3 g/dl, com e sem Atx respetivamente. Bidolegui et al<sup>3</sup> usam duas doses do protocolo de 15mg/kg, sendo a primeira na indução

anestésica e a segunda 3h após a cirurgia. Eles relatam uma queda de Hb de 2,1g/dl às 24h e 3,1 g/dl às 72h no grupo em que foi administrado o Atx. Sa-ngasoongsong et al<sup>20</sup> utilizam a ATJ auxiliada pela tecnologia da navegação e a administração de Atx local após o encerramento da fáscia e reportam uma queda de Hb de 2,1g/dl ao dia 4 e 3g/dl sem Atx.

A nossa preferência pela administração intravenosa do Atx deve-se ao facto de parecer ser a via de administração com difusão mais rápida e ação no líquido sinovial com valores terapêuticos durante 3 horas<sup>1</sup>. O timing de administração está relacionado com os períodos de hiperfibrinólise que teoricamente são os momentos críticos de hemorragia.

Não houve complicações descritas para ambos os grupos o que confirma que, aplicando os critérios de exclusão descritos, é um fármaco seguro e com uma boa tolerabilidade.

Uma das limitações deste estudo é o facto de não haver grupo de controlo utilizando a ATJ pela técnica convencional e o Atx avaliando as vantagens do PSI vs convencional com o Atx.

De futuro os autores propõem-se a comparar os efeitos da ATJ PSI com Atx vs técnica convencional com Atx com uma amostra maior para verificar se o uso da tecnologia PSI é uma vantagem com o uso rotineiro do Atx na ATJ.

## **CONCLUSÃO**

O uso rotineiro de Atx na ATJ tem um efeito benefício na redução da Hb, evitando as complicações e custos de maior perda sanguínea e transfusões sanguíneas, respetivamente, sem o risco de aumentar os fenómenos tromboembólicos, mesmo com o uso do sistema de instrumentação específica para o doente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976; 47 (5): 486-488
2. Barke S, Musanhu E, Busch C, Stafford G, Field R. Patient-matched total knee arthroplasty: Does it offer any clinical advantages?. *Acta Orthop Belg*. 2013; 79 (3): 307-311
3. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, Pereira S, Vindver G. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop J*. 2014; 8: 250-254
4. Blanie A, Bellamy L, Rhayem Y, Flaujac C, Samama CM, Fontenay M, et al. Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res*. 2013; 131 (1): 6-11
5. Boonen B, Schotanus MGM, Kerens B, van der Weegen W, van Drumpt RAM. Intra-operative results and radiological outcome of conventional and patient-specific surgery in total knee arthroplasty: a multicentre, randomised controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21 (10): 2206-2212
6. Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. Blood management: issues and options. *J Arthroplasty*. 2005; 4 (2): 51-54
7. Chareancholvanich K, Narkbunnam R, Pornrattanamaneepong C. A prospective randomised controlled study of patient-specific cutting guides compared with conventional instrumentation in total knee replacement. *Bone Joint J*. 2013; 95 (3): 354-359
8. Charoencholvanich K, Siri wattanasakul P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after TKA: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2874-2880
9. Chotanaphuti T, Wangwittayakul V, Khuangsirikul S, Foojaree-nyos T. The accuracy of component alignment in custom cutting blocks compared with conventional total knee arthroplasty instrumentation: prospective control trial. *Knee*. 2014; 21 (1): 185-188
10. Dossett HG, Swartz GJ, Estrada NA, LeFevre GW, Kwasman BG. Kinematically versus mechanically aligned total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2012; 35 (2): 160-169
11. Gandhi R, Evans HMK, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 184
12. Garneti N, Field J. Bone bleeding during total hip arthroplasty after administration of tranexamic acid. *J Arth*. 2004; 19: 488-492
13. Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *The Knee*. 2003; 10: 375-377
14. Irisson E, Hémon Y, Pauly V, Parratte S, Argenson JN, Kerbaul F. Tranexamic acid reduces blood loss and financial cost in primary total hip and knee replacement surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012; 98: 477-483
15. Luz L, Sankarankutty A, Passos E, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento BJ. Tranexamic Acid for Traumatic Hemorrhage. *Rev Col Bras Cir*. 2012; 39 (1): 77-80
16. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, Nayak RM, Maniar PR. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2605-2612
17. Michel JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 152-162
18. Noble JW, Moore CA, Liu N. The value of patient-matched instrumentation in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 153-155
19. Rosenberger WF, Lachin JM. Randomization in clinical trials: theory and practice. Wiley. New York: Wiley Series in Probability and Statistics; 2002.
20. Sa-ngasoongsong P, Channoom T, Kawinwonggowit V, Woratanarat P, Chanplakorn P, Wibulpolprasert B, et al. Postoperative blood loss reduction in computer-assisted surgery total knee replacement by low dose intra-articular tranexamic acid injection together with 2-hour clamp drain: a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2011; 3 (2): 12
21. Tan J, Chen H, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res*. 2013; 184 (2): 880-887
22. Vide J, Freitas TP, Ramos A., Cruz H, Sousa JP. Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty: simpler, faster and more accurate than standard instrumentation - a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017; 25 (8): 2616-

2621

23. Volquind D, Zardo RA, Winkler BC, Londero BB, Zanelatto N, Leichtweis GP. Use of tranexamic acid in primary total knee replacement: effects on perioperative blood loss. *Braz J Anesthesiol.* 2016; 66 (3): 254-258
24. Vundelinckx BJ, Bruckers L, De Mulder K, De Schepper J, Van Esbroeck G. Functional and radiographic short-term outcome evaluation of the visionaire system, a patient-matched instrumentation system for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 964-970
25. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Davey JR, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 2503-2513
26. Woolson ST, Harris AHS, Wagner DW, Giori NJ. Component alignment during total knee arthroplasty with use of standard or custom instrumentation: a randomized clinical trial using computed tomography for postoperative alignment measurement. *J Bone Joint Surg.* 2014; 96: 366