

Uso transoperatório tópico do ácido tranexâmico em cirurgia plástica reconstrutora em tumores faciais: Ensaio clínico randomizado

Efficacy and safety of topical application of tranexamic acid in patients undergoing reconstructive plastic surgery after excision of facial skin cancers: a randomised clinical trial

VICTOR FELIPE DOS SANTOS TEJADA¹ ; LINJIE ZHANG¹ ; LUCIANO ZOGBI TCBC-RS¹ .

R E S U M O

Introdução: o ácido tranexâmico (AT) ganhou reconhecimento em diversas especialidades cirúrgicas na prevenção sangramentos e complicações associadas, porém seu uso na cirurgia plástica ainda é limitado. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do uso tópico do AT na cirurgia reparadora oncológica da face e escalpo. **Metodologia:** foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em pacientes maiores de 18 anos, portadores de neoplasias malignas de pele na região da cabeça (CID-10 C44.9). Os desfechos avaliados foram volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato, hemorragia transoperatória de difícil controle, hematomas, equimoses, isquemia, necrose de tecidos, infecção de ferida operatória, efeitos tromboembólicos e outras intercorrências. **Resultados:** foram incluídos 54 pacientes, 26 no grupo AT e 28 no grupo placebo. O sangramento médio foi de 11,42ml, DP 6,40 (8,83 a 14,01) no grupo AT e de 17,6ml, DP 6,22 (15,19 a 20,01) no grupo controle, representando uma diminuição média de 6,18ml (35,11%) nas perdas sanguíneas ($p=0,001$). O AT reduziu significativamente o risco de equimoses (grupo AT: 1/26, 3,9% vs. grupo placebo: 23/28, 82,1%; $p=0,000$), representando uma redução relativa de 95,4% (RR=0,046; IC de 95%: 0,007-0,323). Houve dois casos de isquemia cutânea e um caso de necrose no grupo placebo, sem outras complicações no grupo AT. **Conclusão:** o uso tópico do AT foi efetivo na redução do sangramento transoperatório e pós-operatório imediato, com importante diminuição no risco de equimoses, não sendo evidenciados sofrimento isquêmico de retalhos, complicações sistêmicas tromboembólicas ou outros eventos adversos.

Palavras-chave: Ácido Tranexâmico. Procedimentos de Cirurgia Plástica. Eficácia.

INTRODUÇÃO

O ácido tranexâmico (AT) é uma droga antifibrinolítica que bloqueia por competição e com alta afinidade os locais de ligação da lisina nas moléculas de plasminogênio e inibe a formação de plasmina, impedindo a fibrinólise e a dissolução de coágulos^{1,2}. O AT tornou-se recentemente um importante assunto de discussão, havendo grande quantidade de ensaios randomizados controlados^{3,4} e estudos de metanálises^{5,6} que evidenciam redução na perda de sangue, eventos hemorrágicos e subsequentes transfusões de hemoderivados, especialmente nas áreas da cirurgia cardíaca e ortopédica⁷. Atualmente, mais pesquisas em diversas áreas cirúrgicas se concentram na administração tópica transoperatória do AT, em detrimento na administração intravascular, com o intuito de obter melhores resultados e menos efeitos adversos^{8,9}. No que se refere ao uso do AT em cirurgia plástica, ainda existem poucas referências na literatura, especialmente

no que se refere ao uso tópico na cirurgia reparadora na região da cabeça (face e escalpo). O AT tópico pode ser uma modalidade terapêutica auxiliar nesses procedimentos, prevenindo complicações, diminuindo o sangramento no transoperatório e pós-operatório imediato, evitando hematomas, equimoses, ou ainda outras possíveis complicações, como a isquemia de tecidos, necroses, infecções e efeitos tromboembólicos do uso intravenoso^{10,11}. O objetivo do presente estudo é avaliar o uso intraoperatório do AT e seus desfechos na cirurgia plástica reparadora da cabeça.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delimitação e local do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado por placebo (Figura 1) em um hospital universitário no Sul

1 - Universidade Federal do Rio Grande - Rio Grande - RS - Brasil

do Brasil, no período entre junho de 2021 e março de 2022. Este projeto seguiu as diretrizes da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e foi levado à apreciação da Gerência de Ensino e Pesquisa e também do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o parecer número 4.899.188. Uma análise detalhada do protocolo está disponível em <https://ppgcs.furg.br>. Todos os pacientes assinaram os termos de consentimento livre esclarecido (TCLE). Este estudo também foi conduzido e registrado em Consolidated Standards of Reporting Trails (CONSORT guidelines), sob o número U1111-1290-7077.

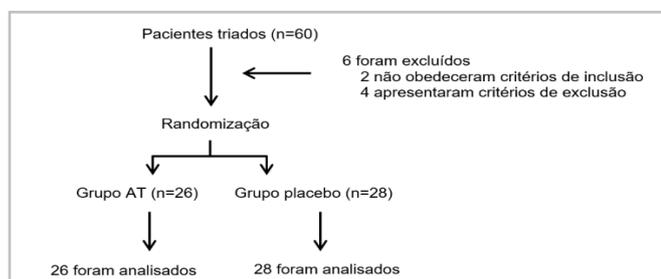


Figura 1. Fluxograma referente à seleção dos pacientes submetidos ao estudo.

Critérios de inclusão e exclusão

Participaram do estudo pacientes adultos (18 anos de idade ou mais) portadores de lesão maligna pele e/ou tecidos profundos, na região da cabeça, incluindo face ou escalpo, classificados pelo CID10 44.9.

Foram excluídos do estudo pacientes com índice de massa corporal superior a 35 kg/m²; tabagistas; pacientes com pontuação maior ou igual a 3 pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA); usuários de medicações anticoagulantes ou inibidores plaquetários; pacientes com história de doença tromboembólicas e/ou discrasias sanguíneas e também com relato de efeito colateral ou alergia ao uso de AT.

Intervenção e controle

Os participantes foram randomizados em dois grupos: grupo de intervenção e grupo controle. O primeiro

grupo correspondeu aos pacientes submetidos à aplicação transoperatória tópica de solução de AT. A solução foi distribuída em frasco transparente, e o sítio cirúrgico foi irrigado durante o ato operatório com 10 ml dessa solução. Os 15 ml restantes foram utilizados em compressa que permaneceu no sítio cirúrgico por 2 a 3 minutos.

O grupo controle foi submetido ao uso de placebo, que constituiu na distribuição de exclusivamente de 25ml de SF 0,9%, sem AT, em frasco transparente, sendo administrado da mesma forma durante o ato operatório, sem que os cirurgiões soubessem qual solução estavam aplicando, tampouco os pacientes. A lista de randomização foi gerada utilizando o programa informático online random.org. A ocultação à alocação aleatória foi realizada através de uso dos recipientes idênticos numerados sequencialmente e que continham AT ou placebo.

Variáveis e definições

O desfecho principal foi o volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato e os desfechos secundários foram: 1) hemorragia transoperatória de difícil controle; 2) hematoma pós-operatório; 3) equimoses pós-operatórias; 4) processos isquêmicos no sítio cirúrgico; 5) necrose no sítio cirúrgico; 6) infecções do sítio cirúrgico; 7) efeitos tromboembólicos: trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP).

As variáveis independentes foram: 1) alocação do grupo: uso transoperatório tópico de AT ou placebo; 2) dados sociodemográficos: idade, sexo, estado civil, classificado como solteiro, com companheiro, separado/divorciado e viúvo, cor da pele, classificada de acordo com critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela e indígena e categorizada em parda, preta e branca; 3) características da lesão ou doença: diagnóstico clínico da lesão (realizado mediante anamnese e exame físico, por dois cirurgiões independentes; diagnóstico histopatológico da lesão (mediante o estudo histopatológico do material retirado no ato cirúrgico); topografia das lesões na região da cabeça (definidas como em escalpo, frontal, periorbital, nasal, malar, labial superior, labial inferior, mental, submentoniana/cervical, auricular, pré-

auricular e retroauricular), tamanho da lesão, classificada como medida contínua em milímetros a partir de suas duas dimensões de largura e comprimento; presença de doença neoplásica sistêmica, presença da lesão de pele ao nascimento, classificação do tratamento cirúrgico, ressecção com fechamento primário; confecção de enxerto; retalho local; uso de expansores de tecido; número de procedimentos cirúrgicos necessários.

Procedimentos e coleta de dados

A indicação dos procedimentos cirúrgicos foi realizada por dois cirurgiões. No caso de discordância foi combinada uma terceira avaliação para se obter um consenso. Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico. As avaliações pós-operatórias dos pacientes foram feitas nas enfermarias do hospital durante o período de internação e nas consultas no ambulatório do hospital após a alta. No transcorrer do procedimento, a abertura do envelope com a indicação (AT ou placebo) e a entrega das soluções (AT ou placebo) ao cirurgião, foi realizada por acadêmicos da faculdade de medicina previamente treinados, e o cirurgião não teve conhecimento sobre se de fato aplicou a medicação AT ou o placebo: como as soluções eram incolores e em mesmo volume, e os frascos eram iguais, as soluções pareciam idênticas.

Para avaliação dos desfechos foi utilizada anamnese e exame físico seriado, com a aplicação de questionários específicos elaborados para o estudo, notificando-se complicações e características específicas dos pacientes. O primeiro questionário foi aplicado 1 semana antes do procedimento e complementado no dia do procedimento logo após seu término. O segundo questionário foi aplicado e preenchido com dados no pós-operatório imediato, havendo complementação dos dados de acordo com as avaliações no pós-operatório nos dias subsequentes até o 7º dia, com revisão aos 21 e 28 dias.

Análise estatística

Para o processamento e análise de dados foi construído um banco de dados no programa Epidata 3.1. Os dados foram digitados de forma dupla por dois digitadores independentes. Posteriormente, foi feita a

limpeza do banco identificando erros de amplitude ou consistência e o banco de dados foi traduzido para o programa de estatística Stata 13.1. Inicialmente foi realizada a análise descritiva da amostra estudada. O teste do qui-quadrado (ou teste de Fisher) foi utilizado para a comparação dos dados dicotômicos entre o grupo de intervenção e o grupo placebo. Para os dados contínuos, foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre os dois grupos. Em todas as análises foi considerado um valor de p menor que 0,05 de um teste bicaudal.

RESULTADOS

Foram incluídos neste ensaio 54 pacientes, 26 no grupo submetido ao tratamento transoperatório tópico com ácido AT (Grupo AT) e 28 pacientes no grupo placebo (Figura 1). Todos os pacientes foram portadores de neoplasias malignas de pele localizadas na região da cabeça (face ou escalpo) e nenhum dos pacientes apresentou neoplasia sistêmica. 39 pacientes apresentaram o tipo histológico carcinoma basocelular (72,22%), 14 pacientes apresentaram carcinoma espinocelular (25,92%) e 1 paciente apresentou melanoma (1,85%).

Não houve diferença significativa em relação à distribuição das características basais demográficas ou relativas ao tamanho e à localização das neoplasias malignas entre os grupos intervenção e placebo (Tabela 1).

Quanto ao tipo de procedimento cirúrgico reparador, foram utilizados, respectivamente: no grupo AT os retalhos cirúrgicos em 76,92% dos pacientes, o fechamento primário de lesões (15,38%) e os enxertos de pele (7,69%); no grupo placebo foram utilizados os retalhos cirúrgicos em 60,71% dos pacientes, o fechamento primário em 25%, e o enxerto de pele em 14,28%. Não houve diferença significativa em relação à distribuição dos tipos de tratamento entre os grupos.

O sangramento médio no pós-operatório imediato no grupo AT foi de 11,42ml (DP 6,40, mínimo 8,83 e máximo 14,01), e no grupo placebo foi de 17,6ml (DP 6,22, mínimo e 15,19, máximo 20,01). O grupo AT apresentou uma diminuição na média de 6,18ml nas perdas sanguíneas (35,11%), quando comparado ao grupo placebo ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 1 - Dados basais dos pacientes e suas lesões (n=54).

Dados	Grupo AT (n = 26)	Grupo placebo (n=28)	p
Idade (anos, média ± DP)	60,65 ± 15,65	63,82 ± 14,27	0,44
Cor da pele (n/%)			
Parda	0 / 0	2 / 7,1	1,0
Branca	26 / 100	26 / 92,9	
Sexo (n/%)			
Feminino	18 / 69,2	16 / 57,1	0,3
Masculino	8 / 30,8	12 / 42,9	
Tamanho da lesão (cm, média ± DP)	1,73 ± 0,75	1,72 ± 0,59	0,95
Topografia das lesões (n/%)			
Escalpo	2 / 7,69	4 / 14,28	0,67
Frontal	2 / 7,69	4 / 14,28	0,67
Periorbital	4 / 15,38	1 / 3,57	0,18
Nasal	5 / 19,23	5 / 17,85	1,0
Malar	8 / 30,76	3 / 10,7	0,09
Lábio superior	2 / 7,69	3 / 10,7	1,0
Submento/cervical	0 / 0	2 / 7,14	0,49
Auricular	1 / 3,08	1 / 3,57	1,0
Pré-auricular	2 / 7,69	5 / 17,85	0,42

Com relação ao hematoma, dois pacientes no grupo placebo apresentaram essa complicação no pós-operatório e nenhum no grupo AT, não havendo, porém, diferença estatisticamente significativa entre dois grupos (Tabela 2).

A equimose foi complicação comum nos pacientes do grupo placebo, ocorrendo em 23 pacientes (82,1%) e em apenas um paciente (3,8%) do grupo AT (Tabela 2), com risco relativo (RR) de 0,046 e intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,007-0,323.

Tabela 2 - Desfechos nos grupos submetidos a AT e placebo (n=54).

Variável	Grupo AT (n = 26)	Grupo placebo (n=28)	p
Sangramento ml (média ± DP)	11,42 ± 6,40	17,60 ± 6,22	0,001
Hematoma (n/%)	0 / 0	2 / 7,1	1,0
Equimose (n/%)	1 / 3,8	23 / 82,1	0,000
Isquemia (n/%)	0 / 0	2 / 7,1	1,0
Necrose (n/%)	0 / 0	1 / 3,6	1,0
Infecção de FO (n/%)	0 / 0	0 / 0	-
TVP (n/%)	0 / 0	0 / 0	-
TEP (n/%)	0 / 0	0 / 0	-
Reintervenção (n/%)	0 / 0	1	1,0
Outros efeitos (n/%)	0 / 0	0	-
Satisfação (média)	10	9	1,0

Apenas dois pacientes pertencentes ao grupo placebo apresentaram processo de isquemia em retalhos realizados nos procedimentos cirúrgicos

reparadores, havendo em um deles necessidade de reintervenção cirúrgica devido a necrose de retalho em reconstrução nasal. Não houve nenhum caso de infecção

de ferida operatória, assim como não foram evidenciados fenômenos tromboembólicos, como TVP ou TEP, ou qualquer outro evento adverso provocado pelo uso tópico do AT, em nenhum dos grupos deste estudo (Tabela 2).

No que refere ao grau de satisfação dos pacientes com o resultado obtido nos procedimentos, não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados, encontrando-se todos os pacientes com um nível de satisfação com média superior a 9 em ambos os grupos, em uma escala de 1 a 10.

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado realizado para avaliar eficácia e segurança do uso transoperatório tópico do AT na cirurgia plástica reconstrutora na região da face e escalpo para lesões oncológicas. Segundo metanálise de Wang, a aplicação transoperatória tópica de AT em cirurgias ortopédicas pode limitar a absorção sistêmica e diminuir o risco de complicações tromboembólicas, e ao mesmo tempo, fornecer uma concentração terapêutica maior e melhor indução da hemostasia microvascular¹⁰. O preparo e a concentração do fármaco foram baseados em estudos prévios sobre o seu uso tópico em cirurgia ortopédica, obtendo uma solução a 3%, o que corresponde à diluição de 3 ampolas de AT 250mg/5ml em 10ml de SF 0,9%, obtendo-se 750mg da substância em 25ml de solução¹².

Na avaliação da perda sanguínea no pós-operatório imediato, o presente estudo utilizou a gravimetria, ou seja, à medição através do peso de sangue no material utilizado, como compressas e gazes, com posterior dedução do peso seco dos itens. Os cálculos foram realizados individualmente para cada procedimento cirúrgico, utilizando-se balança analítica previamente calibrada. O peso em miligramas (mg) foi convertido para volume para a estimativa de perda sanguínea em ml, considerando-se a densidade média do sangue humano como aproximadamente 1,060g/ml¹³. Nosso estudo evidenciou redução do sangramento médio transoperatório e pós-operatório imediato, com uma diminuição na média de 6,18ml nas perdas sanguíneas (35,11%) em pacientes submetidos ao uso tópico transoperatório de AT ($p=0,001$). Caracterizou-

se também pelo diferencial de ter utilizado a gravimetria para o cálculo de perdas sanguíneas, o que acreditamos proporcionar uma melhor estimativa das perdas no intra-operatório e pós-operatório imediato do que, por exemplo, as medidas do hematócrito pois, segundo o relatado na literatura, a avaliação dos índices hematimétricos como hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Ht) pode ser errônea: em pacientes com hemorragia aguda, nas 36 a 48 horas pode até ocorrer hipotensão postural pela perda de volume, mas os níveis de Hb e Ht ainda serão normais, até que sofram a hemodiluição à medida que o paciente for reidratado¹⁴⁻¹⁶.

Quanto à avaliação dos possíveis desfechos secundários, para definição de hemorragia transoperatória de difícil controle, foi considerado o sangramento excessivo resistente a manobras cirúrgicas, que dificultasse a realização do procedimento e que levasse a uma perda sanguínea acima de 15% da volemia^{17,18}; hematoma pós-operatório foi definido como lesões transitórias devido a grandes coleções de pigmentos sanguíneos no interstício, a ponto de causar abaulamento local e compressão de estruturas adjacentes¹⁹, não havendo diferença entre os grupos. A ausência de hemorragias e de hematomas no grupo AT, embora não tenha apresentado significância estatística, é um resultado favorável que estimula a investigação com novos estudos com maiores amostras. Já a equimose pós-operatória, que seria uma lesão transitória com coloração violácea decorrente da presença do pigmento sanguíneo, na qual pequenas porções de hemácias infiltram no interstício²⁰, foi observada uma redução relativa de 95,4% (RR=0,046; IC de 95% 0,007-0,323) em pacientes submetidos ao uso tópico transoperatório de AT, demonstrando diferença estatisticamente significativa e sua importância na prevenção.

Os processos isquêmicos no sítio cirúrgico foram procurados pela observação clínica da coloração, retorno capilar, edema e temperatura de retalhos e enxertos²¹; a necrose no sítio cirúrgico caracterizando-se por pele escurecida pálida e fria, provocando perda da reconstrução, seja por fechamentos primários, enxertos ou retalhos²²; e as infecções do sítio cirúrgico pela avaliação clínica de drenagem purulenta da incisão, dor, aumento da sensibilidade, edema ou tumefação, hiperemia ou calor em tecidos, deiscência espontânea

profunda de cicatriz; febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e/ou cultura positiva de secreção ou tecido da incisão superficial, obtido assepticamente, dentro dos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico^{21,22}. Processos isquêmicos, necrose e infecções de ferida operatória não ocorreram no grupo submetido à aplicação do AT, demonstrando que o fármaco não teve efeitos negativos sobre a viabilidade dos retalhos cirúrgicos, não levando a processos isquêmicos nesse tipo de procedimento, nos quais o comprometimento da vascularização é possível complicação. Quanto às complicações sistêmicas, o grupo AT também não apresentou efeitos tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), com diagnóstico clínico realizado de acordo com as diretrizes e algoritmos da European Society of Cardiology (ESC) e escores de Wells para TVP ou TEP^{23,24} ou qualquer outro efeito colateral relatado, o que corrobora com achados de que o uso tópico da medicação pode diminuir ou anular esse risco²⁵.

Entre 5 estudos identificados na revisão bibliográfica com abordagem específica sobre o uso do AT em cirurgia plástica, em apenas 2 estudos o AT foi administrado de maneira tópica, sendo que nos demais estudos foi realizado uso intravenoso. Todos esses estudos, em diferentes tipos de procedimento na cirurgia plástica, corroboram com os achados encontrados no presente estudo, no que se refere a diminuição de perdas sanguíneas e ausência de complicações e, em especial, a fenômenos tromboembólicos^{20,26-29}.

No que se refere à avaliação do próprio paciente quanto ao grau de satisfação diante ao resultado de seu tratamento, não houve diferença significativa entre os dois grupos. As médias altas em relação ao grau de satisfação em ambos os grupos se correlacionam com estudos prévios em cirurgia plástica reparadora e qualidade de vida, dando-se ênfase às características e ao perfil psicológico do paciente que recorre à cirurgia reparadora, que apresenta o foco e expectativa na melhora da função e tratamento da doença, importante fator capaz de gerar bons resultados³⁰.

Além da diminuição de risco cirúrgico para o paciente, observa-se também diminuição de custos, pois o uso tópico do AT necessita uma dose menor do que a dose intravenosa, sendo dessa forma uma abordagem mais econômica e mais efetiva.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que o uso transoperatório tópico do AT em cirurgias plásticas reparadoras oncológicas na região da cabeça (face e escalpo) diminuiu o sangramento transoperatório e pós-operatório imediato, diminuindo equimoses e não levando a complicações como processos e sofrimentos isquêmicos de retalhos e enxertos, necroses ou infecções, ou complicações sistêmicas como TVP e TEP, entre outras. Mais estudos são necessários para explorar a influência do tipo de paciente, do sítio cirúrgico, do tipo de procedimentos e a influência do tratamento nos resultados.

ABSTRACT

Introduction: *Tranexamic acid (TA) has attracted increased attention among surgical specialties, but its use in plastic surgery is limited. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of topical administration of 3% TA solution in reconstructive surgery of the face and scalp after excision of skin cancers. Methods:* a randomized, double-blind, parallel-group clinical trial was conducted in patients aged 18 years or older with malignant skin neoplasms in the face or scalp region (ICD-10 C44.9). The primary outcome was volume of blood loss in the intraoperative and immediate postoperative period. Secondary outcomes included difficult-to-control intraoperative haemorrhage, hematoma, ecchymosis, and other adverse events. **Results:** of the 54 included patients, 26 were randomised to TA group and 28 to placebo group. The mean blood loss was 11.42ml (SD 6.40, range 8.83-14.01) in the TA group, and 17.6ml (SD 6.22, range 15.19-20.01) in the placebo group, representing a mean decrease of 6.18ml (35.11%) ($p=0.001$). TA significantly reduced the risk of ecchymosis (RR = 0.046; 95% CI: 0.007-0.323). Only two patients in the placebo group experienced ischemia in the flaps, and one patient in the placebo group experienced tissue necrosis requiring surgical reintervention. There were no surgical wound infections, thromboembolic phenomena, or other adverse events related to TA. **Conclusions:** topical TA may reduce intraoperative and immediate postoperative bleeding, with a significantly decreased risk of ecchymosis. There is no evidence of ischemic damage of flaps, systemic thromboembolic complications, or other adverse events.

Keywords: *Tranexamic acid. Efficacy. Plastic Surgery Procedures.*

REFERÊNCIAS

1. Godinho M, Padim P, Evora PR, Scarpelini S. "Curbing Inflammation" e hemorragia por trauma: uma revisão Curbing Inflammation in hemorrhagic trauma: a review. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(4):273-9. doi: 10.1590/0100-6991e-20233537.
2. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617. doi: 10.2165/11209070-000000000-00000.
3. Ye C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty.* 2014;29(12):2452-6. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.032.
4. Barrachina B, Lopez A, Remon M, Fondarella A, Iriarte I, Bastida R, et al. Tranexamic Acid Compared with Placebo for Reducing Total Blood Loss in Hip Replacement Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2016;122(4):986-95. doi: 10.1213/ANE.0000000000001159.
5. Moskal JT, Capps SG. Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics.* 2016;39(5):e883-92. doi: 10.3928/01477447-20160526-02.
6. Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:81. doi: 10.1186/s12891-016-0923-0.
7. Evaniew N, Bhandari M. Cochrane in CORR ®: Topical Application of Tranexamic Acid for the Reduction of Bleeding (Review). *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(1):21-6. doi: 10.1007/s11999-016-5112-9.
8. Xie J, Ma J, Yue C, Kang P, Pei F. Combined use of intravenous and topical tranexamic acid following cementless total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Hip Int.* 2016 ;26(1):36-42. doi: 10.5301/hipint.5000291.
9. Wu YG, Zeng Y, Yang TM, Si HB, Cao F, Shen B. The Efficacy and Safety of Combination of Intravenous and Topical Tranexamic Acid in Revision Hip Arthroplasty: A Randomized, Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 2016;31(11):2548-53.
10. Wang H, Shen B, Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled and prospective cohort trials. *Knee.* 2014;21(6):987-93. doi: 10.1016/j.knee.2014.09.010.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology.* 2015;122(2):241-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
12. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Davey JR, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces post operative blood loss in total kneearthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92: 2503-13.
13. Mooney JF 3rd, Barfield WR. Validity of Estimates of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery. *Spine Deform.* 2013;1(1):21-4. doi: 10.1016/j.jspd.2012.10.005.
14. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003 ;78(10):1274-80. doi: 10.4065/78.10.1274.
15. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, Brons PP, Knoers NV, Swinkels DW. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood.* 2014;123(25):3873-86; doi: 10.1182/blood-2014-01-548776.
16. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, 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(15):2503-13. doi: 10.2106/JBJS.I.01518.
17. Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(20):2278-83. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814cf139.
18. Mooney JF 3rd, Barfield WR. Validity of Estimates

- of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery. *Spine Deform.* 2013;1(1):21-4. doi: 10.1016/j.jspd.2012.10.005.
19. Arreguy-Sena C, Azualy DR, Azulay A, Azulay RD. *Dermatological Semiology: 5th ed. revised and updated.* 2011; 1014.
 20. Mehdizadeh M, Ghassemi A, Khakzad M, Mir M, Nekoohesh L, Moghadamnia A, Bijani A, Mehrbakhsh Z, Ghanepur H. Comparison of the Effect of Dexamethasone and Tranexamic Acid, Separately or in Combination on Post-Rhinoplasty Edema and Ecchymosis. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(1):246-52. doi: 10.1007/s00266-017-0969-x.
 21. Abbas AK, Janeway CA Jr. Immunology: improving on nature in the twenty-first century. *Cell.* 2000;100(1):129-38. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81689-x.
 22. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-91. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904. Erratum in: *JAMA Surg.* 2017 Aug 1;152(8):803.
 23. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583-94. doi: 10.1001/jama.2018.14346. Erratum in: *JAMA.* 2018 Dec 18;320(23):2486.
 24. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69,3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015;36(39):2666. doi: 10.1093/eurheartj/ehv131. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015;36(39):2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehu479.
 25. Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX-H). *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(21):1969-74. doi: 10.2106/JBJS.L.00908.
 26. Cansancao AL, Condé-Green A, David JA, Cansancao B, Vidigal RA. Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(5):1132-1135. doi: 10.1097/PRS.00000000000004282.
 27. Butz DR, Geldner PD. The Use of Tranexamic Acid in Rhytidectomy Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(5):e716. doi: 10.1097/GOX.0000000000000745.
 28. Ausen K, Fossmark R, Spigset O, Pleym H. Randomized clinical trial of topical tranexamic acid after reduction mammoplasty. *Br J Surg.* 2015;102(11):1348-53. doi: 10.1002/bjs.9878.
 29. Arantes GC, Pereira RM, Melo D, Alonso N, Duarte, MC. Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(5):642-8. doi: 10.1016/j.jcms.2016.12.021.
 30. Tejada V, Sassi R, Zogbi L, Lauz S. Pre- and postoperative evaluation of the effect of reconstructive surgery on the patient's quality of life and self-esteem: a prospective study involving 52 patients. *Braz J Plastic Surg.* 2018;33(2):242-50. doi: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0102.

Recebido em: 13/04/2023

Aceito para publicação em: 10/05/2024

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Luciano Zogbi

E-mail: zogbi@furg.br

