



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO
ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA EM
TUMORES FACIAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Victor Felipe dos Santos Tejada

Rio Grande, 2022

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRINCISIONAL DO
ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA EM
TUMORES FACIAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Victor Felipe dos Santos Tejada

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

Rio Grande, 2022

Victor Felipe dos Santos Tejada

Ficha Catalográfica

T266a Tejada, Victor Felipe dos Santos.

Avaliação do efeito do uso transoperatório intraincisional do ácido tranexâmico em cirurgia plástica reconstrutora em tumores faciais: ensaio clínico randomizado / Victor Felipe dos Santos Tejada. – 2022. 68 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2022.

Orientador: Dr. Linjie Zhang.

1. Cirurgia plástica
2. Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos
3. Ácido tranexâmico I. Zhang, Linjie II. Título.

CDU 617.5-089.844

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

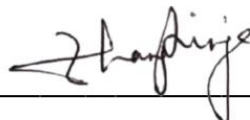
ATA DA SESSÃO DE DEFESA ABERTA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ATA 12/2022

A banca examinadora, designada pela Portaria nº 2489/2022 de três de outubro de dois mil e vinte e dois, em sessão presidida e registrada pelo orientador, Prof. Dr. Linjie Zhang, reuniu-se no dia sete de outubro de dois mil e vinte e dois, às 9 horas e trinta minutos, por meio de videoconferência (<https://meet.jit.si/PPGCS-FURG-tesededoutorado-Victor>), para avaliar a Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, intitulada: **“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO IN-TRINCISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DE PELE NA REGIÃO DA FACE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”** do doutorando Victor Felipe dos Santos Tejada. Para o início dos trabalhos, o Senhor Presidente procedeu à abertura oficial da sessão, com a apresentação dos membros da banca examinadora. A seguir, prestou esclarecimentos sobre a dinâmica de funcionamento da sessão, concedendo o tempo de até 50 (cinquenta) minutos para a apresentação da tese pela doutoranda, que iniciou às 9:35 horas e terminou às 10:10 horas. Após a apresentação, passou a palavra aos membros da banca examinadora, para que procedessem à arguição e apresentassem suas críticas e sugestões. Ao término dessa etapa de avaliação, de acordo com os membros da banca examinadora, a tese de doutorado avaliada foi **APROVADA**.

Rio Grande, 07 de outubro de 2022.

Prof. Dr. Linjie Zhang (Orientador – FURG)



Prof. Dr. Hiram Larangeira de Almeida Júnior (Externo – UFPEL)

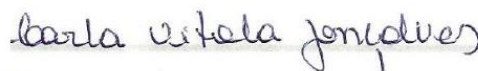


Prof. Dr. Rodrigo Dalke Meucci (Titular – FURG)

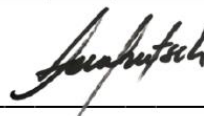


Documento assinado dig
RODRIGO DALKE MEUCI
Data: 09/10/2022 11:01:3

Profa. Dra. Carla Vitola Gonçalves (Titular – FURG)



Prof. Dr. Sílvio Omar Macedo Prietsch (Suplente – FURG)



Ciente:



Victor Felipe dos Santos Tejada – Doutorando - FURG

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO ÁCIDO
TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA EM TUMORES FACIAIS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio
Grande, como requisito parcial à obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hiram Larangeira de Almeida Jr. (Membro externo) - UCPel

Profa. Dra. Carla Vitola Gonçalves (Membro interno) - FURG

Prof. Dr. Rodrigo Meucci (Membro interno) - FURG

Prof. Dr. Sílvio Prietsch (Suplente) - FURG

Prof. Dr. Linjie Zhang (Orientador) - FURG

Agradecimentos

Ao orientador, Prof. Dr. Linjie Zhang pelo grande profissionalismo e competência, e por ter acreditado e dado suporte à minha proposta de pesquisa, permitindo a realização de estudo abordando minha área de atuação, a cirurgia plástica reconstrutora.

Ao colega cirurgião, Prof. Dr. Luciano Zogbi, pela dedicação, profissionalismo e contribuição na pesquisa.

Aos que colaboraram diretamente ou indiretamente na realização desta tese: mestres, colegas, enfermeiros, assistentes de sala cirúrgica, secretárias, alunos, pacientes e familiares.

À minha esposa Raquel, pelo amor e apoio e por me acompanhar nesta jornada.

A meus pais, in memoriam, Maria Aparecida e Antônio César, pelo amor, apoio, e o exemplo herdado: o espírito de luta e perseverança, a ética e a dignidade em lidar com as pessoas.

SUMÁRIO

RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
3. OBJETIVOS	20
3.1. OBJETIVO GERAL.....	20
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1. DELINEAMENTO.....	21
4.2. PARTICIPANTES.....	22
4.2.1 POPULAÇÃO ALVO.....	22
4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	22
4.2.3. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	22
4.3. INTERVENÇÃO E CONTROLE.....	22
4.3.1. INTERVENÇÃO.....	22
4.3.2 CONTROLE.....	23
4.4. RANDOMIZAÇÃO.....	23
4.5. VARIÁVEIS	23
4.5.1. DEPENDENTES.....	23
4.5.2. INDEPENDENTES.....	25
4.5.3. INSTRUMENTOS.....	26
4.6. LOGÍSTICA.....	27
5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	28
5.1. PROCESSAMENTO.....	28
5.2. ANÁLISE DE DADOS.....	28
6. REFERÊNCIAS.....	29
7. APÊNDICE.....	33

ARTIGOS

1.ARTIGO 1.....	35
2.ARTIGO 2.....	55

LISTA DE FIGURAS

PROJETO

Figura 1: Ativação e inibição da fibrinólise.....	17
Figura 2: Molécula do ácido tranexâmico.....	17
Figura 3: Fluxograma referente à busca e seleção de estudos sobre o ácido tranexâmico em cirurgia plástica.....	20
Figura 4: Delineamento do Estudo.....	26

ARTIGO 1

Figura 1: Fluxograma referente à seleção dos pacientes submetidos ao estudo.....	46
---	-----------

ARTIGO 2

Figura 1: Fluxograma referente à busca e seleção dos estudos sobre o uso de ácido tranexâmico em cirurgia plástica.....	58
--	-----------

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes submetidos a cirurgia plástica reparadora em Hospital Universitário no Sul do Brasil, Rio Grande, 2022. (n=54)..... 47

Tabela 2: Desfechos nos grupos submetidos a AT e placebo, em cirurgia plástica reparadora, Rio Grande, 2022. (n=54)..... 48

ARTIGO 2

Tabela 1: Revisão bibliográfica sobre uso do ácido tranexâmico em cirurgia plástica..... 61

LISTA DE ABREVIATURAS

AT: Ácido tranexâmico

CEP-FURG: Comitê de Ética em Pesquisa da FURG.

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de consentimento livre esclarecido

IMC: Índice de massa corporal

TEJADA,V.F. Avaliação do efeito uso transoperatório intraincisional do ácido tranexâmico em cirurgia plástica reconstrutora em tumores faciais: ensaio clínico randomizado, 2022. Tese de Doutorado em Ciências da Saúde - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2022.

RESUMO

Introdução: O ácido tranexâmico (AT) tem sido utilizado em diversas áreas cirúrgicas para prevenção do excesso de perdas sanguíneas nos períodos transoperatório e pós-operatório, especialmente nas áreas de cirurgia cardíaca e ortopédica. O uso do AT em cirurgia plástica reconstrutora ainda é limitado, havendo carência de estudos, sobretudo que avaliem o seu uso transoperatório intraincisional. **Objetivo:** Avaliar eficácia e segurança do uso transoperatório tópico intraincisional do AT em cirurgia plástica reconstrutora na região da cabeça, no que se refere ao sangramento pós-operatório imediato e prevenção de complicações. **Metodologia:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos no Hospital Universitário Miguel Riet Correa Júnior, na cidade de Rio Grande (Rio Grande do Sul-RS-Brasil) no período entre junho de 2021 a março de 2022 . Foram incluídos no ensaio pacientes maiores de 18 anos, com indicação de procedimento cirúrgico reparador, devido neoplasias malignas de pele na região da cabeça, classificados pelo CID 10 C 44.9. Foram excluídos do estudo pacientes com pontuação maior ou igual a 3 pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), com índice de massa corporal superior a 35 kg/m², bem como pacientes utilizando medicações anticoagulantes ou inibidores plaquetários, pacientes com história de doença tromboembólica e pacientes com história de efeito colateral ou alergia decorrente do uso de AT. Os participantes foram randomizados em dois grupos: grupo de intervenção (aplicação transoperatória intraincisional de solução de 3% AT) e grupo de controle (aplicação transoperatória intraincisional de placebo). A randomização foi realizada 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 ácido tranexâmico ou placebo. Os seguintes desfechos foram avaliados: 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, como a necessidade de transfusão de sangue e/ou hemoderivados ou de reintervenção cirúrgica. 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 de placebo. Para os dados contínuos, foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre os grupos. Em todas as análises foi utilizado um valor de p menor que 0,05 de um teste bicaudal. **Resultados:** Foram incluídos neste ensaio 54 pacientes, sendo 26 no grupo de AT e 28 no grupo de placebo. Não houve diferença significativa quanto aos dados basais entre os grupos intervenção e placebo. O sangramento médio no pós-operatório imediato no grupo AT foi de 11,42 ml (DP 6,40, mínimo 8,83, máx. 14,01), e no grupo

placebo foi de 17,6 ml (DP 6,22, mínimo 15,19, máx. 20,01), representando uma diminuição na média de 6,18ml nas perdas sanguíneas (35,11%) no grupo AT ($p=0,001$). 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% no risco de equimose (RR = 0,046; IC de 95%: 0,007-0,323). Apenas dois pacientes no grupo placebo apresentaram processo de isquemia em retalhos, e houve um caso no grupo placebo de necrose tecidual com necessidade de reintervenção cirúrgica em tumor nasal. Não houve infecção de ferida operatória, fenômenos tromboembólicos, ou demais eventuais eventos adversos relacionado com AT. **Conclusões:** Concluiu-se que o uso transoperatório intraincisional do ácido tranexâmico em cirurgias plásticas reparadoras oncológicas na região da cabeça (face e escalpo) diminuiu o sangramento no transoperatório e pós-operatório imediato, diminuindo hematomas, equimoses e não levando as complicações como processos e sofrimentos isquêmicos de retalhos e enxertos, necroses ou infecções, ou complicações sistêmicas como trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, entre outras. Novos estudos com maior tamanho de amostra são necessários para análises em subgrupos para explorar a influência do tipo de paciente, do sítio cirúrgico e do tipo de procedimentos e a influência do tratamento nos resultados.

Palavras-chave: cirurgia plástica, procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, ácido tranexâmico

TEJADA, V.F. Evaluation of the effect of intraoperative intracincisional use of tranexamic acid in reconstructive plastic surgery in facial tumors: randomized clinical trial, 2022. Doctoral Thesis in Health Sciences - Postgraduate Program in Health Sciences. Federal University of Rio Grande, Rio Grande, 2022.

ABSTRACT

Introduction: Tranexamic acid (TA) has been used in several surgical areas to prevent excess blood loss in the intraoperative and postoperative periods, especially in the areas of cardiac and orthopedic surgery. The use of TA in reconstructive plastic surgery is still limited, with a lack of studies, especially those evaluating its intraoperative intraoperative use. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of intraoperative topical intraoperative use of TA in reconstructive plastic surgery in the head region, in terms of immediate postoperative bleeding and prevention of complications. **Methodology:** A randomized, double-blind, parallel-group clinical trial was carried out at the University Hospital Miguel Riet Correa Júnior, in the city of Rio Grande (Rio Grande do Sul-RS-Brazil) from June 2021 to March 2022. Patients older than 18 years of age, with an indication for a repairing surgical procedure, due to malignant skin neoplasms in the head region, classified by ICD 10 C 44.9, were included in the trial. Patients with a score greater than or equal to 3 by the American Society of Anesthesiology (ASA) classification, with a body mass index greater than 35 kg/m², as well as patients using anticoagulant medications or platelet inhibitors, patients with a history of thromboembolic disease and patients with a history of side effect or allergy resulting from the use of AT. Participants were randomized into two groups: intervention group (intraoperative intraoperative application of 3% AT solution) and control group (intraoperative intraoperative application of placebo). Randomization was performed using the online computer program *random.org*. Blinding to random allocation was performed using identical sequentially numbered containers containing tranexamic acid or placebo. The following outcomes were evaluated: difficult-to-control intraoperative hemorrhage, hematomas, ecchymosis, ischemia, tissue necrosis, surgical wound infection, thromboembolic effects and other complications, such as the need for blood transfusion and/or blood products or surgical reintervention. The chi-square test (or Fisher's test) was used to compare the dichotomous data between the intervention group and the placebo group. For continuous data, Student's t test was used to compare groups. In all analyses, a p value less than 0.05 of a two-tailed test was used. **Results:** 54 patients were included in this trial, 26 in the AT group and 28 in the placebo group. There was no significant difference in baseline data between the intervention and placebo groups. The mean bleeding in the immediate postoperative period in the AT group was 11.42 ml (SD 6.40, minimum 8.83, max. 14.01), and in the placebo group it was 17.6 ml (SD 6.22, minimum 15.19, max 20.01), representing a mean decrease of 6.18 ml in blood loss (35.11%) in the AT group

($p=0.001$). AT significantly reduced the risk of ecchymosis (AT group: 1/26, 3.9%; vs. placebo group: 23/28, 82.1%; $p = 0,000$), representing a relative reduction of 95.4% in the risk of ecchymosis (RR = 0.046; 95% CI: 0,007-0,323). Only two patients in the placebo group had a process of ischemia in flaps, and there was one case in the placebo group of tissue necrosis requiring surgical reintervention in a nasal tumor. There were no surgical wound infections, thromboembolic phenomena, or other possible adverse events related to AT. **Conclusions:** It was concluded that the intraoperative use of tranexamic acid in oncological reconstructive plastic surgeries in the head region (face and scalp) decreased intraoperative and immediate postoperative bleeding, reducing hematomas, ecchymosis and not leading to complications such as processes and ischemic suffering from flaps and grafts, necrosis or infections, or systemic complications such as deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, among others. Further studies are needed for subgroup analyzes to explore the influence of patient type, surgical site and type of procedures and the influence of treatment on outcomes.

Keywords: plastic surgery, reconstructive plastic surgery, tranexamic acid

1. 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 coágulos¹. O fármaco tem sido aceito e utilizado especialmente nas áreas de cirurgia cardíaca e cirurgia ortopédica para diminuir a perda sanguínea durante o procedimento cirúrgico.²

Entre as muitas modalidades de agentes farmacológicos, o uso do AT tornou-se recentemente um importante assunto de discussão. Até o momento, existem duas categorias de drogas para diminuir os efeitos da perda sanguínea em cirurgias: os agentes que atuam inibindo diretamente a perda de sangue (como a desmopressina, aprotinina, ácido épsilon-aminocapróico e o ácido tranexâmico) e aqueles que aumentam produção de glóbulos vermelhos (por exemplo a eritropoetina).^{3,4}

As evidências fornecidas por estudos prospectivos randomizados controlados^{5,6} e estudos de metanálises^{7,8}, demonstrou que o AT, aplicado por via intravenosa, pode reduzir a perda de sangue e a subsequente transfusão em diversas áreas da cirurgia.

Segundo metanálise, a aplicação transoperatória intraincisional de AT em cirurgias ortopédicas pode limitar a absorção sistêmica e diminuir o risco de complicações tromboembólicas pós-operatórias, ao mesmo tempo fornecendo uma concentração terapêutica maior e máxima de AT no local da hemorragia e induza uma hemostasia microvascular parcial no local do procedimento.⁹ Atualmente, mais pesquisas em diversas áreas cirúrgicas se concentraram na questão de estudar se a aplicação combinada de AT intravenoso e intraincisional tópico transoperatório apresentam melhores resultados na tentativa de inibir hematomas, quando comparado apenas com ácido tranexâmico intravenoso.^{10,11}

No que se refere a estudos sobre cirurgia plástica e uso de AT, ainda existem poucas referências. Certamente, há benefícios significativos a serem estudados com o uso de drogas antifibrinolíticas em toda a gama de cirurgia plástica.¹²

Na maioria das vezes, os cirurgiões plásticos tentam minimizar o sangramento transoperatório e pós-operatório somente através da hemostasia meticulosa, do uso de agentes vasoconstritores locais, ou de adaptações de técnicas cirúrgicas.¹³ Porém, o AT poderia ser um instrumento terapêutico auxiliar na prevenção de hematomas e outras complicações em cirurgia plástica reparadora,

permitindo melhor qualidade e velocidade de cicatrização tecidual, melhor integração de enxertos e perfusão de retalhos, possibilitando também melhores resultados estéticos.¹⁴ Além disso, a possibilidade de uma menor necessidade de transfusões sanguíneas durante a internação, e menor risco de reintervenções cirúrgicas ocasionadas por sangramento, poderia levar não somente a diminuição de riscos para o paciente, mas também à diminuição de custos hospitalares e ao SUS (Sistema Único de Saúde). O uso tópico do AT teria também um custo diminuído se comparado ao uso endovenoso pela necessidade de dose menor, sendo dessa forma mais efetivo.¹⁵

Existe a necessidade de maiores conhecimentos sobre a ação do AT em cirurgia plástica reconstrutora, incluindo a sua ação tópica transoperatória intraincisional na prevenção de complicações (especialmente sangramento transoperatório de difícil controle, hematomas pós operatórios, ou ainda outras possíveis alterações a serem estudadas, como a isquemia de tecidos, necroses, infecções e efeitos tromboembólicos. Também são necessários mais estudos para identificar tipo de paciente, sítio cirúrgico e tipo de procedimento que poderiam ter um maior benefício com a aplicação tópica do AT em cirurgia plástica, oferecendo um maior suporte e permitindo um melhor planejamento do procedimento cirúrgico.

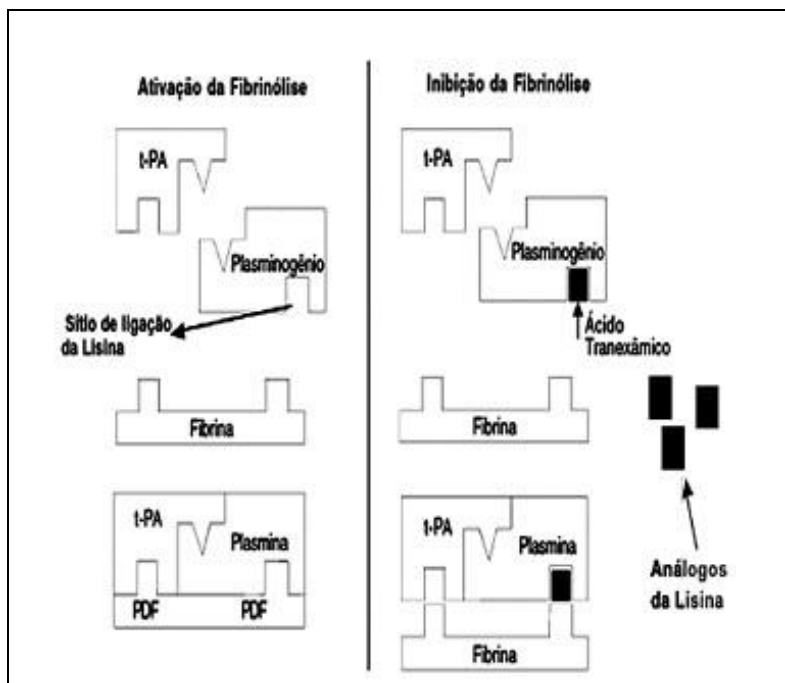
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ÁCIDO TRANEXÂMICO: ESTRUTURA MOLECULAR, FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

O processo de coagulação e controle de hemorragia ocorre no momento da lesão tecidual, pela ativação de dois sistemas – o de coagulação e o de fibrinólise - que atuam em conjunto modulando o processo de coagulação, um impedindo que o outro sistema seja hiperativo. A cascata da coagulação produz trombina, o que faz com que o fibrinogênio se converta em fibrina, enquanto a cascata da fibrinólise cria a plasmina, que cliva a fibrina em produtos de degradação da fibrina.¹⁶

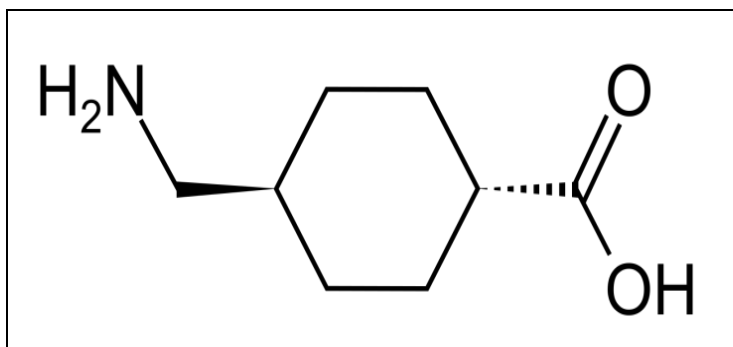
O AT é um análogo sintético da lisina, patenteado em 1957. O seu mecanismo de ação ocorre através do bloqueio por competição e com alta afinidade pelos locais de ligação da lisina no plasminogênio, impedindo, com isso, a formação do complexo entre plasminogênio, fibrina e ativador tecidual do plasminogênio (Figura 1).^{1,17}

Figura 1 - Ativação e inibição da fibrinólise: a ativação do plasminogênio pelo ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) resulta na formação da plasmina, que degrada a fibrina em produtos de degradação da fibrina (PDF). A inibição da fibrinólise ocorre em presença de análogos de lisina (ácido tranexâmico) que ocupa o sítio de ligação da lisina, impedindo a ligação da plasmina (ou plasminogênio) à fibrina.¹⁷



O AT não ativa a cascata de coagulação. Sua ação preserva o coágulo, tornando o mecanismo hemostático mais eficiente, reduzindo a intensidade e os riscos de sangramento. Além disso, o AT bloqueia a ativação plaquetária induzida pela plasmina, preservando as plaquetas para posterior formação de coágulos.¹⁸ Finalmente, a inibição do AT na formação da plasmina fornece um efeito anti-inflamatório, porque a plasmina é responsável por várias atividades inflamatórias.¹⁹

Figura 2 - Molécula do ácido tranexâmico: trans-ácido 4-amino-metil-ciclohexano carboxílico.



2.2. O ÁCIDO TRANEXÂMICO E SEU USO NAS ÁREAS DA CIRURGIA

A administração intravenosa de AT durante cirurgias de grande porte demonstrou reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em 32% a 37%, bem como o sangramento pós-operatório mensurável em 34% em revisões sistemáticas e metanálises.¹⁶ Devido à incerteza sobre o efeito do ácido tranexâmico, particularmente em eventos oclusivos vasculares, ainda não é recomendado para uso rotineiro nos procedimentos cirúrgicos.²⁰ Estudo sobre o uso de AT em cirurgia cardíaca demonstra que quando utilizado de forma intravenosa e em altas doses, há evidências conclusivas de diminuição de perda de sangue e de necessidade de transfusão sanguínea e reintervenção cirúrgica. No entanto, as complicações pós-operatórias associadas a altas doses endovenosas limitaram sua aplicabilidade.²¹ Outro estudo coloca em questão a hipótese de que a administração intravenosa do AT provoque uma distribuição em toda a corrente sanguínea, mas reduza sua concentração terapêutica no local da hemorragia, enquanto que uma administração local do AT na ferida cirúrgica permitiria a distribuição predominantemente no local da hemorragia, fornecendo uma concentração mais elevada na região.²² O uso transoperatório intraincisional do AT parece ter pouca ou nenhuma absorção sistêmica, com a vantagem de prevenir alguma potencial complicação tromboembólica.²³ Para reduzir as complicações pós-operatórias, como convulsões, tromboembolismo e oclusão precoce do enxerto, muitos cirurgiões cardíacos passaram a utilizar a administração transoperatória intraincisional de AT em detrimento da aplicação intravenosa sistêmica, ou a utilizar uma combinação dessas duas formas associadas.²⁴

A aplicação tópica transoperatória incisional exclusiva do AT, tem sido analisada em diversos estudos comparativos e meta-análises, em especial nas áreas de cirurgia cardíaca e ortopedica, demonstrando apresentar eficácia comparável ou superior ao ácido tranexâmico administrado por via intravenosa.^{25,26,27} Na maior revisão e metanálise do ácido tranexâmico aplicado topicamente em diversos tipos de cirurgia, Ker et al. revisaram 29 estudos randomizados (2612 pacientes) e encontraram resultados semelhantes aos do uso intravenoso: o ácido tranexâmico reduziu a perda sanguínea em 29% e a necessidade de transfusão sanguínea em 45%.

Várias dosagens tópicas e administrações de ácido tranexâmico têm sido utilizadas em diferentes campos cirúrgicos. Tipicamente, o ácido tranexâmico é misturado com solução salina normal (variando entre 0,7 e 100 mg / ml) e a solução é administrada diretamente no local da cirurgia.²⁸ Wong et al. encontraram uma diminuição na perda de sangue de 20% e 25%, respectivamente, usando a mistura de 1,5 ou 3 g de ácido tranexâmico em 100 ml de solução salina normal para irrigar a ferida, obtendo uma solução a 1,5% e 3% respectivamente.²⁹ Em outro estudo, a solução de 3% levou a uma incidência de 0% de transfusão, em comparação com 12,9 por cento

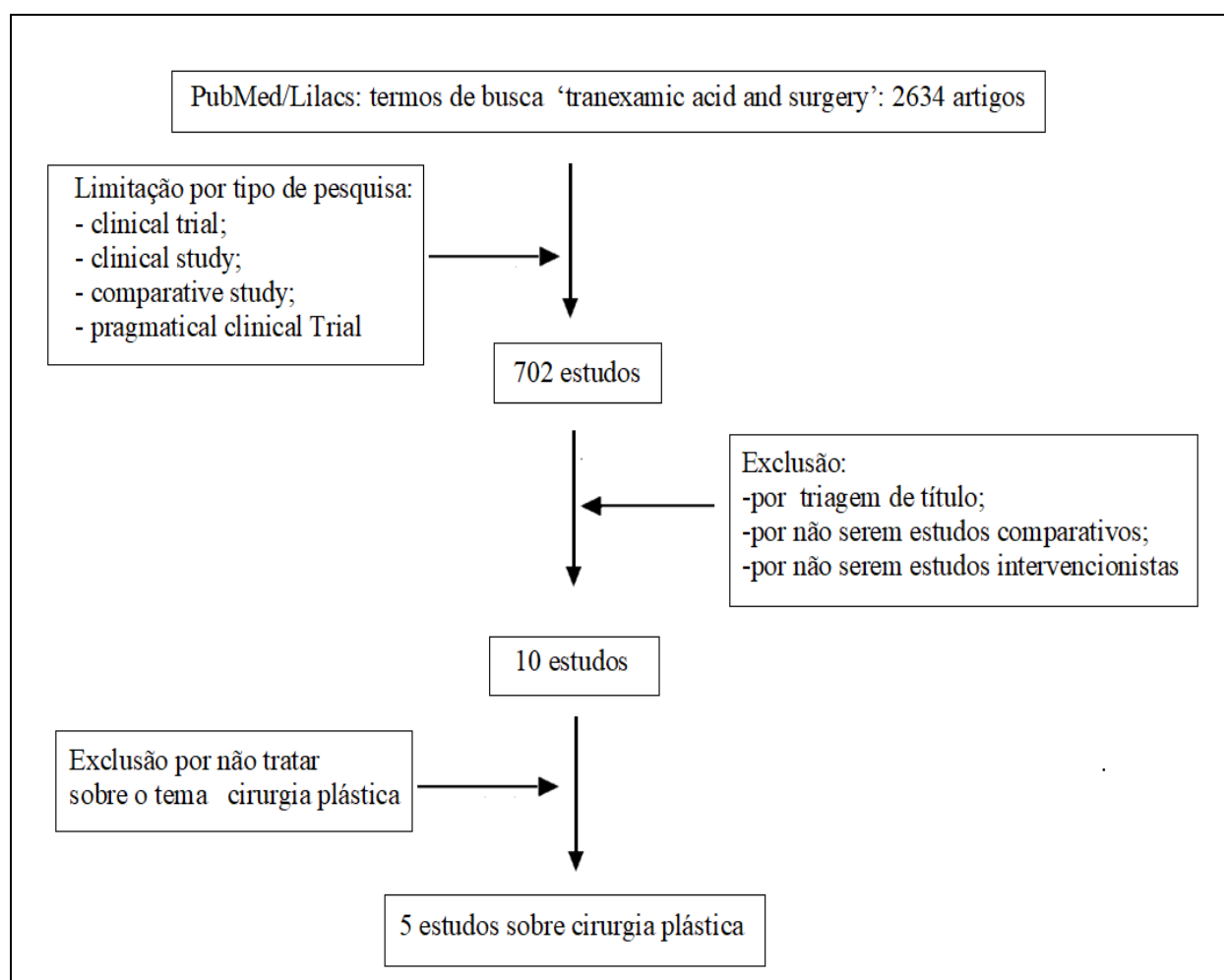
para a solução de 1,5% e 14,3 por cento para o placebo, mas não houve porém significância estatística devido tamanho insuficiente da amostra.³⁰

Existe, no entanto, considerável diversidade entre os estudos publicados em relação à dose de administração transoperatória intraincisional de AT e resultados dos estudos. Por exemplo, Nouraei et al. diluíram 2 g de AT em 500 mL de salina a 37 ° C e administraram na cavidade pericárdica em cirurgia cardíaca, relatando que o uso simultâneo de AT intravenoso e tópico nessa concentração, simultaneamente, reduziu a perda de sangue e a frequência das transfusões.³¹ Taksaudomet al. Utilizaram concentrações maiores no mesmo procedimento cardíaco, dissolvendo 1 g de AT em 100 mL de solução salina normal, não relatando, porém, diferença significativa no sangramento pós-operatório ou na frequência de transfusões de sangue entre os pacientes que receberam AT e aqueles que não o fizeram.³²

2.3. O USO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA

Para fins de revisão de literatura, foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicos Pubmed e Lilacs, do período que compreende o ano de 1950 até 10 de julho de 2019, conforme o fluxograma (figura 3). Foram utilizados os termos de busca “tranexamic acid and surgery” sendo encontrados 2.634 artigos. O refinamento da pesquisa foi feito, limitando-se os artigos pelos tipos de pesquisa ‘clinical trial, clinical study, comparative study e pragmatical clinical trial’, sendo relacionados 702 estudos. Realizou-se também a exclusão por triagem de títulos, excluindo-se estudos não comparativos ou não intervencionistas, ou que não estivessem abordando o tema relacionado a cirurgia plástica. Cinco estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 3) para avaliar a eficácia e a segurança do uso de ácido tranexâmico em cirurgia plástica. Entre os estudos, um deles se tratou de estudo de coorte prospectivo duplo cego não randomizado, um se tratou de estudo observacional prospectivo, um foi ensaio clínico não randomizado, e dois foram ensaios clínicos randomizados. Em 2 desses estudos, o AT foi administrado de maneira tópica, sendo nos demais realizado o uso intravenoso, e somente um deles foi ensaio randomizado. Baseado nos resultados desses 5 estudos, concluiu-se que, o AT tem importante papel na cirurgia plástica, no controle do sangramento, prevenção de hematomas e equimoses, não sendo identificadas complicações decorrentes de seu uso. Porém, são necessários mais estudos, em especial quanto ao uso transoperatório intraincisional, para identificar tipo de paciente, sítio cirúrgico e tipo de procedimento que poderiam ter um maior benefício com a aplicação tópica do AT em cirurgia plástica, oferecendo um maior suporte e permitindo um melhor planejamento do procedimento cirúrgico e manejo pós-operatório. Os detalhes desta revisão estão apresentados em forma de artigo científico (vide Artigo 2 intitulado “Uso transoperatório do ácido tranexâmico em cirurgia plástica reparadora: revisão baseada em evidência.”).

Figura 3 - Fluxograma referente à busca e seleção de estudos sobre o uso ácido tranexâmico em cirurgia plástica.



3.OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e segurança do uso tópico transoperatório intraincisional de AT em pacientes submetidas à cirurgia plástica reparadora na região da face.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Avaliar a eficácia do uso intraincisional transoperatório do AT em pacientes submetidos a cirurgia plástica reconstrutora na face, na redução de:

- Volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato dos pacientes submetidos a cirurgia plástica reparadora na região da face, através do uso da gravimetria..

3.2.2. Avaliar a eficácia do AT na prevenção de:

- Complicações locais: hemorragia transoperatória de difícil controle, hematoma pós-operatório, sufusões hemorrágicas pós-operatórias, isquemia de tecidos, necrose de tecidos, infecções de sítio cirúrgico, em pacientes submetidos a cirurgia plástica reparadora na região da face, através do uso da gravimetria e de exames clínicos e paraclínicos nos períodos transoperatório e pós-operatório.

- Complicações sistêmicas: efeitos tromboembólicos, infecções sistêmicas, e outras complicações que serão registradas, todos realizadas pelos exame clínicos seriados em pós-operatório.

3.2.3. Identificar o tipo de cirurgia plástica reconstrutora e a região da face submetida ao procedimento que eventualmente possa apresentar melhor reposta ao uso do AT.

3.2.4. Relatar eventos não previstos, adversos relacionados a cirurgia ou ao uso da medicação, como a necessidade de reintervenção cirúrgica e a necessidade de transfusão sanguínea.

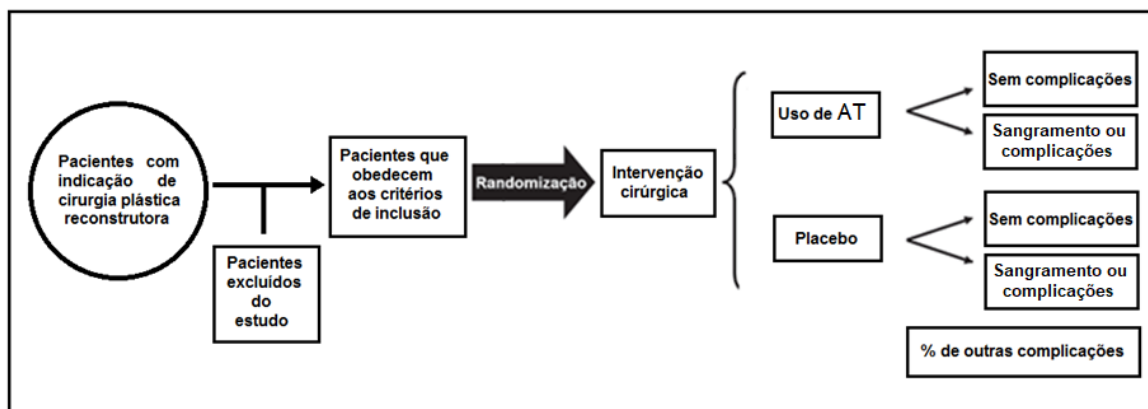
4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado por placebo no período entre junho de 2021 a março de 2022 (Figura 4). 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 ácido tranexâmico ou placebo.

Este projeto segue as diretrizes da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e foi levado à apreciação da GEP HU- EBSEH, Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande, no parecer 4.899.188. Todos os pacientes assinaram os termos de consentimento livre esclarecido (TCLE).

Figura 4 - Delineamento do Estudo



4.2. PARTICIPANTES

4.2.1. POPULAÇÃO ALVO

Pacientes portadores de lesão pele malignas ou benignas, ou tecidos profundos, submetidos a procedimentos cirúrgicos em centro cirúrgico, atendidos no Hospital Universitário Miguel Riet Correa Júnior, na cidade de Rio Grande (Rio Grande do Sul-RS-Brasil).

4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Participaram do estudo os pacientes maiores de 18 anos, com indicação de realizar procedimento cirúrgico reparador, devido lesão pele maligna, superficiais ou profundas, classificados pelo CID 10 C44.9, encaminhados para os ambulatorios de cirurgia plástica reparadora. Termo de consentimento informado foi obtido de todos os participantes antes da inclusão.

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

4.2.3. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Não houve dados disponíveis na literatura para o cálculo do tamanho da amostra. Foram incluídos todos os pacientes elegíveis no período de estudo (junho de 2022 a março de 2022).

4.3. INTERVENÇÃO E CONTROLE

4.3.1 INTERVENÇÃO

Os pacientes foram submetidos aos procedimentos no centro cirúrgico. O preparo da substância AT, a dose e concentração da mesma, foram baseados em estudos prévios sobre uso tópico da medicação em cirurgia ortopédica, obtendo uma solução a 3%.²⁹ Na prática o preparo foi feito através da diluição de 3 ampolas de AT (250mg/5ml) em 10 ml de SF 0,9%, obtendo-se 750mg da substância em 25 ml de solução. 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.

4.3.2 CONTROLE

O grupo controle correspondeu aos pacientes que foram submetidos ao uso de placebo. O preparo do placebo constituiu na distribuição exclusivamente de 25ml de SF 0,9, sem diluição de AT, em frasco transparente, com aspecto idêntico ao frasco com a medicação AT, sendo administrado da mesma forma: durante o ato operatório, no sítio cirúrgico, que foi irrigado com 10ml dessa solução, sendo o restante da solução utilizado em compressa que permaneceu no sítio cirúrgico por 2 a 3 minutos.

No ato operatório, o placebo foi entregue o frasco por outro participante do estudo, acadêmico da faculdade de medicina previamente treinado

4.4 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO OCULTA

A lista de randomização dos participantes foi gerada por programa online (www.random.org). A alocação oculta foi efetuada, utilizando os frascos idênticos e numerados sequencialmente, onde foram armazenadas as soluções de AT ou placebo. A randomização e confecção dos envelopes com número do paciente e tratamento indicado foi feita por um primeiro participante. O preparo e entrega da soluções (AT ou placebo) ao cirurgião durante o ato operatório por segundo participante. A aplicação do primeiro questionário foi feita terceiro participante. A aplicação do segundo questionário (desfechos) por quarto participante. A digitação dos dados por quinto participante. Todos estudantes previamente treinados. A análise dos dados foi feita por um sexto participante.

4.5. VARIÁVEIS

4.5.1. VARIÁVEIS DEPENDENTES

As variáveis dependentes foram o volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato e as complicações pós-operatórias que vieram a ocorrer no decorrer do estudo: a hemorragia transoperatória de difícil controle, hematoma pós-operatório, equimoses pós-operatórias, processos isquêmicos no sítio cirúrgico, necrose no sítio cirúrgico, infecções de ferida operatória, efeitos tromboembólicos (trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar). Outras intercorrências, como a necessidade de reintervenção cirúrgica ou e de transfusões sanguíneas também foram avaliadas. Essas complicações foram diagnosticadas pelos exames clínicos realizados no período transoperatório (complicações imediatas), ou no período pós-operatório (complicações recentes até 21 dias, ou complicações tardias após 21 dias).

- **Quantificação de perdas sanguíneas pós operatórias e hemorragia transoperatória de difícil controle:** o cálculo do volume sanguíneo de sangue está relacionado com uma percentagem em relação ao volume de sangue estimado do paciente (Estimated Blood Volume, EBV). O EBV é geralmente calculado por 70 ml/kg. Assim, para um paciente de 50 kg, o EBV é de $70 \times 50 = 3500$ ml.⁴⁰ O relatório da perda de sangue estimada é uma parte fundamental e necessária de qualquer registo de anestesia, e fichas operatórias, e são estimativas, não são rigidamente precisas, visto que dependem de uma combinação de fatores: volume de sangue aspirado do campo cirúrgico (a partir do qual o fluido de irrigação deve ser subtraído), a determinação da perda de sangue recolhida em compressas (conforme determinado através de pesagem por enfermeiros do bloco operatório).⁴¹ Para o estudo foi definido como critério de hemorragia intraoperatória de difícil controle o sangramento excessivo resistente a manobras cirúrgicas para o controle e hemostasia no momento do ato operatório, que dificulte a realização do procedimento, havendo uma perda volêmica de volume estimada durante o procedimento de ao menos 15% da volemia, situação em que geralmente ocorrem as primeiras alterações hemodinâmicas havendo taquicardia, classificada como anemia aguda classe I segundo a classificação de Baskett.⁴² Para a quantificação do volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato foi utilizada a gravimetria, ou seja, à medição através do peso, de sangue do material contaminado, como compressas e gazes, com posterior dedução do peso seco dos itens e do volume de fluído administrado (o volume de AT ou placebo). Os cálculos foram realizados individualmente para cada procedimento cirúrgico, utilizando-se balança analítica previamente calibrada. O peso em mg foi convertido diretamente para volume para a estimativa de perda sanguínea em ml, considerando-se a densidade média do sangue humano como aproximadamente 1,060 g/ml, segundo Shmukler (2004).⁴¹

- **Hematoma:** Os hematomas são lesões transitórias devido a grandes coleções de pigmentos sanguíneos no interstício, causando abaulamento e compressão de estruturas adjacentes. Requerem tratamento específico, como a drenagem, para evitar complicações compressivas e infecções.⁴³

- **Equimose:** A equimose é uma lesão transitória decorrente da presença do pigmento sanguíneo, na qual pequenas porções de hemácias infiltram no interstício. Pode ocorrer quando o tempo de compressão após a remoção do catéter é curto, quando é realizado garroteamento de áreas anteriormente puncionadas e cuja cicatrização não foi consolidada ou devido à transfixação de vasos de pequenos calibres.⁴³

- **Isquemia:** na monitoração clínica periódica da ferida operatória, especialmente quando realizadas reconstruções com uso de retalhos ou enxertos, as decisões sobre sua viabilidade podem ser baseadas em observações clínicas simples, como coloração, retorno capilar e temperatura. Um retalho pálido e frio por exemplo geralmente indica processo isquêmico por trombose arterial, enquanto um retalho congestionado geralmente indica obstrução venosa.⁴⁴

- **Necrose:** foi feito o diagnóstico pelo exame clínico pós-operatório, caracterizando-se por pele escurecida pálida e fria, provocando perda da reconstrução, seja por fechamentos primários, enxertos ou retalhos. A necrose pode ter origem em dano celular causado por fator hemorrágico (infarto arterial ou infartamento venoso), mas também por microorganismos, agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas, substâncias cáusticas), e/ou reações imunológicas.⁴⁵

- **Infecção de ferida operatória:** o diagnóstico de infecção, superficial ou profunda, foi feito pela avaliação clínica pós-operatória. Os sinais compreendem as alterações que ocorrem nos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico, envolvendo pele e/ou tecido subcutâneo, apresentando pelo menos um dos seguintes critérios: ^{46,47}

- drenagem purulenta da incisão superficial ou abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo tecidos profundos, detectado durante exame clínico, anatomopatológico ou de imagem.

- dor, aumento da sensibilidade, edema ou tumefação local, podendo haver hiperemia ou calor em tecidos.

- deiscência espontânea profunda de cicatriz;

- febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) na presença de alterações na ferida operatória.

- cultura positiva de secreção ou tecido da incisão superficial, obtido assepticamente, quando em caso de suspeita.

- **Efeitos tromboembólicos:** trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo

pulmonar (TEP): o diagnóstico clínico em caso de suspeita foi de acordo com as diretrizes e algoritmos da ESC (European Society of Cardiology) e escores de Wells para TVP ou TEP.^{48,49}

4.5.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- **Alocação do grupo:** uso transoperatório tópico intraincisional de AT ou placebo.

- **Variáveis sóciodemográficas:** constarão no estudo as variáveis sociodemográficas para determinar as características da população em estudo.

1. Idade do paciente.

2. Sexo.

3. Estado civil: classificado como solteiro, com companheiro, separado/divorciado e viúvo.

4. Cor da pele: classificada de acordo com a cor da pele informada pelo paciente e seguindo a classificação do IBGE: branco, preto, pardo, amarelo e indígena.

- **Características da lesão ou doença:**

1. Diagnóstico clínico da lesão: realizado mediante anamnese do paciente e exame físico da lesão, por dois cirurgiões independentes. Havendo discordância o diagnóstico final foi discutido até atingir-se consenso.

2. Diagnóstico histopatológico da lesão: foi realizado mediante o estudo histopatológico do material retirado durante o ato cirúrgico.

3. Topografia da lesão na face: definida como: lesão em escalpo, frontal, periorbital, nasal, malar, labial superior, labial inferior, mento, submentoniana/cervical, auricular, pré-auricular e retroauricular. Também foram notificados pacientes com lesões em outras áreas do corpo, como região cervical, tronco, membros superiores, membros inferiores, mãos, pés ou genital, para efeito de armazenamento de dados, porém não participaram do estudo.

4. Tamanho da lesão: inicialmente classificada como medida contínua em milímetros a partir de suas duas dimensões (largura e comprimento).

5. Presença de doença neoplásica sistêmica, definida pelo médico a partir dos exames clínicos e paraclínicos.

6. Presença da lesão de pele ao nascimento, definida pelo paciente como sim ou não.

- **Classificação do tratamento**

1. Tipo de tratamento cirúrgico:

a) Ressecção com fechamento primário;

b) Confecção de enxerto;

c) Confecção de retalho local;

d) Uso de expansores de tecido;

2. Número de procedimentos cirúrgicos necessários: quando necessário realizar mais do que somente uma intervenção cirúrgica no mesmo paciente.

4.6. INSTRUMENTOS

Para avaliação das complicações foram utilizados o exame físico seriado e a anamnese. Foi realizada aplicação de questionários específicos (apêndice - 1º e 2º questionários), elaborados para o estudo, para notificar as complicações e determinar características específicas do paciente. O primeiro questionário foi aplicado 1 semana antes do procedimento em ambulatório, e complementado no dia do procedimento logo após seu término, por um dos alunos avaliadores previamente treinados. O segundo questionário foi aplicado e preenchido com dados inicialmente no pós-operatório imediato, por outro aluno avaliador, havendo complementação dos dados do questionário de acordo com as avaliações no pós-operatório nos dias subsequentes até o sétimo dia pós-operatório, com revisão aos 21 e 28 dias após o procedimento nos ambulatórios de cirurgia.

4.7. LOGÍSTICA

Foi realizado estudo basal com coleta de dados. O questionário foi aplicado por diferentes estudantes universitários participantes da pesquisa e previamente treinados, antes do procedimento cirúrgico (primeira parte) e nas avaliações pós-operatórias (segunda parte). Entre as consultas foi realizado contato telefônico com a finalidade de diminuir perdas.

A indicação do procedimento cirúrgico foi realizada por dois cirurgiões. Para diagnóstico das lesões dos pacientes submetidos aos procedimentos, foram utilizados o exame durante o procedimento cirúrgico e a avaliação com estudo histopatológico. Para a evolução e diagnóstico de complicações pós-operatórias foi feito o exame físico.

Semanalmente foram atendidos 4 pacientes com indicação de procedimento cirúrgico reparador. Os pacientes realizaram o procedimento 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 ato operatório, o cirurgião não teve conhecimento sobre se estará de fato aplicando a medicação AT, ou placebo: como as soluções preparadas no frasco eram incolores e as quantidades eram as mesmas, se pareceram idênticas, não sendo possível perceber a diferença entre as mesmas.

Para o seguimento do paciente e avaliação das complicações foi utilizado o exame físico seriado, com início no pós-operatório imediato, havendo avaliações no primeiro pós-operatório, e dias subsequentes até o sétimo dia pós-operatório, com registro das evoluções em questionário específico desenvolvido para a pesquisa (apêndice). Após 21 e 30 dias, foram realizadas novamente as avaliações dos pacientes no seguimento pós-operatório realizado nos ambulatórios. Características da ferida operatória e possíveis complicações foram descritas no questionário desenvolvido para o estudo (parte II).

5. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

5.1. PROCESSAMENTO

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.

5.2 ANÁLISE DE DADOS

Após a digitação dos dados o banco foi traduzido para o programa de estatística (Stata 13.1). Inicialmente foi feita 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 de placebo. Para os dados contínuos, foi utilizado o teste t de student para a comparação entre os dois grupos. Em todas as análises foi utilizado um valor de p menor que 0,05 de um teste bicaudal.

6. REFERÊNCIAS

- 1.Mccormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis.*Drugs*. 2012;72(5):585–617.
- 2.Evaniew N, Bhandari M. Cochrane in CORR: Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding (review). *ClinOrthopRelat Res*. 2017;475:21–26. 9.
- 3.Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures.*AnnPharmacother*. 2012;46:97–107.
- 4.Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery.*Drugs*2002;62:2193–2211.
- 5.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.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.*AnesthAnalg*. 2016;122(4):986–95.
- 7.Moskal JT, Capps SG.Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016:1–10.
- 8.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 MusculoskeletDisord*. 2016;17:81.
- 9.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.
- 10.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 International* 2016;26:36-42.
- 11.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. Epub 2016/05/18.
- 12.Rohrich RJ, Cho MJ. The Role of Tranexamic Acid in Plastic Surgery: Review and Technical Considerations. *Plast.Reconstr. Surg*. 2018. 141: 507.
- 13.American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198–208.
- 14.Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: A

systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii–iv, ix–x, 1–210.

15. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:1512–1515;

16. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg*. 2013;100:1271–1279.

17. Santos ATC, Splettstosser JC, Warpichowski P, Gardzinski MMP. Antifibrinolíticos e Cirurgia Cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57:5:549-64.

18. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol*. 1991;38:113–119. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: A clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47:339–350.

19. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: A case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care* 2007;11:R117.

20. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012. 344,3054.

21. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013;16:11725.

22. 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.

23. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1005–15.

24. Nouraei SM. What Are the Optimal Dose of Administration and Time of Drainage for Topical Tranexamic Acid in Patients Undergoing Cardiac Surgery? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec;50(6):477-478.

25. 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;21:987–993.

26. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:25.

27. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:1512–1515.

28. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD010562.
29. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces post operative blood loss in total knee arthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503–2513.
30. Yue 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;29:2452–2456.
31. Nouraei M, Baradari AG, Ghafari R, Habibi MR, Zeydi AE, Sharifi N. Decreasing blood loss and the need for transfusion after CABG surgery: a double-blind randomized clinical trial of topical tranexamic acid. *Turk J Med Sci*. 2013;43:273–8.
32. Taksaudom N, Siwachat S, Tantraworasin A. Additional effects of topical tranexamic acid in on-pump cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25:24–30
33. Cansanção AL, Condé A, David JA, Cansanção B, Vidigal RA. Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Liposuction. *Plast and Reconstr Surg*. 2018;\;141:1132–5.
34. Arantes GC, Pereira RMR, de Melo DB, Alonso N, Duarte MDCMB. Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 May;45(5):642-648.
35. Domínguez A, Alsina E, Landín L, García-Miguel JF, Casado C, Gilsanz F. Transfusion requirements in burn patients undergoing primary wound excision: effect of tranexamic acid. *Minerva Anestesiol*. 2017 Apr;83(4):353-360.
36. Daniel R, Butz M, Peter D, Geldner M. The Use of Tranexamic Acid in Rhytidectomy Patients. 2016 May; 4(5): e716.
37. Ausen K, Fossmark R, Spigset O, Pley H. Randomized clinical trial of topical tranexamic acid after reduction mammoplasty. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1348-53
38. Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zöller JE, Kreppel M. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Jun;46(6):932-936.
39. Mehdizadeh M, Ghassemi A, Khakzad M, Mir M, Nekooresh L, Moghadamnia 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 Feb;42(1):24 *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6-252.
40. 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.

41. Mooney JF, Barfield WR. Validity of Estimates of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery. *Spine Deform*. 2013 Jan;1(1):21-24. doi: 10.1016/j.jspd.2012.10.005. Epub 2013 Jan 3.
42. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 May;74(5):1363-6. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b82f5.
43. Arreguy-Sena C, Azualy DR, Abulafia-Azulay A, Azulay RD. *Semiologia Dermatológica*. 5a ed. revisada e atualizada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 1014 p.
44. Rosenberg JJ, Fornage BD, Chevray PM – Monitoring buried free flaps: limitations of the implantable Doppler and use of color duplex sonography as a confirmatory test. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:1091-13.
45. Abbas AK, Janewa Y, JR. Immunology: Improving on Nature in the Twenty-First Century. *Cell* 2000; 100: 129-138.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: 2013.
47. Sandra I. Berríos T; Craig A. Dale W, Bratzler DO et AL. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection (2017). Centers for Disease Control and Prevention, 2017.
48. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;320(15):1583–1594. doi:10.1001/jama.2018.14346
49. ESC GUIDELINES. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014 Doi:10.1093/euroheartj/ehu283.

APÊNDICE: QUESTIONÁRIOS

Parte 1: 1º QUESTIONÁRIO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DE PELE NA REGIÃO DA FACE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Dados de identificação

Número do paciente:	pacien_ _
Entrevistador responsável:	entrev_
Data da entrevista:	daten_ _ _ _ _
Nome do paciente:	
Endereço:	
Bairro:	
Telefone para contato:	

Dados sócio-demográficos

1. Idade (anos completos): _ _	idade_ _
2. Cor: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Pardo (5) Indígena	cor_ _
3. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino	sexo_ _
4. O(a) Sr.(a) é solteiro, casado, viúvo ou separado? (1) Solteiro(a) (2) Casado(a)/ ou com companheira(o) (3) Separado(a) /divorciado(a) (4) Viúvo(a)	estciv_ _
5. O sr(a) fuma? (Critério para exclusão do estudo) (1) Sim (2) Não	fuma_ _
6. Peso e altura: (Critério de exclusão se IMC>35) Peso__Altura__ IMC__ (1)<35; (2)>=35	imc_ _
7. As seguintes questões são critérios para exclusão do estudo: a) Qual a Classificação de ASA? (ver questionário anexo) (1) ASA<3; (2) ASA ≥3. b) Utiliza medicação anticoagulante? Questionar: AAS, anti-inflamatórios, Clopidogrel, Varfarina, Marevan®, Marcoumar®, fitoteráicos (ginseng, arnica, capsulas de alho, vitamina E, vinho tinto). Outras medicações em uso _____(anotar); c) Apresenta história de sangramento? (Questionar procedimentos prévios incluindo procedimentos dentários). (1) Sim; (2) Não d) Apresenta história de uso da substância ácido tranexâmico ou história de reação adversa? (1) Sim; (2) Não e) Apresenta história de trombose venosa profunda? (questionar sobre internações e doenças prévias) (1) Sim; (2) Não	

Consulta e diagnósticos

8.Qual o tamanho da lesão em centímetros e milímetros? largura __ __ , __ comprimento __ __ , __	tamlag __ , __ tamcom __ , __
9. Apresentava a lesão ao nascimento? (1) Sim (2) Não	nas __
10.Qual o tipo de lesão? (1) Neoplasia maligna (2)Neoplasia benigna (3) Sequela de queimadura (4) Sequela de trauma (5) Alteração congênita	tipo __
11.Existe presença de neoplasia maligna? Caso sim, responder as questões seguintes. (1) Sim (2) Não	neo __
12.Qual o diagnóstico clínico da neoplasia? (1) Carcinoma espinocelular (2) Carcinoma basocelular 3) Melanoma (4) Outro _____ (escrever)	neotip __
13.Há neoplasia sistêmica? (1)Sim (2) Não	neosist __
14.Qual a localização da lesão? (1)Cabeça/Face (2) Tronco (3) Membro superior (4)Membro inferior (5) Mão (6) Pés (7) Cervical (8) Inguinocrural (9) Genital (10) Outra. Qual? _____ Caso a resposta seja (1) cabeça, realizar a questão seguinte (12).	local __
15.Localização da lesão na cabeça ou pescoço: (1)Escalpo (2)Frontal (3)Periorbital (4)Nasal (5)Malar (6)Lábial superior (7)Lábial inferior (8)Mento (9)Submentoniana/cervical (10)Auricular (11)Pré-auricular (12)Retroauricular	local2 __ __

Conduta

16.Realizou uso transoperatório de ácido tranexâmico? (1)Sim (2) Não	at __
17.Qual o tipo de tratamento cirúrgico programado/realizado? (1) Fechamento primário (2) Enxerto (3) Retalho (4) Expansor tecidual Outro Qual? _____ (por extenso)	tto __
18.Houve tratamento sistêmico associado? (quimioterapia, radioterapia adjuvante ou neoadjuvante) (1) Sim (2) Não (0)NSA Qual ? _____	trats __

Parte 2: 2º QUESTIONÁRIO – AVALIAÇÃO APÓS PROCEDIMENTO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRACISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DE PELE NA REGIÃO DA FACE: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Seguimento – CONSULTA DE AVALIAÇÃO EM PÓS-OPERATÓRIO

Dados de identificação

Número do paciente:	pacienb_ _
Entrevistador responsável:	entrevb_ _
Data da entrevista:	datenb_ _ _ _ _
Nome do paciente:	
Endereço:	
Bairro:	
Telefone para contato:	

1.Quanto a sua satisfação com o resultado, como o(a) Sr(a) avaliaria de 1 a 10? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	satisf _ _
2.Houve hemorragia transoperatória de difícil controle? (1)Sim (2) Não	hem__
2. Qual o sangramento transoperatório estimado em ml? Anotar _ _ _ _ _	san_ _ _ _ _
3.Houve hematoma? (1)Sim (2) Não	hemat__
3.Houve equimose? (1)Sim (2) Não	equim__
4 Houve sofrimento isquêmico? (1)Sim (2) Não	isquem__
5.Houve necrose? (1)Sim (2) Não	ne__

6. Houve infecção de ferida operatória? (1)Sim (2) Não	infec ____
7. Houve trombose venosa profunda? (1)Sim (2) Não	tv ____
8. Houve tromboembolismo pulmonar? (1)Sim (2) Não	tep ____
9. Houve necessidade de reintervenção? (1)Sim (2) Não	reint ____
10. Sintomas (efeitos colaterais) (queixa): (1)Sim (2) Não Qual?(escrever se houver)_____	sint ____

Parte 3: Classificação de ASA

ASA 1 – Ausência de alterações orgânicas, fisiológicas, bioquímicas ou psiquiátricas. Paciente saudável.

- Exemplos em adulto: saudável, não tabagista, que não faz uso ou que consome pouca bebida alcoólica.

ASA 2 – Alterações sistêmicas que podem ou não estarem relacionadas com a necessidade de intervenção cirúrgica. Doenças sem limitações funcionais substantivas.

- Exemplos em adulto: tabagista, alcoolista social, gestante, obesos (IMC entre 30 e 40), DM

ASA 3 – Doenças sistêmicas graves, relacionadas ou não com a necessidade de intervenção cirúrgica.

- Exemplos em adulto: Uma ou mais doenças moderadas a severas. DM mal controlada, obesidade mórbida (IMC >40), hepatite ativa, dependência ou abuso de álcool, marcapasso implantado.

ASA 4 – Doenças ou condições clínicas com risco de vida, com ou sem a intervenção cirúrgica.

- Exemplos em adulto: IAM recente (<3 meses), isquemia cardíaca em curso, choque, sepse.

ASA 4 – Doenças ou condições clínicas com risco de vida, com ou sem a intervenção cirúrgica.

- Exemplos em adulto: IAM recente (<3 meses), isquemia cardíaca em curso, choque, sepse.

ASA 5 – Pacientes moribundos, indicação cirúrgica de último recurso.

- Exemplos em adulto: ruptura de aneurisma abdominal/torácico, hemorragia intracraniana com efeito de massa.

ASA 6 – Morte cerebral declarada, doador de órgãos.

Fonte: ASA Physical Status Classification System-<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

ARTIGO 1: USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA EM TUMORES FACIAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Universidade Federal do Rio Grande/FURG/Faculdade de Medicina

Rua General Osório s/n, Centro

Rio Grande, RS, Brasil

CEP 96200-400

Autor correspondente:

Victor Felipe dos Santos Tejada

Rua Santos Dumont, 172, sala 405, Cond. Santa Casa Doctors, Centro, Pelotas, RS, Brasil

Fone: (53) 981580522 (53) 32277695

E-mail: victorfelipetejada@gmail.com

Baseado na dissertação de doutorado em Ciências da Saúde: “AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA REPARADORA EM TUMORES FACIAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

O artigo será submetido à revista ‘Journal of the American Medical Association’ - Surgical , ISSN 0098-7484 (Print) ISSN 1538-3598 (Online).

RESUMO

Introdução: O ácido tranexâmico (AT) ganhou reconhecimento em diversas especialidades cirúrgicas na prevenção sangramentos e complicações associadas, porém seu uso na cirurgia plástica reconstrutora ainda é limitado. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso transoperatório tópico intraincisional do AT na cirurgia plástica reparadora oncológica na região da cabeça (face e escalpo). **Metodologia:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos em um hospital de ensino no período entre junho de 2021 a março de 2022. Foram incluídos no ensaio pacientes maiores de 18 anos, com indicação de procedimento cirúrgico reparador, devido neoplasias malignas de pele na região da cabeça, classificados pelo CID 10 C 44.9. Foram excluídos do estudo pacientes com pontuação maior ou igual a 3 pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), com índice de massa corporal superior a 35 kg/m², bem como pacientes utilizando medicações anticoagulantes ou inibidores plaquetários, pacientes com história de doença tromboembólica e pacientes com história de efeito colateral ou alergia decorrente do uso de AT. Os participantes foram randomizados em grupo de intervenção (3% AT) e grupo de controle (placebo). Os seguintes desfechos foram avaliados: 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, como a necessidade de transfusão de sangue e/ou hemoderivados ou de reintervenção cirúrgica). 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 de placebo. Para os dados contínuos, foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre os grupos. **Resultados:** Foram incluídos neste ensaio 54 pacientes, sendo 26 no grupo de AT e 28 no grupo de placebo. O sangramento médio no pós-operatório imediato no grupo AT foi de 11,42 ml (DP 6,40, mínimo 8,83, máx. 14,01), e no grupo placebo foi de 17,6 ml (DP 6,22, mínimo 15,19, máx. 20,01), representando uma diminuição na média de 6,18 ml nas perdas sanguíneas (35,11%) no grupo AT ($p=0,001$). 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% no risco de equimose (RR = 0,046; IC de 95%: 0,007-0,323). Apenas dois pacientes no grupo placebo apresentaram processo de isquemia em retalhos, e houve um caso no grupo placebo de necrose tecidual com necessidade de reintervenção cirúrgica em tumor nasal. Não houve infecção de ferida operatória, fenômenos tromboembólicos, ou demais eventuais eventos adversos relacionado com AT. **Conclusão:** O uso intraincisional do AT foi efetivo na redução do sangramento transoperatório e pós-operatório imediato, com importante diminuição em complicações como equimoses e, não sendo evidenciados sofrimento isquêmico de retalhos, complicações sistêmicas tromboembólicas ou outros eventos adversos.

Palavras-chave: cirurgia plástica, procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, ácido tranexâmico

ABSTRACT

Introduction: Tranexamic acid (TA) has gained recognition in several surgical specialties in preventing bleeding and associated complications, but its use in reconstructive plastic surgery is still limited. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of intraoperative topical intraoperative use of TA in oncologic reconstructive plastic surgery in the head region (face and scalp). **Methodology:** A randomized, double-blind, parallel-group clinical trial was carried out in a teaching hospital from June 2021 to March 2022. Patients over 18 years of age, with an indication for a reconstructive surgical procedure, were included in the trial. malignant skin neoplasms in the head region, classified by ICD 10 C 44.9. Were excluded patients with a score greater than or equal to 3 by the American Society of Anesthesiology (ASA) classification, with a body mass index greater than 35 kg/m², as well as patients using anticoagulant medications or platelet inhibitors, patients with a history of thromboembolic disease and patients with a history of side effect or allergy resulting from the use of AT. Participants were randomized into an intervention group (3% AT) and a control group (placebo). The following outcomes were evaluated: volume of blood loss in the immediate postoperative period, intraoperative hemorrhage difficult to control, hematoma, ecchymosis, ischemia, tissue necrosis, surgical wound infection, thromboembolic effects and other complications, such as the need for blood transfusion and/or blood products or surgical reintervention). The chi-square test (or Fisher's test) was used to compare the dichotomous data between the intervention group and the placebo group. For continuous data, Student's t test was used to compare groups. **Results:** 54 patients were included in this trial, 26 in the AT group and 28 in the placebo group. The mean bleeding in the immediate postoperative period in the AT group was 11.42 ml (SD 6.40, minimum 8.83, max. 14.01), and in the placebo group it was 17.6 ml (SD 6.22, minimum 15.19, max 20.01), representing a mean decrease of 6.18 ml in blood loss (35.11%) in the AT group ($p=0.001$). AT significantly reduced the risk of ecchymosis (AT group: 1/26, 3.9%; vs. placebo group: 23/28, 82.1%; $p = 0.000$), representing a relative reduction of 95.4% in the risk of ecchymosis (RR = 0.046; 95% CI: 0.007-0.323). Only two patients in the placebo group had a process of ischemia in flaps, and there was one case in the placebo group of tissue necrosis requiring surgical reintervention in a nasal tumor. There were no surgical wound infections, thromboembolic phenomena, or other possible adverse events related to AT. **Conclusion:** The intraoperative use of TA was effective in reducing intraoperative and immediate postoperative bleeding, with a significant decrease in complications such as ecchymosis and, with no evidence of ischemic suffering of flaps, thromboembolic systemic complications or other adverse events.

Keywords: plastic surgery, reconstructive plastic surgery, tranexamic acid

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 O AT tornou-se recentemente um importante assunto de discussão, havendo grande quantidade de ensaios randomizados controlados^{2,3} e estudos de metanálises^{4,5}, que evidenciam redução na perda de sangue, eventos hemorrágicos e subsequentes transfusões de hemoderivados, especialmente nas áreas da cirurgia cardíaca e ortopédica.⁶ Atualmente, mais pesquisas em diversas áreas cirúrgicas se concentram na administração intraincisional transoperatória do AT, em detrimento na administração intravascular, com o intuito de obter melhores resultados e menos efeitos adversos.^{7,8} Segundo metanálise, a aplicação transoperatória intraincisional 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 microvascular.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 intraincisional na cirurgia reparadora na região da cabeça (face e escalpo). O AT intraincisional 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 endovenoso.^{9,10} Mais estudos são necessários sobre a aplicação tópica do AT em cirurgia plástica reconstrutora da face, com o intuito de oferecer um maior suporte e permitir um melhor planejamento do procedimento cirúrgico com melhores resultados funcionais e estéticos.

Materiais e métodos

Delineamento e local do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado por placebo (Figura 1) no Hospital Universitário Miguel Riet Correa Júnior, na cidade de Rio Grande (Rio Grande do Sul-RS-Brasil) no período entre junho de 2021 e março de 2022. Este projeto segue as diretrizes da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e foi levado à apreciação da GEP HU- EBSE RH, Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio

Grande, no parecer 4.899.188. Todos os pacientes assinaram os termos de consentimento livre esclarecido (TCLE).

Critérios de inclusão e exclusão

Participaram do estudo pacientes adultos (18 anos de idade ou mais) portadores de lesão maligna pele e/ou tecidos profundo, malignas, na região da cabeça (face ou escalpo), classificados pelo CID 10 44.9.

Foram excluídos do estudo pacientes com índice de massa corporal superior a 35 kg/m²; pacientes tabagistas; pacientes com pontuação maior ou igual a 3 pela classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA); pacientes utilizando medicações anticoagulantes ou inibidores plaquetários; pacientes com história de doença tromboembólicas e/ou discrasias sanguíneas; pacientes 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 de controle. O primeiro grupo correspondeu aos pacientes submetidos a aplicação transoperatória intraincisional de solução de AT. O preparo e a concentração do fármaco AT foi baseado em estudos prévios sobre uso tópico da medicação em cirurgia ortopédica, obtendo uma solução a 3%²¹, sendo na prática realizado através da diluição de 3 ampolas de AT 250mg/5ml em 10ml de SF 0,9%, obtendo-se 750mg da substância em 25ml de solução. 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 diluição de AT, em frasco transparente, sendo administrado da mesma forma durante o ato operatório.

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 a quantificação do volume de perda sanguínea no pós-operatório imediato. Para tanto, foi utilizada a gravimetria, ou seja, à medição através do peso, de sangue do material utilizado, como compressas e gazes, com posterior dedução do peso seco dos itens e

do volume de fluído administrado (AT ou placebo). Os cálculos foram realizados individualmente para cada procedimento cirúrgico, utilizando-se balança analítica previamente calibrada. O peso em mg foi convertido diretamente para volume para a estimativa de perda sanguínea em ml, considerando-se a densidade média do sangue humano como aproximadamente 1,060 g/ml, segundo Shmukler (2004).⁴¹

Os desfechos secundários foram as possíveis complicações: 1) hemorragia transoperatória de difícil controle: o sangramento excessivo resistente a manobras cirúrgicas para o controle e hemostasia no momento do ato operatório, que dificulte a realização do procedimento, havendo uma perda volêmica de volume estimada durante o procedimento de ao menos 15% da volemia)^{12,13}; 2) hematoma pós-operatório: lesões transitórias devido a grandes coleções de pigmentos sanguíneos no interstício, a ponto de causar abaulamento local e compressão de estruturas adjacentes)¹⁴; 3) equimoses pós-operatórias: lesão transitória com coloração violácea decorrente da presença do pigmento sanguíneo, na qual pequenas porções de hemácias infiltram no interstício¹⁵; 4) processos isquêmicos no sítio cirúrgico: diagnósticos pela observação clínica da coloração, retorno capilar, edema e temperatura de retalhos e enxertos)¹⁶; 5) necrose no sítio cirúrgico: diagnóstico realizado pelo exame clínico pós-operatório, caracterizando-se por pele escurecida pálida e fria, provocando perda da reconstrução, seja por fechamentos primários, enxertos ou retalhos)¹⁶; 6) infecções de ferida operatória: diagnóstico pela avaliação clínica de sinais, que compreendem as alterações que ocorrem nos primeiros 30 dias após o procedimento cirúrgico envolvendo pele e/ou tecido subcutâneo que apresentam ao menos um dos critério de drenagem purulenta da incisão, dor, aumento da sensibilidade, edema ou tumefação, hiperemia ou calor em tecidos, deiscência espontânea profunda de cicatriz; febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) na presença de alterações na ferida operatória ou cultura positiva de secreção ou tecido da incisão superficial, obtido assepticamente)^{17,18}; 7) efeitos tromboembólicos: trombose venosa profunda (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), com diagnóstico clínico realizado de acordo com as diretrizes e algoritmos da ESC (European Society of Cardiology) e escores de Wells para TVP ou TEP.^{19,20}

As variáveis independentes foram: 1) alocação do grupo: uso transoperatório tópico intraincisional 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 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 e em caso de discordância havendo discussão até atingir-se consenso); 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, mentual, submentoniana/cervical, auricular, pré-auricular e retroauricular), sendo também notificados pacientes com lesões em outras áreas do corpo (tronco, membros superiores e inferiores, mãos, pés ou genital, para efeito de armazenamento de dados; tamanho da lesão (classificada como medida contínua em milímetros a partir de suas duas dimensões de largura e comprimento); presença de doença neoplásica sistêmica (definida pelo médico a partir do exame clínico e paraclínicos); presença da lesão de pele ao nascimento (definida pelo paciente como sim ou não); classificação do tratamento cirúrgico (ressecção com fechamento primário; confecção de enxerto; retalho local; uso de expansores de tecido); número de procedimentos cirúrgicos necessários.

Logística

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 se pareciam idênticas.

Para avaliação dos desfechos foi utilizado o exame físico seriado e anamnese, 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 inicialmente no pós-operatório imediato, havendo complementação dos dados do questionário de acordo com as avaliações no pós-operatório nos dias subsequentes até o 7º dia, com revisão aos 21 e 28 dias. Os questionários foram aplicados por acadêmicos diferentes em cada etapa, previamente treinados.

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 de placebo. Para os dados contínuos, foi utilizado o teste t de Student para a comparação entre os dois grupos. Em todas as análises foi utilizado um valor de p menor que 0,05 de um teste bicaudal.

Resultados

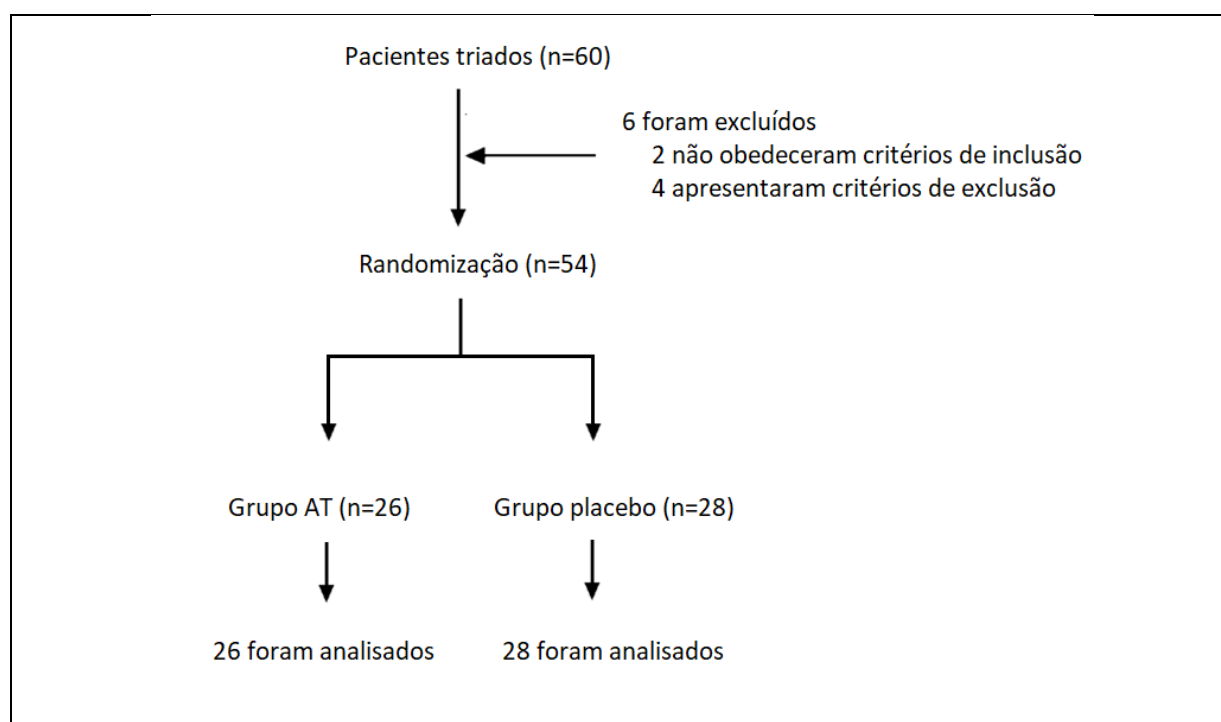
Foram incluídos neste ensaio 54 pacientes, 26 no grupo submetido ao tratamento transoperatório intraincisional com ácido tranexâmico (Grupo AT), e 28 pacientes no grupo placebo (figura 1). Todos os pacientes foram portadores de neoplasias malignas de pele, sendo todas localizadas na região da cabeça (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 à localização das neoplasias malignas na região da cabeça (face ou escalpo) entre os grupos intervenção e placebo (tabela 1).

Quanto ao tipo de procedimento cirúrgico reparador na região da cabeça, 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 11,42 ml (DP 6,40, mínimo 8,83 e máximo 14,01), e no grupo placebo foi de 17,6 ml (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).

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



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%) desse grupo, e em apenas um paciente (3,8%) do grupo AT (tabela 2), demonstrando que o uso intraincisional transoperatório de AT é fator de proteção para a ocorrência dessa complicação (risco relativo RR= 0,046, IC 95%: 0,007-0,323).

Apenas dois pacientes pertencentes ao no grupo placebo apresentaram processo de isquemia em retalhos realizados nos procedimentos cirúrgicos reparadores, havendo em um deles necessidade de reintervenção cirúrgica devido necrose de retalho em reconstrução nasal. Não houve nenhum caso de infecção de ferida operatória em ambos os grupos (tabela 2). Não foram evidenciados em ambos os grupos fenômenos tromboembólicos, como trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar, ou qualquer outro evento adverso provocado pelo uso intraincisional da medicação AT (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.

Tabela 1. Dados basais dos pacientes submetidos a cirurgia plástica reparadora em Hospital Universitário no Sul do Brasil, Rio Grande, 2022. (n=54)

Dados	Grupo AT (n = 26)	Grupo placebo (n=28)	p
Idade (anos, média $\pm$ DP)	60,65 $\pm$ 15,65	63,82 $\pm$ 14,27	0,44
Cor da pele (n/%)			1.0
Parda	0 / 0	2 / 7,1	
Branca	26 / 100	26 / 92,9	
Sexo (n/%)			0.3
Feminino	18 / 69,2	16 / 57,1	
Masculino	8 / 30,8	12 / 42,9	
Tamanho da lesão (cm, média $\pm$ DP)	1,73 $\pm$ 0,75	1,72 $\pm$ 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

Tabela 2. Desfechos nos grupos submetidos a AT e placebo, em cirurgia plástica reparadora, Rio Grande, 2022. (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

Discussão

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado realizado para avaliar eficácia e segurança do uso transoperatório intraincisional do AT na cirurgia plástica reconstrutora na região da face e escalpo para lesões oncológicas. Evidenciou-se a redução do sangramento médio transoperatório e pós-operatório imediato, com uma diminuição na média de 6,18 ml nas perdas sanguíneas (35,11%) em pacientes submetidos ao uso intraincisional transoperatório de ácido tranexâmico ($p=0,001$). 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 intraoperatório e pós-operatório imediato do que por exemplo as medidas do hematócrito: segundo o relatado na literatura, a avaliação de hemoglobina ou hematócrito (índices hematimétricos) pode ser errônea. Em pacientes com hemorragia aguda, nas 36 a 48 horas pode inclusive ocorrer hipotensão postural pela perda de volume, mas os níveis de Hb e Ht ainda são normais. A hemodiluição realizada durante o procedimento cirúrgico ou eventualmente no pós-operatório também pode causar diminuição maior dos níveis

hematimétricos, nas 36 a 48 horas seguintes, e quando também a maior parte do volume de sangue total é reparada pelo movimento do fluido a partir do espaço extravascular para o espaço intravascular.^{11,22}

Foi observada uma redução relativa de 95,4% no risco de equimose ($RR = 0,046$; IC de 95% %: 0,007-0,323) em pacientes submetidos ao uso intraincisional transoperatório de AT, demonstrando a importância nessa forma de administração para a profilaxia dessa complicação. A ausência 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. Não houve outras complicações no grupo submetido a aplicação tópica intraincisional do AT, tais como processos isquêmicos, necrose, infecções de ferida operatória, demonstrando que o AT 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, não havendo nenhum caso de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar, ou qualquer outro efeito colateral relatado, o que corrobora com achados de que o uso tópico da medicação pode diminuir ou anular esse risco.²³

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 intraincisional, sendo que nos demais estudos foi realizado uso endovenoso. Todos esses estudos, em diferentes tipos de procedimento cirúrgico 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. ^{24,25,26,27,28}

No que se refere à avaliação do próprio paciente quanto ao grau de satisfação diante ao resultado de seu tratamento, não houve diferenças significantes entre os dois grupos (AT e placebo). 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 esses bons resultados.²⁹

Com relação às implicações do estudo, temos o maior conhecimento a respeito do tema, podendo modificar conduta e manejo do paciente submetido à cirurgia plástica reconstrutora.. Isso poderá levar não somente a diminuição de risco cirúrgico para o paciente, mas também à

diminuição de custos hospitalares e ao SUS, em associação ao fato de uso tópico do AT ter também um custo diminuído se comparado ao uso endovenoso pela necessidade de dose menor, sendo dessa forma mais efetivo.¹⁴

Conclusão

Concluiu-se que o uso transoperatório intraincisional do ácido tranexâmico em cirurgias plásticas reparadoras oncológicas na região da cabeça (face e escalpo) diminuiu o sangramento no 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 trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, entre outras. Novos estudos com maior tamanho de amostra são necessários para análises em subgrupos para explorar a influência do tipo de paciente, do sítio cirúrgico e do tipo de procedimentos e a influência do tratamento nos resultados.

Referências

- 1.Mccormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis.*Drugs*. 2012;72(5):585–617.
- 2.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.
- 3.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.*AnesthAnalg*. 2016;122(4):986–95.
- 4.Moskal JT, Capps SG.Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016:1–10.
- 5.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 MusculoskeletDisord*. 2016;17:81.
- 6.Evaniew N, Bhandari M. Cochrane in CORR: Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding (review). *ClinOrthopRelat Res*. 2017;475:21–26. 9.
- 7.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 International* 2016;26:36-42.
8. 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. Epub 2016/05/18.
- 9.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.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198–208.
11. Avaliação das Perdas Sanguíneas Intraoperatórias Através da Análise de Compressas Cirúrgicas, 2014, Couto, J.M. , 2014, Dissertação de Mestrado.
12. 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.
13. Mooney JF, Barfield WR.Validity of Estimates of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Spinal Deformity Surgery.*SpineDeform*. 2013 Jan;1(1):21-24. doi: 10.1016/j.jspd.2012.10.005. Epub 2013 Jan 3.

14. Arreguy-Sena C, Azualy DR, Abulafia-Azulay A, Azulay RD. *Semiologia Dermatológica*. 5a ed. revisada e atualizada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 1014 p.
15. Mehdizadeh M, Ghassemi A, Khakzad M, Mir M, Nekooohesh L, Moghadamnia A, 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 Feb;42(1):24. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6:252.
16. Abbas A.K.; Janewa Y, JR. *Immunology: Improving on Nature in the Twenty-First Century*. *Cell* 2000; 100: 129-138.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: 2013.
18. Sandra I. Berríos T; Craig A. Dale W, Bratzler DO et AL. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection (2017). Centers for Disease Control and Prevention, 2017.
19. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;320(15):1583–1594. doi:10.1001/jama.2018.14346
20. ESC GUIDELINES. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014 Doi:10.1093/euroheartj/ehu283.
21. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces post operative blood loss in total knee arthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503–2513.
22. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1274. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014; 123:3873.
23. 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.
24. Cansanção AL, Condé A, David JA, Cansanção B, Vidigal RA. Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Liposuction. *Plast and Reconstr Surg*. 2018;141:1132–5.
25. Daniel R, Butz M, Peter D, Geldner M. The Use of Tranexamic Acid in Rhytidectomy Patients, 2016 May; 4(5): e716.
26. Ausen K, Fossmark R, Spigset O, Pleym H. Randomized clinical trial of topical tranexamic acid after reduction mammoplasty. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1348-53.

27. Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zöller JE, Kreppel M. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Jun;46(6):932-936.
28. Mehdizadeh M, Hosein Ghanepur H, Ghassemi A, Khakzad M, Mir M, Nekooohesh, L, Moghadamnia, A, Bijani, A, Mehrbakhsh, Z. Comparison of the Effect of Dexamethasone and Tranexamic Acid, Separately or in Combination on Post-Rhinoplasty Edema and Ecchymosis. *Aesthetic Plast Surg* 2018 Feb;42(1):246-252.
29. Tejada, V.F; Sassi, R.A.M.; Dias; L.Z; Lauz; S.H.; Avaliação pré e pós-operatória do efeito da cirurgia reparadora na qualidade de vida e da autoestima do paciente: um estudo prospectivo envolvendo 52 pacientes *Rev. Bras. de Cirurgia Plástica*, 2018; Vol.33 - Issue 2.

ARTIGO 2: USO TRANSOPERAÓRIO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA: UMA REVISÃO BASEADA EM EVIDÊNCIA

Universidade Federal do Rio Grande/FURG/Faculdade de Medicina

Rua General Osório s/n, Centro

Rio Grande, RS, Brasil

CEP 96200-400

Autor correspondente:

Victor Felipe dos Santos Tejada

Rua Santos Dumont, 172, sala 405, Cond. Santa Casa Doctors, Centro, Pelotas, RS, Brasil

Fone: (53) 981580522 (53) 32277695

E-mail: victorfelipetejada@gmail.com

Baseado na dissertação de doutorado em Ciências da Saúde: “AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO TRANSOPERATÓRIO INTRAINCISIONAL DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM CIRURGIA PLÁSTICA RECONSTRUTORA EM TUMORES FACIAIS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

O artigo será submetido à revista da SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLÁSTICA, ISSN 1983-5175 - ISSN online 2177-1235

ARTIGO 2. Uso transoperatório do ácido tranexâmico em cirurgia plástica reconstrutora: uma revisão baseada em evidência.

RESUMO

Introdução: O uso de ácido tranexâmico (AT) para prevenção de perda de sangue nos períodos transoperatório e pós-operatório ganhou reconhecimento em várias especialidades cirúrgicas, especialmente nas áreas de cirurgia cardíaca e ortopédica. Apesar de seus benefícios conhecidos, o uso do AT em cirurgia plástica ainda é extremamente limitado, havendo carência de estudos. **Objetivo:** Realizar revisão de literatura baseada em evidência sobre a eficácia e segurança do uso transoperatório do AT em cirurgia plástica reconstrutora. **Metodologia:** Foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicos Pubmed e Lilacs, do período que compreende o ano de 1950 até 10 de julho de 2022, utilizando-se os termos de busca “tranexamic acid and surgery”. O refinamento da pesquisa foi feito, limitando-se os artigos pelos tipos de pesquisa ‘clinical trial, clinical study, comparative study e pragmatical clinical trial’. A síntese de dados foi narrativa. **Resultados:** Foram encontrados um total de 5 estudos, dos quais um foi estudo de coorte prospectivo duplo cego não randomizado, um foi estudo observacional retrospectivo e três foram ensaios clínicos randomizados. Em apenas 2 desses estudos, o AT foi administrado de maneira tópica, sendo nos demais realizado o uso intravenoso e somente um deles foi ensaio randomizado. Apesar do pequeno número de artigos identificados nesta revisão, todos os estudos corroboram com os achados de diminuição de perdas sanguíneas e redução de risco de hematomas e equimoses, relacionadas com o uso do AT, e ausência de complicações, em especial no que se refere a fenômenos tromboembólicos. **Conclusão:** O AT tem importante papel na cirurgia plástica, no controle do sangramento, prevenção de hematomas e equimoses. São necessários mais estudos, em especial ensaios clínicos randomizados, para identificar tipo de paciente, sítio cirúrgico e tipo de procedimento que poderiam ter um maior benefício com a aplicação tópica do AT em cirurgia plástica, oferecendo um maior suporte e permitindo um melhor planejamento do procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: cirurgia plástica, procedimentos cirúrgicos reconstrutivos, ácido tranexâmico

Intraoperative use of tranexamic acid in reconstructive plastic surgery: an evidence-based review.

ABSTRACT

Introduction: The use of tranexamic acid (TA) for the prevention of blood loss in the intraoperative and postoperative periods has gained recognition in several surgical specialties, especially in the areas of cardiac and orthopedic surgery. Despite its known benefits, the use of TA in plastic surgery is still extremely limited, with a lack of studies. **Objective:** To carry out an evidence-based literature review on the efficacy and safety of the transoperative use of TA in reconstructive plastic surgery. **Methodology:** A search was carried out in the Pubmed and Lilacs electronic databases, from the period from 1950 to July 10, 2022, using the search terms “tranexamic acid and surgery”, limiting the articles by the types of research 'clinical trial, clinical study, comparative study and pragmatical clinical trial'. Data synthesis was narrative. **Results:** A total of 5 studies were found, of which one was a prospective cohort study double-blind non-randomized study, one was a retrospective observational study and three were randomized clinical trials. In only 2 of these studies, TA was administered topically, while in the others it was administered intravenously, and only one of them was a randomized trial. Despite the small number of articles identified in this review, all studies corroborate the findings of decreased blood loss and reduced risk of hematomas and ecchymosis, related to the use of AT, and absence of complications, especially with regard to thromboembolic phenomena. **Conclusion:** TA plays an important role in plastic surgery, in the control of bleeding, prevention of hematomas and ecchymosis. More studies are needed, especially randomized clinical trials, to identify the type of patient, surgical site and type of procedure that could have a greater benefit with the topical application of TA in plastic surgery, offering greater support and allowing better planning of the surgical procedure.

Keywords: plastic surgery, plastic reconstructive surgery, tranexamic acid

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 coágulos¹. O fármaco tem sido aceito e utilizado especialmente nas áreas de cirurgia cardíaca e cirurgia ortopédica para diminuir a perda sanguínea durante o procedimento cirúrgico.²

Entre as muitas modalidades de agentes farmacológicos, o uso do AT tornou-se recentemente um importante assunto de discussão. Até o momento, existem duas categorias de drogas para diminuir os efeitos da perda sanguínea em cirurgias: os agentes que atuam inibindo diretamente a perda de sangue (como a desmopressina, aprotinina, ácido épsilon-aminocapróico e o ácido tranexâmico) e aqueles que aumentam produção de glóbulos vermelhos (por exemplo a eritropoetina).^{3,4}

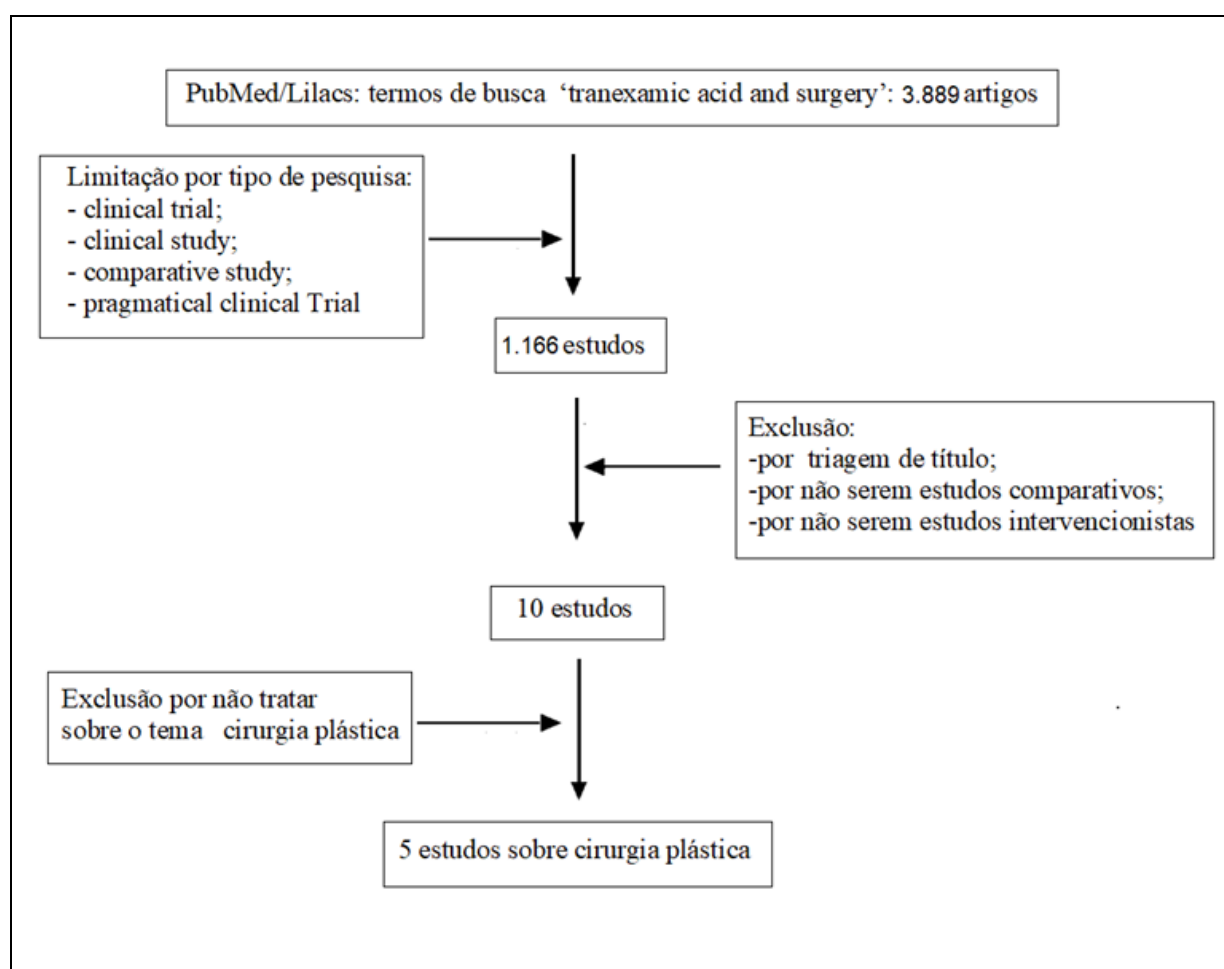
As evidências fornecidas por estudos prospectivos randomizados controlados^{5,6} e estudos de metanálises^{7,8}, demonstrou que o AT, aplicado por via intravenosa, pode reduzir a perda de sangue e a subsequente transfusão em diversas áreas da cirurgia. Segundo metanálise, a aplicação transoperatória intraincisional de AT em cirurgias ortopédicas pode limitar a absorção sistêmica e diminuir o risco de complicações tromboembólicas pós-operatórias, ao mesmo tempo fornecendo uma concentração terapêutica maior e máxima de AT no local da hemorragia e induza uma hemostasia microvascular parcial no local do procedimento.⁹ Atualmente, mais pesquisas em diversas áreas cirúrgicas se concentraram na questão de estudar se a aplicação combinada de AT intravenoso e intraincisional tópico transoperatório apresentam melhores resultados na tentativa de inibir hematomas, quando comparado apenas com ácido tranexâmico intravenoso.^{10,11}

Embora haja estudos em diversas especialidades da cirurgia, existe a necessidade de maiores conhecimentos sobre a ação do AT na área cirurgia plástica reconstrutora. A presente revisão tem como objetivo apresentar as evidências sobre a eficácia e segurança do uso de AT na cirurgia plástica reparadora, incluindo a sua ação tópica transoperatória intraincisional na prevenção de complicações, como sangramentos transoperatórios de difícil controle, hematomas pós-operatórios, ou ainda outras possíveis alterações, como a isquemia de tecidos, necroses, infecções e efeitos tromboembólicos, entre outros.

Métodos

Para fins de revisão de literatura, foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicas Pubmed e Lilacs, do período que compreende o ano de 1950 até 10 de julho de 2022, conforme o fluxograma (figura 1). Foram utilizados os termos de busca “tranexamic acid and surgery” sendo encontrados 3.889 artigos. O refinamento da pesquisa foi feito, limitando-se os artigos pelos tipos de pesquisa ‘clinical trial, clinical study, comparative study e pragmatical clinical trial’, sendo relacionados 1166 estudos. Realizou-se também a exclusão por triagem de títulos, excluindo-se estudos não comparativos ou não intervencionistas, ou que não estivessem abordando o tema relacionado a cirurgia plástica. O fluxograma referente à busca e seleção dos estudos para esta revisão está descrito na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma referente à busca e seleção dos estudos sobre o uso de ácido tranexâmico em cirurgia plástica.



Resultados

Foram selecionados 5 estudos originais diretamente relacionados tema ‘uso de AT em cirurgia plástica’, sendo um estudo de coorte prospectivo duplo cego não randomizado, um estudo observacional retrospectivo e três ensaios clínicos randomizados. Em 2 desses estudos, o AT foi administrado de maneira tópica, sendo nos demais realizado o uso intravenoso. As características e os principais resultados desses 5 estudos são apresentados na tabela 1.

Em ensaio clínico sobre os efeitos do uso do AT com administração endovenosa na cirurgia plástica de lipoaspiração, o fármaco demonstrou ser eficaz para minimizar a perda sanguínea perioperatória. Segundo o artigo, outros ensaios randomizados controlados com maior tamanho de amostra são necessários para corroborar esse efeito.¹²

Estudo clínico randomizado duplo-cego comparou o sangramento intraoperatório e a incidência de fístulas oronasais após palatoplastias em um grupo controle que recebeu placebo e um grupo de intervenção que recebeu 10 mg/kg de AT seguido por uma infusão contínua de 1 mg/kg/h do mesmo até o final da cirurgia. A redução da perda sanguínea intraoperatória foi menor que a esperada, embora não estatisticamente significativa; uma amostra maior foi considerada necessária para confirmar a redução observada. A droga, porém, não pareceu ter efeitos negativos sobre a viabilidade do retalho.¹³

Estudo observacional retrospectivo com AT tópico realizado em 57 pacientes submetidos à ritidoplastia demonstrou que o uso tópico trans-operatório de AT é um meio seguro e eficaz para ajudar a minimizar as complicações relacionadas ao hematoma nos procedimentos de ritidoplastia, não havendo eventos tromboembólicos venosos ou outras complicações sistêmicas relacionadas ao uso de AT, concluindo que a redução do rompimento do coágulo de pequenos vasos deve diminuir o sangramento e a formação de hematomas e levar a menos inflamação.¹⁴

Estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo foi realizado em 30 mulheres consecutivas submetidas a mamoplastia de redução bilateral. De um lado as superfícies da ferida foram umedecidas com 25 mg/ml de AT antes do fechamento, e placebo (solução salina) foi usado no outro lado. A produção de fluido de drenagem foi medida por 24 horas após a cirurgia. A aplicação tópica de AT na superfície da ferida após mamoplastia redutora reduziu a produção de fluido de drenagem.¹⁵

No que refere à diminuição de edema e outras complicações, foi realizado um estudo prospectivo randomizado, triplo-cego em 60 pacientes submetidos a rinoplastias abertas. Observou-se que AT e dexametasona, nas doses de 10 mg/kg e 8 mg por paciente respectivamente, separadamente ou em combinação, foram efetivos e apresentaram efeitos semelhantes na redução do edema periorbitário e equimoses na rinoplastia aberta. A aplicação combinada não mostrou um efeito benéfico significativamente maior. ¹⁶

1 Tabela 1: Revisão bibliográfica sobre uso do ácido tranexâmico em cirurgia plástica

N	Autor, ano País	Delineamento do estudo N /Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusão
1	Cansanção AL 2018 Brasil Uso de ácido tranexâmico para reduzir a perda de sangue na lipoaspiração	Estudo de coorte prospectivo duplo cego não randomizado. n=20	Mulheres submetidas a lipoaspiração foram divididas em duas coortes. O grupo 1 (n = 10) recebeu uma dose padrão de 10 mg/kg de ácido tranexâmico por via intravenosa nos períodos pré e pós-operatório, enquanto o grupo 2 (n = 10) recebeu placebo. Os níveis de hematócrito dos pacientes foram avaliados nos períodos pré e no pós-operatório. O volume de sangue no infranadante do lipoaspirado também foi medido.	O volume de perda de sangue para cada litro de lipoaspirado foi de 56,2 por cento menor no grupo submetido a AT em comparação com o grupo controle (p <0,001). Os níveis de hematócrito no sétimo dia de pós-operatório foram 48% menores no grupo 1 em comparação ao grupo 2 (p = 0,001). Queda de 1 por cento no nível de hematócrito foi encontrada após a lipoaspiração de 812 ± 432 ml no grupo 1 e 379 ± 204 ml no grupo 2. Assim, o uso de ácido tranexâmico poderia permitir a aspiração de 114% mais gordura.	O ácido tranexâmico mostrou ser eficaz para minimizar a perda de sangue no período perioperatório na lipoaspiração. Outros grandes estudos randomizados controlados são necessários para corroborar esse efeito.
2	Mehdizadeh M 2017 Irã Comparação do Efeito da Dexametasona e Ácido Tranexâmico, Separadamente ou em Combinação em Edema e Equimose pós-Rinoplastia.	Ensaio clínico randomizado triplo-cego n=60	Pacientes submetidos a rinoplastia primária aberta foram divididos em quatro grupos: Grupo D (n=15) recebeu 8 mg de dexametasona, grupo T (n=15) recebeu 10 mg/kg de ácido tranexâmico, grupo DT (n=15) recebeu tanto 8 mg de dexametasona e 10 mg/kg de ácido tranexâmico, e o grupo P (n=15) não recebeu medicação sendo grupo controle placebo. Os medicamentos foram administrados por via intravenosa (IV) 1 h antes e três doses a cada 8 horas após a cirurgia. As fotografias digitais foram tiradas no 1º, 3º e 7º dias de pós-operatório. Avaliador cego para o estudo determinou o edema periorbitário e equimoses em uma escala de 0-4 em todos os grupos no pós-operatório.	No grupo D, grupo T e grupo DT, o edema periorbital e os índices de equimose foram significativamente menores em comparação ao grupo controle (p <0,01). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na prevenção ou diminuição tanto do edema periorbital e equimoses entre o grupo D, grupo T e grupo DT.	O ácido tranexâmico e dexametasona, separadamente ou em combinação, tiveram efeitos semelhantes na redução do edema periorbitário e equimoses na rinoplastia aberta. A aplicação combinada não mostrou um efeito benéfico significativamente maior a esse respeito.

N	Autor, ano País	Delineamento do estudo N /Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusão
3	Arantes GC 2017 Brasil Eficácia do ácido tranexâmico para reduzir o sangramento intraoperatório em palatoplastias: Um ensaio clínico randomizado.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego n=70	O estudo comparou o sangramento intraoperatório e a incidência de fístulas oronasais após palatoplastias em um grupo controle que recebeu placebo e um grupo de intervenção que recebeu 10mg/kg de ácido tranexâmico seguido de uma infusão contínua de 1 mg/kg/h do mesmo até o final da cirurgia.	70 pacientes foram alocados, 66 receberam a intervenção. A perda sanguínea foi reduzida em 11,9%, sem significância estatística. A incidência de fístulas nos grupos intervenção e controle foi de 12,9% e 18,75%, respectivamente. A redução de 5,8% (IC 95%: 12% -23,8%) não foi significativa.	A redução da perda sanguínea intraoperatória foi menor que a esperada e não estatisticamente significativa; uma amostra maior é necessária para confirmar a redução observada. A droga não parece ter efeitos negativos sobre a viabilidade do retalho.
4	Butz D 2016 Estados Unidos O uso de ácido tranexâmico em pacientes submetidos a ritidoplastia.	Estudo observacional retrospectivo n=57	Pacientes submetidos a ritidoplastia e tratados no transoperatório com ácido tranexâmico foram observados em período pós-operatório, e avaliados quanto a complicações e custos. Detalhes sobre o procedimento foram descritos (dissecção extensa e plicatura do sistema músculo-aponeurótico superficial (SMAS), hemostasia obtida por cautério bipolar, e uso de dreno Blake foi realizado).	. A idade média foi de 61,9 anos (variação de 40 a 78 anos). Havia 47 mulheres e 10 homens. Houve 1 (1,7%) hematoma que necessitou de evacuação. Não houve grandes episódios de necrose da pele, infecção ou lesões do nervo facial. Não houve eventos tromboembólicos venosos ou outras complicações sistêmicas relacionadas ao uso de AT. O custo financeiro do AT é de US \$ 5 por paciente.	Na evolução pós-operatória os pacientes não apresentaram hematomas, havendo redução nos edemas e equimoses. Os resultados são encorajadores e mostram que o AT pode ser um meio seguro e eficaz para ajudar a minimizar as complicações relacionadas ao hematoma nos procedimentos de ritidoplastia.

N	Autor, ano País	Delineamento do estudo N /Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusão
5	Ausen K 2015 Noruega Ensaio clínico randomizado sobre o uso de ácido tranexâmico tópico após mamoplastia redutora.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego n=30	O estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em mulheres submetidas a mamoplastia redutora bilateral. De um lado as superfícies da ferida foram umedecidas com 25 mg/ml de ácido tranexâmico antes do fechamento, e placebo (solução salina) foi usado no outro lado. A produção de fluido de drenagem foi medida por 24 horas após a cirurgia, e a dor foi medida após 3 e 24 horas. Complicações pós-operatórias, incluindo infecção, seroma, ressangramento e reações de sutura foram registrados.	A aplicação tópica de ácido tranexâmico na superfície da ferida após mamoplastia redutora reduziu a produção de líquidos em 39% (mediana 12,5 (variação 0-44) versus 20,5 (0-100) ml; P=0,038). Efeitos adversos não foram observados. Não houve diferenças significativas nos escores de dor pós-operatória ou complicações.	A aplicação tópica de ácido tranexâmico diluído reduziu o sangramento. O estudo acrescenta à evidência de que este procedimento simples pode reduzir o sangramento da ferida após a cirurgia.

Discussão

Na maioria das vezes, os cirurgiões plásticos tentam minimizar o sangramento transoperatório e pós-operatório somente através da hemostasia meticulosa, do uso de agentes vasoconstritores locais, ou de adaptações de técnicas cirúrgicas.¹⁷ Porém, o AT poderia ser uma modalidade terapêutica auxiliar na prevenção de hematomas e outras complicações em cirurgia plástica reparadora, permitindo melhor qualidade e velocidade de cicatrização tecidual, melhor integração de enxertos e perfusão de retalhos, possibilitando também melhores resultados estéticos.¹⁸ Além disso, a possibilidade de uma menor necessidade de transfusões sanguíneas durante a internação, e menor risco de reintervenções cirúrgicas ocasionadas por sangramento, poderia levar não somente a diminuição de riscos para o paciente, mas também à diminuição de custos hospitalares e ao SUS (Sistema Único de Saúde). O uso tópico do AT teria também um custo diminuído se comparado ao uso endovenoso pela necessidade de dose menor, sendo dessa forma mais efetivo.¹⁹

Estudo sobre o uso de AT em cirurgia cardíaca demonstra que quando utilizado de forma intravenosa e em altas doses, há evidências conclusivas de diminuição de perda de sangue e de necessidade de transfusão sanguínea e reintervenção cirúrgica. No entanto, as complicações pós-operatórias associadas a altas doses endovenosas, como o risco de fenômenos tromboembólicos limitaram sua aplicabilidade.^{20,21} Outro estudo coloca em questão a hipótese de que a administração intravenosa do AT provoque uma distribuição em toda a corrente sanguínea, mas reduza sua concentração terapêutica no local da hemorragia, enquanto que uma administração local do AT na ferida cirúrgica permitiria a distribuição predominantemente no local da hemorragia, fornecendo uma concentração mais elevada na região.²² Quanto aplicado em uso tópico transoperatório intraincisional, o AT parece ter pouca ou nenhuma absorção sistêmica, com a vantagem de prevenir alguma potencial complicação tromboembólica.²³ Para reduzir as complicações pós-operatórias, como convulsões, tromboembolismo e oclusão precoce do enxerto, muitos cirurgiões cardíacos passaram a utilizar a forma transoperatória intraincisional de AT em vez da forma intravenosa sistêmica, ou a utilizar uma combinação dessas duas formas associadas.²⁴

A aplicação tópica transoperatória incisional exclusiva do AT também tem sido analisada em diversos estudos comparativos e metanálises, em especial nas áreas de cirurgia cardíaca e ortopédica, demonstrando apresentar eficácia comparável ou superior ao ácido tranexâmico administrado por via intravenosa.^{25,26,27} Na maior revisão e metanálise do ácido tranexâmico aplicado topicamente em diversos tipos de cirurgia, Ker et al. revisaram 29 estudos randomizados

(2612 pacientes) o AT reduziu a perda sanguínea em 29% e a necessidade de transfusão sanguínea em 45% com a vantagem de reduzir complicações sistêmicas.

Várias dosagens tópicas e administrações de ácido tranexâmico têm sido utilizadas em diferentes campos cirúrgicos. Tipicamente, o ácido tranexâmico é misturado com solução salina normal (variando entre 0,7 e 100 mg / ml) e a solução é administrada diretamente no local da cirurgia.²⁸ Wong et al. encontraram uma diminuição na perda de sangue de 20% e 25%, respectivamente, usando a mistura de 1,5 ou 3 g de ácido tranexâmico em 100 ml de solução salina normal para irrigar a ferida, obtendo uma solução a 1,5% e 3% respectivamente.²⁹ Em outro estudo, a solução de 3% levou a uma incidência de 0% de transfusão, em comparação com 12,9 por cento para a solução de 1,5% e 14,3 por cento para o placebo, mas não houve porem significância estatística devido tamanho insuficiente da amostra.³⁰ Existe, no entanto, considerável diversidade entre os estudos publicados em relação à dose de administração transoperatória intraincisional de AT e resultados dos estudos. Por exemplo, Nouraei et al. diluíram 2 g de AT em 500 mL de salina a 37 ° C e administraram na cavidade pericárdica em cirurgia cardíaca, relatando que o uso simultâneo de AT intravenoso e tópico nessa concentração, simultaneamente, reduziu a perda de sangue e a frequência das transfusões.³¹ Taksaudomet al. utilizaram concentrações maiores no mesmo procedimento cardíaco, dissolvendo 1 g de AT em 100 mL de solução salina normal, porém não relataram nenhuma diferença significativa no sangramento pós-operatório ou a frequência de transfusões de sangue entre os pacientes que receberam AT e aqueles que não o fizeram.³²

No que se refere a estudos sobre cirurgia plástica e uso de AT, ainda existem poucas referências. Certamente, há benefícios significativos a serem estudados com o uso de drogas antifibrinolíticas em toda a gama de cirurgia plástica. Apesar do pequeno número de estudos identificados até o momento, na presente revisão bibliografica baseada em evidencia, todos os artigos corroboram com os achados de diminuição de perdas sanguíneas e ausência de complicações, em especial no que se refere a fenômenos tromboembólicos. Observa-se, porem, que em apenas 2 dos 5 estudos encontrados na busca nas bases de dados eletrônicos Pubmed e Lilacs, o AT foi administrado de maneira tópica intraincisional, sendo que nos demais estudos foi realizado uso endovenoso, e, desses, somente um estudo foi um ensaio clínico randomizado.

A carência de estudos sobre o tema vem a demonstrar a importância de maiores investigações sobre o papel do AT na cirurgia plástica reparadora, em especial de ensaios clínicos randomizados, e nos diferentes setores da cirurgia plástica, que apresenta uma grande cobertura de atuação, e a incidência de complicações, especialmente fenômenos tromboembólicos, quando realizada a administração intraincisional transoperatória do AT.

Conclusão

O AT tem importante papel na cirurgia plástica, no controle do sangramento, prevenção de hematomas e equimoses, não sendo identificadas complicações decorrentes de seu uso. São necessários mais estudos, em especial quanto ao uso transoperatório intraincisional, para identificar tipo de paciente, sítio cirúrgico e tipo de procedimento que poderiam ter um maior benefício com a aplicação tópica do AT em cirurgia plástica, oferecendo um maior suporte e permitindo um melhor planejamento do procedimento cirúrgico e manejo pós-operatório.

Referências

- 1.Mccormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis.*Drugs*. 2012;72(5):585–617.
- 2.Evaniew N, Bhandari M. Cochrane in CORR: Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding (review). *ClinOrthopRelat Res*. 2017;475:21–26. 9.
- 3.Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures.*AnnPharmacother*. 2012;46:97–107.
- 4.Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery.*Drugs*2002;62:2193–2211.
- 5.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.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.*AnesthAnalg*. 2016;122(4):986–95.
- 7.Moskal JT, Capps SG.Meta-analysis of Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016:1–10.
- 8.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 MusculoskeletDisord*. 2016;17:81.
- 9.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.
- 10.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 International* 2016;26:36-42.
- 11.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. Epub 2016/05/18.
- 12.Cansanção AL, Condé A, David JA, Cansanção B, VidigalRA.Use of Tranexamic Acid to Reduce Blood Loss in Liposuction.*Plast and Reconstr Surg*.2018;\;141:1132–5.
- 13.Arantes GC, Pereira RMR, de Melo DB, Alonso N, Duarte MDCMB.Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial.*JCraniomaxillofac Surg*. 2017 May;45(5):642-648.
- 14.DanielR, Butz M, Peter D, Geldner M. The Use of Tranexamic Acid in Rhytidectomy Patients. 2016 May; 4(5): e716.

15. Ausen K, Fossmark R, Spigset O, Pley H. Randomized clinical trial of topical tranexamic acid after reduction mammoplasty. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1348-53
16. Mehdi-zadeh M, Ghassemi A, Khakzad M, Mir M, Nekoo-hesh L, Moghadamnia 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 Feb;42(1):24. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6:252.
17. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:1512–1515.
18. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii–iv, ix–x, 1–210.
19. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:1512–1515;
20. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012. 344,3054.
21. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013;16:11725.
22. 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.
23. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1005–15.
24. Nouraei SM. What Are the Optimal Dose of Administration and Time of Drainage for Topical Tranexamic Acid in Patients Undergoing Cardiac Surgery? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec;50(6):477-478.
25. 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;21:987–993.
26. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L. Can local application of tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2009;4:25.
27. Tuttle JR, Ritterman SA, Cassidy DB, Anazonwu WA, Froehlich JA, Rubin LE. Cost benefit analysis of topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29:1512–1515.

28. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD010562.
29. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces post operative blood loss in total knee arthroplasty: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2503–2513.
30. Yue 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;29:2452–2456.
31. Nouraei M, Baradari AG, Ghafari R, Habibi MR, Zeydi AE, Sharifi N. Decreasing blood loss and the need for transfusion after CABG surgery: a double-blind randomized clinical trial of topical tranexamic acid. *Turk J Med Sci*. 2013;43:273–8.
32. Taksaudom N, Siwachat S, Tantraworasin A. Additional effects of topical tranexamic acid in on-pump cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25:24–30.