

REVIEW ARTICLE

Antiplatelets and Anticoagulants in Dermatological Surgery. A Protocol for Clinical Practice

Antiagregantes e Anticoagulantes em Cirurgia Dermatológica. Um Protocolo Orientador da Prática Clínica

Received/Recebido
2020/01/31Accepted/Aceite
2021/03/16Published/Publicado
2021/06/30Diana Carneiro Leão^{1*}, André Cerejeira², Miguel Costa e Silva², M do Carmo Koch¹, Filomena Azevedo², Luciana Gonçalves¹¹Serviço de Imunohemoterapia, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Porto, Portugal²Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Porto, Portugal

ABSTRACT – The increasing number of patients undergoing antithrombotic therapy and a higher prevalence of skin neoplasia implies an adequate management of these drugs in the perioperative period during dermatological surgery. The authors present and discuss the protocol for clinical practice followed in the Dermatology and Venereology Department of Centro Hospitalar Universitário São João.

Suspension or maintenance of therapy with antiplatelet and/or anticoagulant drugs should be assessed individually, taking into account the patient and intervention's bleeding risk and the degree of thrombotic risk of the patient. In these patients, local hemostatic measures are particularly relevant in the management of perioperative haemorrhage and should be thorough. The Immunohemotherapy Department provides collaboration in situations of difficult bleeding management.

KEYWORDS – Anticoagulants/adverse effects; Dermatologic Surgical Procedures; Platelet Aggregation Inhibitors/adverse effects; Postoperative Hemorrhage.

RESUMO – O aumento do número de doentes sob terapêutica antitrombótica aliado à maior prevalência de neoplasias cutâneas implica uma gestão adequada destes fármacos no período perioperatório. Os autores apresentam e discutem o protocolo orientador da prática clínica no serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de São João.

A suspensão ou manutenção da terapêutica com antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes deve ser avaliada de forma individual, tendo em conta o risco hemorrágico do doente e da intervenção e o grau de risco trombotico do doente. Nestes doentes, as medidas hemostáticas locais são particularmente pertinentes na gestão da hemorragia no perioperatório e devem ser minuciosas. O Serviço de Imunohemoterapia presta colaboração nas situações de difícil controlo da hemorragia.

PALAVRAS-CHAVE – Anticoagulantes/efeitos adversos; Hemorragia Pós-Operatória; Inibidores da Agregação de Plaquetas/efeitos adversos; Procedimentos Cirúrgicos Dermatológicos.

INTRODUÇÃO

Atualmente verifica-se um aumento do número de doentes sob terapêutica antitrombótica, nomeadamente anticoagulantes e antiagregantes plaquetários (AAP).¹ Estes doentes têm risco trombotico associado às suas comorbilidades mas, também, maior risco hemorrágico espontâneo e associado a procedimentos invasivos. Paralelamente, temos assistido a um número crescente de procedimentos cirúrgicos cutâneos associado ao contínuo aumento da incidência do cancro cutâneo.² Também se verifica que quase metade dos doentes submetidos a cirurgia dermatológica oncológica está sob alguma terapêutica antitrombótica.^{3,4}

É, por isso, importante ponderar, face aos diferentes tipos de manobras invasivas/ intervenções cirúrgicas a que o doente vai ser submetido, a necessidade ou não de suspender a terapêutica antitrombótica, no período perioperatório, de acordo com o risco trombotico e hemorrágico individual e o risco hemorrágico de cada intervenção cirúrgica.⁵ É fortemente recomendada a existência de uma política hospitalar para a gestão da terapêutica antitrombótica no período perioperatório em cada contexto cirúrgico, que esteja disponível e seja

amplamente divulgada.⁶ No entanto, as normas de orientação clínica dirigidas à prática dermatológica são insuficientes. No panorama nacional, desde a publicação por Brinca *et al* em 2015 de recomendações para a gestão de antiagregantes e anticoagulantes na prática cirúrgica dermatológica, não existiu nenhuma atualização.

De forma a clarificar e sistematizar a gestão de doentes sob anticoagulação e/ou antiagregação na nossa instituição, foi criado um protocolo orientador da prática clínica no Serviço de Dermatologia e Venereologia e Serviço de Imunohemoterapia do Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ). Para tal realizou-se uma revisão das recomendações e consensos internacionais mais atuais.

1. Consulta pré-operatória

A consulta pré-operatória num doente sob terapêutica antitrombótica é mandatória.⁷

Assim, na avaliação pré-operatória é fundamental determinar o risco trombotico do doente e o risco hemorrágico da intervenção, e avaliar o tipo de terapêutica antitrombótica em curso, ponderando o risco/benefício da suspensão da mesma. Uma interrupção, mesmo que breve, pode levar a graves complicações tromboticas; no

Tabela 1 - Estratificação de risco tromboembólico no período perioperatório.^{10,33}

Risco tromboótico anual	FAnV	TEV	Válvula Cardíaca Mecânica
Risco baixo (<5%/ano)	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHA₂DS₂VASc de 2-3 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV há > 12 meses, sem fator de risco adicional 	<ul style="list-style-type: none"> • Prótese aórtica bidisco s/ fator de risco adicional
Risco moderado (5-10%/ano)	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHA₂DS₂VASc de 4-5 • EAM há mais de 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV há 3-12 meses, • Trombofilia não grave[∞] • TEV recorrente • Neoplasia activa 	<ul style="list-style-type: none"> • Prótese aórtica bidisco e ≥ 1 fator de risco adicional†
Risco elevado (>10%/ano)	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHA₂DS₂VASc ≥ 6 • Enfarte recente (<3 meses) • Doença valvular reumática 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV há <3 meses • Trombofilia grave* 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer prótese mitral • Prótese de bola ou unidisco • Próteses múltiplas • Próteses associadas a eventos cardio-embólicos há menos de 6 meses

(FAnV- fibrilhação auricular não valvular; FR- fator de risco; TEV- tromboembolismo venoso que inclui acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar; EAM- enfarte agudo do miocárdio)

[∞]Trombofilia grave: deficiências de proteína C ou S, ou antitrombina, síndrome antifosfolipídico e trombofilias combinadas.

^{*}Trombofilia não grave: fator V de Leiden heterozigoto, mutação no gene da protrombina.

[†]Fatores de risco (FR) adicionais: fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, história de acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório/TEV, idade > 75 anos.

entanto, manter essa terapêutica pode contribuir para hemorragias durante o período operatório e pós-operatório, com possíveis complicações cirúrgicas (formação de hematoma, deiscência da sutura e necrose do retalho ou enxerto).^{4,8} Embora estas complicações geralmente não impliquem risco de vida, podem estar associadas a perda de função ou condicionar deformações permanentes, com consequente morbidade e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

O dermatologista deve informar-se do tipo de terapêutica em curso, esquema posológico, bem como a indicação clínica que motiva o seu uso, a história hemorrágica e trombótica prévias e restantes antecedentes patológicos, nomeadamente fatores de risco cardiovasculares, insuficiência hepática ou renal.^{7,9}

Também nessa consulta, terá oportunidade de observar a lesão e planear a melhor abordagem cirúrgica. Após possuir todas estas informações, o cirurgião dermatológico determina a melhor estratégia a adotar para a gestão dos fármacos anti-trombóticos, no período perioperatório, e comunica-a ao doente, de forma oral e escrita. Em muitos casos, nomeadamente em doentes sob antagonistas da vitamina K (AVK), o doente deve ser encaminhado, com a informação escrita, a uma consulta de doenças tromboembólicas para que seja elaborado o plano de terapêutica anticoagulante no período perioperatório. No caso de doentes sob dupla antiagregação, é importante contactar o médico prescriptor, para decidir se é possível suspender ou substituir algum desses fármacos ou se, por outro lado, é preferível adiar o procedimento cirúrgico.³

1.1. Avaliação do risco tromboótico

Existem várias causas pelas quais os doentes estão sob terapêutica anticoagulante ou antiagregante, associadas a diferente risco tromboótico. Os motivos mais comuns são a fibrilhação auricular não valvular (FAnV), o tromboembolismo venoso (TEV) e a existência de uma válvula cardíaca mecânica, estando associados a diferentes riscos tromboóticos (Tabela 1).^{5,10}

A trombose arterial pode surgir devido à rotura de placas ateroscleróticas ou devido à formação de trombos de origem intracardíaca (caso de doentes com válvulas mecânicas ou com FAnV). No caso de doentes com válvulas cardíacas mecânicas, estes têm risco aumentado de embolização sistémica e formação de trombos oclusivos no orifício da válvula protética.¹¹

O TEV tem várias manifestações clínicas, sendo as principais a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). O risco de recorrência do TEV deve ser sempre avaliado, tendo em conta o intervalo de tempo que decorreu desde o evento tromboótico e a situação clínica em que surgiu, com fatores de risco adquiridos associados, transitórios ou não (neoplasia ativa, trombofilias hereditárias ou adquiridas).

Relativamente à anticoagulação por FAnV, é utilizado o score CHA₂DS₂VASc para aferir o risco tromboótico individual (Tabela 2).¹² Tal como a maioria dos scores baseados na valoração de diferentes fatores de risco, o score CHA₂DS₂VASc é uma ferramenta considerada apenas razoável a prever eventos tromboembólicos em doentes de alto risco tromboótico, mas aqueles doentes classificados como possuindo baixo risco tromboótico (score CHA₂DS₂VASc com pontuação de 0- sexo masculino, ou pontuação de 1- sexo feminino) têm consistentemente taxas reduzidas de eventos tromboóticos e mortalidade (<1%/ano) e não necessitam de terapêutica de prevenção tromboótica.¹³

Tabela 2 - Score CHA₂DS₂VASc de avaliação do risco tromboótico.¹⁴

Score	Fatores de risco	Valoração	
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	C	Insuficiência cardíaca	1
	H	Hipertensão arterial	1
	A2	Idade ≥ 75 anos	2
	D	Diabetes mellitus	1
	S2	AVC/AIT/TEV prévio	2
	V	Doença vascular	1
	A	Idade 65-74 anos	1
	Sc	Sexo feminino	1
	Score máximo		9

AVC- acidente vascular cerebral; AIT- acidente isquémico transitório; TEV- tromboembolismo venoso.

Tabela 3 - Fatores de risco hemorrágico modificáveis e não modificáveis em doentes sob terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante plaquetária.

Fatores de risco hemorrágico modificáveis
Hipertensão arterial/pressão sistólica elevada
INR lábil
Terapêutica concomitante com AAP, AINE
Não adesão aos anticoagulantes orais
Emprego/hobby com alto risco traumático
Bridging com heparina
Escolha apropriada do anticoagulante oral e dose correta
Abuso de álcool
Fatores de risco hemorrágico potencialmente modificáveis
Anemia
Diminuição da autonomia para as atividades de vida diária ± risco excessivo de quedas
Disfunção renal com ClCr <60 mL/min
Estratégia de monitorização dos AVK
Número ou função plaquetária diminuída
Fatores de risco hemorrágico não modificáveis
Idade > 65 anos
História prévia de hemorragia major ou de evento tromboembólico
Doente em hemodiálise ou transplantado renal
Diabetes mellitus
Cirrose
Neoplasia
Fatores genéticos
Demência/impairment cognitivo

AVC- acidente vascular cerebral; AIT- acidente isquémico transitório; TEV- tromboembolismo venoso.

1.2. Avaliação do risco hemorrágico individual

Todos os fármacos antiagregantes e anticoagulantes estão associados a um aumento do risco hemorrágico. No entanto, este risco varia de acordo com o tipo de fármaco e comorbilidades do doente.

Na avaliação inicial do doente, é necessário questioná-lo acerca de fatores de risco associados a hemorragia e recomendar medidas para reduzir os fatores de risco hemorrágico modificáveis (Tabela 3).¹³ Dever-se-á também ter em consideração outros fatores individuais como a baixa probabilidade de cumprir repouso ou ausência de apoio domiciliário em caso de hemorragia.

A pressão arterial elevada é um fator de risco major para complicações hemorrágicas na cirurgia cutânea. Um dos primeiros exemplos desse princípio foi descrito por Straihet *et al*, na década de 1970, num estudo em que demonstraram que pacientes com pressão arterial igual ou superior a 150/100 mmHg tinham um risco 2,6 vezes maior de hematomas pós-operatórios, em relação a pacientes com pressão arterial normal.¹⁴ Neste contexto, na consulta pré-operatória, deve ser reforçada a necessidade de o doente manter a sua medicação anti-hipertensora habitual ou, em caso de dúvida do controlo da sua hipertensão arterial, deverá ser orientado para reavaliação desta terapêutica.¹⁵

No caso de doentes com insuficiência hepática ou renal conhecida, a avaliação da sua função deverá ser realizada previamente ao procedimento. A doença hepática e renal crónica podem afetar a

função plaquetária, interferir com a metabolização dos antitrombóticos e com a hemostase do doente, aumentando o risco hemorrágico.¹⁵

O fator social com maior impacto sobre o risco hemorrágico é o consumo de álcool, uma vez que este inibe a função plaquetária, leva a alterações hepáticas com impacto na coagulação e aumenta a fibrinólise.¹⁶ Portanto, é imperativo para os cirurgiões dermatológicos, abordar o consumo de álcool com os seus pacientes. Estes deverão evitar a sua ingestão nas 48 horas prévias e posteriores à cirurgia cutânea.¹⁵

Alguns alimentos, suplementos nutricionais, remédios caseiros e produtos de venda livre em ervanárias podem, também, interferir na coagulação, como é o caso do gengibre, alho, ginseng ou *gingko biloba*. Assim, é importante inquirir os doentes especificamente sobre o uso destes produtos, o qual deve ser suspenso pelo menos uma semana antes da cirurgia.^{8,15}

Atualmente, considera-se que a avaliação do risco hemorrágico, baseada apenas nos fatores de risco hemorrágico modificáveis, é uma estratégia inferior comparativamente a uma avaliação formal recorrendo a um score de risco hemorrágico, embora tendo sempre em conta a interação entre fatores de risco hemorrágico modificáveis e não modificáveis. O score HAS-BLED é um dos instrumentos mais utilizados para calcular o risco hemorrágico individual em doentes com FAnV (Tabela 4).¹³

Tabela 4 - Fatores de risco clínico no score HAS-BLED.¹³

Score	Fatores de risco	Valoração	
Score HAS-BLED	H	Hipertensão arterial não controlada	1
	A	Função renal e/ou hepática anormal	1 ponto por cada
	S	Enfarte (isquémico ou hemorrágico)	1
	B	História ou predisposição hemorrágica	1
	L	INR lábil	1
	E	Idade > 65 anos	1
	D	Fármacos como AINE e AAP e/ou abuso de álcool	1 ponto por cada
Score máximo		9	

AINE- anti-inflamatório não esteróide; AAP- antiagregante plaquetário.

1.3. Avaliação do risco hemorrágico da cirurgia dermatológica

Os procedimentos cirúrgicos dermatológicos variam amplamente na sua complexidade e acarretam diferentes graus de risco hemorrágico. A maioria deles é considerada de baixo risco hemorrágico. No entanto, procedimentos complexos como retalhos cutâneos, miocutâneos e condrocutâneos, enxertos de pele, excisões radicais de tumores com margens amplas ou com envolvimento de diferentes camadas tecidulares (pele, fáscia muscular e músculo versus apenas pele) apresentam maior risco hemorrágico. Torna-se, por isso, pertinente estratificar o risco hemorrágico dos procedimentos dermatológicos mais comumente realizados (Tabela 5).^{4,8,9,17}

Tabela 5 - Estratificação do risco hemorrágico dos procedimentos dermatológicos mais comumente realizados.^{4,8}

Risco Hemorrágico da Cirurgia Dermatológica	Tipo de Cirurgia
Risco Hemorrágico Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsias incisionais com biótomo ou bisturi • Pequenas excisões com encerramento direto em áreas compressíveis • Excisões tangenciais/curetagens • Eletroterapia • Laserterapia • Criocirurgia • Terapia fotodinâmica • Escleroterapia • Injeção terapêutica intralesional
Risco Hemorrágico Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Excisões com encerramento direto em áreas não compressíveis (pálpebras, lábios, pescoço, genitais) • Procedimentos em tecidos muito vascularizados (couro cabeludo, zonas periorificiais (boca, olhos, nariz, ouvidos, área genital ou cirurgia de metástases) • Excisões extensas com encerramento direto no tronco e membros • Excisões que englobem tecidos profundos (músculo, fáscia) • Encerramento por 2ª intenção de feridas cirúrgicas em áreas compressíveis
Risco Hemorrágico Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Retalhos cutâneos, miocutâneos ou condrocutâneos • Enxertos de pele • Encerramento por 2ª intenção em áreas não compressíveis • Biópsias de gânglio sentinela • Linfadenectomias cervical, axilar ou inguinal • Procedimento reconstrutivo complexo (sem alternativa para reconstrução caso a hemorragia leve a necrose)

Tabela 6 - Abordagem da terapêutica antiagregante plaquetária em monoterapia na cirurgia dermatológica conforme o risco hemorrágico associado.³⁵

Risco hemorrágico da cirurgia dermatológica	AAS	Inibidor P2Y12
Risco hemorrágico baixo	Manter	Manter
Risco hemorrágico moderado a elevado	Manter	Suspender por 2 a 3 dias (substituir por AAS)

AAS - ácido acetilsalicílico. O tempo de suspensão recomendado para os inibidores do recetor P2Y12 é de 5 dias quando utilizado ticagrelor ou clopidogrel e de 7 dias no caso do prasugrel.

2. Abordagem da terapêutica antitrombótica

A abordagem da terapêutica antitrombótica varia com o(s) tipo(s) de fármaco(s) que o doente toma.

2.1. Antiagregantes plaquetários

Estes fármacos atuam por diferentes mecanismos:

- 1) **Antagonista do tromboxano A2 (TXA2):** Ácido acetilsalicílico (Aspirina®, Tromalyt®, AAS®, Cartia®, ASP®);
- 2) **Inibidor do recetor P2Y12:** clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®), ticlopidina (Ticlodix®), ticagrelor (Brilique®)
- 3) **Inibidor da fosfodiesterase:** dipiridamol (Persantin®).

As recomendações para a gestão destes fármacos no perioperatório têm em conta o facto de a antiagregação ser em monoterapia ou dupla antiagregação, o risco hemorrágico e o risco trombótico (Tabelas 6 e 7).^{10,18}

O dipiridamol, em monoterapia, pode ser mantido durante o período perioperatório. Quando usado em combinação com ácido acetilsalicílico (Aggrenox®), não está documentado na literatura a necessidade de suspensão dos fármacos antes da cirurgia, uma vez que não existe contra-indicação para a sua realização em caso de administração de forma isolada. Porém, a associação de fármacos antiagregantes implica maior risco hemorrágico, pelo que aconselha-se um procedimento perioperatório equivalente ao utilizado no caso de inibidores P2Y12 em associação com ácido acetilsalicílico.¹⁸

Nos doentes sob dupla antiagregação com alto risco trombótico, as cirurgias dermatológicas com risco hemorrágico moderado/elevado devem ser adiadas, sempre que possível. Quando não é possível

Tabela 7 - Abordagem da terapêutica antiagregante plaquetária em dupla anti-agregação (AAS e inibidor P2Y12) na cirurgia dermatológica conforme o risco hemorrágico associado.¹⁰

Risco hemorrágico da cirurgia dermatológica	Risco trombótico		
	Baixo	Intermédio	Elevado
Risco hemorrágico baixo	Manter AAS e suspender inibidor P2Y2 nos 5 dias prévios à cirurgia	Manter AAS e Inibidor P2Y12	
Risco hemorrágico moderado a elevado	Manter AAS e suspender inibidor P2Y2 nos 5 dias prévios à cirurgia	Adiar procedimento ou na impossibilidade de o fazer contactar Cardiologista assistente do doente a fim de ser ponderado risco/benefício	

AAS - ácido acetilsalicílico. O tempo de suspensão recomendado para os inibidores do recetor P2Y12 é de 5 dias quando utilizado ticagrelor ou clopidogrel e de 7 dias no caso do prasugrel.

o diferimento, nomeadamente no caso de cirurgia oncológica, dever-se-á contactar o médico prescriptor desta terapêutica para definir a estratégia mais adequada.³ Uma possível estratégia é suspender o clopidogrel, mantendo o AAS ou administrar inibidor do recetor plaquetário glicoproteína (GP) IIb/IIIa (em Portugal estão comercializados os fármacos tirofibano e eptifibatida).¹⁸

No caso de hemorragia associada à administração de antiagregantes e sem controlo hemostático local, é utilizada a transfusão de plaquetas embora com evidência científica limitada.^{19,20}

O reinício dos AAP deve ser feito logo que estejam asseguradas as condições hemostáticas adequadas.

2.2. Anticoagulantes orais

Estes fármacos atuam por inibição da formação de trombina e fibrina. Existem dois grandes grupos: os antagonistas da vitamina K (AVK) e os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC).

2.2.1. Antagonistas da vitamina K (AVK): varfarina (Varfine®) e acenocumarol (Sintrom®)

A varfarina e o acenocumarol apresentam tempos de semi-vida

diferentes, o que justifica os períodos de suspensão recomendados serem distintos. Para a monitorização do seu efeito anticoagulante é utilizado o INR (*international normalized ratio*). Em caso de hemorragia associada à toma destes fármacos, os agentes de reversão utilizados são a vitamina K e o concentrado de complexo protrombínico (Tabela 8).^{19,20}

2.2.1.1. Cirurgias de risco hemorrágico baixo

Nas cirurgias de risco hemorrágico baixo, está recomendado não suspender os AVKs, obter o valor de INR na véspera ou no dia do procedimento (se possível) e avançar com a cirurgia se o INR ≤ 3,0. No pós-operatório, deve-se tomar medidas locais de hemostase e, se necessário, poder-se-á recorrer a agentes anti-fibrinolíticos.^{1,5,10,21}

2.2.1.2. Cirurgias de risco hemorrágico moderado a elevado

a. Risco trombótico baixo

Nas cirurgias de risco hemorrágico elevado em doentes com risco trombótico baixo, deve-se suspender a toma de AVKs (acenocumarol – 3 dias; varfarina - 5 dias) antes da cirurgia. O controlo do INR deverá ser realizado no dia da cirurgia ou no dia anterior (se possível) e, caso o doente tenha INR ≤ 1,5, pode realizar-se a cirurgia (Tabela 9). Se o INR estiver entre 1,6-2,0, deve-se avaliar o risco/benefício de

Tabela 8 - Agentes de reversão/hemostáticos recomendados em caso de hemorragia associada à toma de fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.^{19,20}

Agentes de reversão/hemostáticos no caso de hemorragia associada a toma de fármacos anticoagulantes orais	
AVK	• Vitamina K (ponderar CCP)
NOAC Dabigatran	• Idarucizumab. Considerar o uso de carvão ativado no caso de ingestão há 2-4 horas. Hemodiálise.
Edoxabano, Rivaroxabano, Apixabano	• CCP ou Complexo protrombínico parcialmente ativado. Considerar o uso de carvão ativado no caso de ingestão há 2-4 horas.
Agente de reversão no caso de hemorragia associada a toma de anticoagulantes parentéricos	
HNF e HBPM	• Sulfato de protamina
Agente hemostático no caso de hemorragia associada a toma de fármacos antiagregantes plaquetários	
Antagonista do tromboxano A2, inibidor do recetor P2Y12, inibidor da fosfodiesterase	• Transfusão de plaquetas (evidência limitada)

AVK- antagonistas da vitamina K; NOAC- anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K; CCP- concentrado de complexo protrombínico; HNF- heparina não fracionada.

Tabela 9 - Abordagem dos antagonistas da vitamina K (AVK) no período pré-operatório, consoante o risco hemorrágico e o risco trombótico.¹⁰

Risco hemorrágico da cirurgia dermatológica	Risco trombótico	
	Baixo	Intermédio/Elevado
Risco hemorrágico baixo	Manter AVK e, se possível, determinar INR na véspera ou dia da cirurgia. INR ≤ 3,0 → Avançar com cirurgia	
Risco hemorrágico moderado a elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender AVK 3 (acenocumarol) a 5 (varfarina) dias antes do procedimento. • Determinar INR na véspera ou dia da cirurgia, se possível • INR ≤ 1,5 → Avançar com a cirurgia. • Sem necessidade de bridging. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender AVK 3 (acenocumarol) a 5 (varfarina) dias antes do procedimento. • Iniciar bridging com HBPM 24h após suspensão de AVK. • Suspender HBPM nas 12 a 24h anteriores ao procedimento. • Determinar INR na véspera ou dia da cirurgia, se possível • INR ≤ 1,5 → Avançar com a cirurgia.

HBPM- heparina de baixo peso molecular.

realizar a cirurgia e, se necessário, administrar vitamina K. Se o INR for superior a 2,0, o mais indicado será adiar a cirurgia ou administrar vitamina K. O reinício da toma de AVK poderá ser nas 12-24 horas após a cirurgia, na dose que o doente tomava previamente à cirurgia, se a hemorragia estiver controlada. Nestes casos em que o risco trombótico é baixo, não há necessidade de *bridging* com heparina.^{1,5,10}

b. Risco trombótico elevado

Nas cirurgias de risco hemorrágico moderado a elevado em doentes com risco trombótico elevado, deve-se suspender a toma de AVKs (acenocumarol – 3 dias; varfarina - 5 dias) antes da cirurgia. Deve ser efectuado *bridging* com heparina de baixo peso molecular (HBPM): a dose utilizada deve ser adaptada ao risco trombótico do doente e à sua função renal. A HBPM é iniciada 24 horas após a suspensão de AVK e deve ser suspensa 12 horas antes do procedimento, se em dose profilática, ou 24 horas antes, se em dose terapêutica. O controlo do INR deverá ser realizado no dia da cirurgia ou no dia anterior (se possível), e as atitudes a tomar são dependentes do valor de INR de forma semelhante às cirurgias de risco hemorrágico elevado em doentes de baixo risco trombótico, explicado anteriormente (Tabela 9). Os AVKs devem ser reiniciados nas 12-24 horas após a cirurgia na dose que o doente realizava previamente à cirurgia, e a HBPM nas 48 a 72 horas após a cirurgia, sempre com a premissa que a hemostase esteja controlada. Após 3 dias de reinício de AVK, o doente deve realizar o controlo de INR para que seja feito o ajuste terapêutico adequado.^{1,5,10}

2.2.2. Anticoagulantes orais de ação direta ou não antagonistas da vitamina K (NOAC): dabigatrano (Pradaxa®), apixabano (Eliquis®), edoxabano (Lixiana®) e rivaroxabano (Xarelto®).

O termo NOAC, anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, (também conhecidos por DOAC- anticoagulantes orais de ação direta) diz respeito a fármacos inibidores diretos do fator Xa-apixabano, edoxabano e rivaroxabano- e ao inibidor direto da trombina- dabigatrano. Comparativamente aos AVK, estes fármacos têm uma melhor relação eficácia/segurança, um efeito anticoagulante previsível sem necessidade de monitorização de rotina e menos interações medicamentosas ou com alimentos. Além disso, apresentam uma semi-vida mais curta do que os AVK e um efeito anticoagulante quase imediato.⁶

O único fármaco desta classe com agente de reversão específico aprovado em Portugal é o dabigatrano, sendo o antídoto o

idarucizumab. Para a reversão do efeito anticoagulante dos restantes NOAC, é utilizado o concentrado de complexo protrombínico ou o complexo protrombínico parcialmente ativado, agentes de reversão não específico.²⁰

A gestão dos NOAC no período perioperatório das cirurgias dermatológicas está descrita na tabela 10.⁶

Nas cirurgias dermatológicas de risco hemorrágico baixo não está recomendada a suspensão dos NOAC.

Nas cirurgias de risco hemorrágico moderado ou elevado, o tempo de suspensão dos NOAC depende do fármaco utilizado e da função renal do doente. Os tempos de suspensão recomendados e os períodos para reinício da terapêutica anticoagulante podem ser consultados na tabela 10.⁶

2.3. Anticoagulantes parentéricos- Heparina não fracionada (HNF) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM): enoxaparina (Lovenox®), tinzaparina (Innohep®) e dalteparina (Fragmin®).

Caso o doente esteja sob terapêutica com HNF, deve suspender a sua administração nas 4 a 6 horas anteriores à cirurgia e retomar 4 horas após a cirurgia, desde que a hemostase esteja assegurada.²²

Relativamente à suspensão das HBPM, esta deve ser realizada de acordo com a dose prescrita: se em dose profilática, suspende 12 horas antes da cirurgia, se em dose terapêutica suspende 24 horas antes da cirurgia. O doente deve reiniciar a toma 24 horas após procedimento (se existir alto risco hemorrágico, o reinício deve ser adiado para as 48-72 horas após a cirurgia).^{10,22}

Caso seja necessária a reversão destes fármacos anticoagulantes, o agente adequado é o sulfato de protamina (Tabela 8).^{19,20}

3. Planeamento perioperatório

Um bom planeamento é fundamental para minimizar intercorrências inerentes ao procedimento cirúrgico.

Na verdade, as complicações hemorrágicas não dependem apenas da terapêutica anticoagulante, nem da patologia do doente. Fatores como má técnica cirúrgica, trauma excessivo dos tecidos, má adesão do doente às recomendações e utilização inadequada de analgesia no período pós-operatório, também influenciam este risco pelo que devem ser tomadas medidas de forma a minimizar o seu impacto.⁷

Deve ser alocado um período de tempo adequado à complexidade da intervenção cirúrgica. Os procedimentos associados a maior risco hemorrágico devem ser agendados para o início da manhã,

Tabela 10 - Tempo de suspensão dos NOAC de acordo com o fármaco, função renal do doente e tipo de cirurgia.⁶

NOAC	Função renal ClCr (ml/min)	Risco hemorrágico baixo	Risco hemorrágico moderado	Risco hemorrágico elevado
Dabigatrano	≥80	Não suspende	Suspende ≥24 h	Suspende ≥48 h
	≥50 - <80		Suspende ≥36 h	Suspende ≥72 h
	≥30 - <50		Suspende ≥48 h	Suspende ≥96 h
Rivaroxabano Apixabano Edoxabano	≥30 <30	Não suspende	Suspende ≥24 h	Suspende ≥48 h
			Suspende ≥36 h	Suspende ≥48 h
		Retomar a toma do NOAC ≥ 6h após a cirurgia, se controlo hemostático.	Retomar a toma do NOAC ≥ 24h após a cirurgia, se controlo hemostático.	Retomar a toma do NOAC ≥ 48h após a cirurgia, se controlo hemostático

NOAC- anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K; ClCr- clearance da creatinina.

preferencialmente no início da semana, de forma a estar garantido o acompanhamento médico adequado caso ocorra uma hemorragia nas 24h ou 48 horas após o procedimento.⁷

O doente deverá ser questionado no dia da cirurgia sobre o cumprimento das recomendações prévias, relativamente à sua terapêutica antitrombótica.

4. Gestão da hemorragia

Existem várias opções de gestão da hemorragia, dependendo do timing, dinâmica e etiologia. A hemorragia pode surgir durante o procedimento cirúrgico ou após o mesmo.

4.1. Medidas intraoperatórias

Previamente ao início da intervenção, os sinais vitais do doente deverão ser avaliados e monitorizados durante a duração da mesma. Em caso de hipertensão significativa, poderá ser administrado um anti-hipertensor previamente à cirurgia, de forma a minimizar o risco hemorrágico.²³ É importante lembrar que a ansiedade em relação ao procedimento e/ou o fenómeno de "hipertensão de bata branca" também pode contribuir para o aumento da pressão arterial de um paciente. Falar calmamente, de modo reconfortante durante a cirurgia, música relaxante e, em casos selecionados, ansiolíticos podem ajudar a mitigar essas dinâmicas durante a cirurgia.¹⁵

Robinson *et al*²⁴ descrevem três "zonas de perigo" para sangramento arterial na cirurgia dermatológica, todos localizados na cabeça: (i) o ramo frontal da artéria temporal; (ii) a artéria facial no ponto em que cruza o bordo da mandíbula; e (iii) a artéria angular, adjacente ao nariz. Por outro lado, procedimentos em tecidos muito vascularizados como couro cabeludo, zonas periorificiais (boca, olhos, nariz, ouvidos) ou cirurgia de metástases ou que impliquem descolamentos de grandes áreas envolvem elevado risco hemorrágico. A hemorragia nestas áreas anatómicas depende sobretudo da microvasculatura e não de grandes vasos potencialmente laqueáveis pelo que o controlo hemostático assume particular relevância.⁸ É essencial ao cirurgião dermatológico conhecer e entender a anatomia das áreas com alta vascularização, bem como fazer as incisões com a profundidade adequada e descolar os planos corretos evitando trauma excessivo dos tecidos de forma a minimizar as complicações hemorrágicas.²⁹

Adicionalmente, é importante garantir uma adequada iluminação e, se possível, elevar a área da intervenção acima do nível do coração.^{7,15}

Uma das estratégias mais comuns para minimizar a hemorragia intraoperatória é a utilização de anestésicos locais com adrenalina (tipicamente numa concentração de 1:100'000 ou 1:200'000). Esta medida não só diminui o risco hemorrágico (via vasoconstricção), como prolonga o efeito anestésico. Contraindicações à sua utilização incluem o feocromocitoma e o hipertiroidismo não controlado.²⁵ No entanto, é importante salientar que este efeito vasoconstritor é transitório e pode limitar a avaliação intra-operatória da hemorragia proveniente da microvasculatura. Após a metabolização da adrenalina, o efeito vasoconstritor é perdido e pode ocorrer hemorragia pós-operatória proveniente destes pequenos vasos quando revascularizados. Assim, em casos de elevado risco hemorrágico, a utilização deste vasoconstritor deve ser cuidadosamente ponderada.

Uma hemorragia abundante no campo operatório pode complicar a cirurgia e prejudicar o resultado final.²⁶ Métodos para melhorar a visibilidade do campo cirúrgico podem facilitar a gestão da hemorragia (ou a hemostase durante a cirurgia). Estes incluem

o uso de ganchos para elevar os bordos sem trauma e verificar se há hemorragia distante da incisão ou sob um retalho, uso de bastões de ponta de algodão, pressão manual fora da ferida, descolamento adicional para encontrar o vaso sangrante e dispositivos de sucção.^{15,27} Após o controlo da hemorragia, é essencial suturar e fechar qualquer espaço morto para minimizar o risco de formação de hematoma. Ocasionalmente, um cirurgião encontra um paciente cuja ferida cirúrgica escorre ou continua a sangrar, apesar de várias tentativas de controlo local da hemostase. Nesse caso, pode ser necessário deixar a ferida parcialmente aberta e colocar um dreno.¹⁵

4.2 Medidas pós-operatórias

No pós-operatório imediato, o uso de pensos compressivos e a aplicação indireta de gelo sobre o local intervencionado durante períodos de 10 minutos podem ser úteis na prevenção de complicações hemorrágicas.^{7,28}

No caso de feridas abertas, deve ser utilizado um penso de alginate, para absorver o exsudado e auxiliar na hemostase. Nas situações em que o risco hemorrágico é mais elevado, recomenda-se que os doentes permaneçam pelo menos uma hora no recobro ou que sejam internados para vigilância.^{29,30}

A maioria das hemorragias que surgem em doentes sob terapêutica antitrombótica após cirurgias dermatológicas é passível de controlo através de medidas hemostáticas locais relativamente simples, tais como compressão local (aplicar pressão na área intervencionada com uma compressa durante cerca de 15 a 30 minutos até a hemorragia cessar), eletrocirurgia (eletrodissecação ou eletrocoagulação) e, em casos de feridas de pequena dimensão e superficiais, aplicação local de agentes tópicos como ácido tricloroacético, cloreto de alumínio ou nitrato de prata.^{25,31} Uma opção adicional disponível para ajudar a controlar pequenas hemorragias consiste no uso de agentes hemostáticos tópicos não cáusticos. Estes incluem esponja de gelatina reabsorvível (Spongostan®, Gelfoam®, etc) e malhas de celulose oxidada (Surgicel®, etc).^{15,25,30} No caso de hemorragias a partir de vasos de maior calibre, é recomendável a laqueação dos mesmos com suturas absorvíveis.

Quanto aos fármacos prescritos no pós-operatório, deve-se ter em atenção que a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteróides pode aumentar o risco hemorrágico, já que interferem com a função plaquetária. Assim, é preferível optar por paracetamol ou tramadol para o controlo da dor (em detrimento da aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, etc).^{7,32} Do mesmo modo, alguns antibióticos apresentam interações com fármacos anticoagulantes, pelo que a sua administração profilática deverá ser ponderada caso a caso.

Finalmente, é importante fornecer a todos os doentes sob terapêutica antitrombótica um esquema claro, por escrito, com as indicações relativas à reintrodução desta terapêutica (se aplicável), bem como cuidados gerais a ter após uma intervenção cirúrgica.¹⁵ Estes últimos incluem a necessidade de repouso durante um período mínimo de 24-48 horas, idealmente com elevação da área intervencionada, nos casos de intervenções associadas a risco hemorrágico moderado a elevado. A abstinência alcoólica está indicada por igual período. O doente também deverá ser informado da probabilidade de equimose, que se poderá estender muito para além da área intervencionada.^{7,15}

Caso se verifique hemorragia após a alta, o doente deverá recorrer ao Serviço de Dermatologia onde decorreu a intervenção ou, em alternativa, ao Serviço de Urgência, onde poderão ser vistas as medidas hemostáticas locais. Numa minoria de casos,

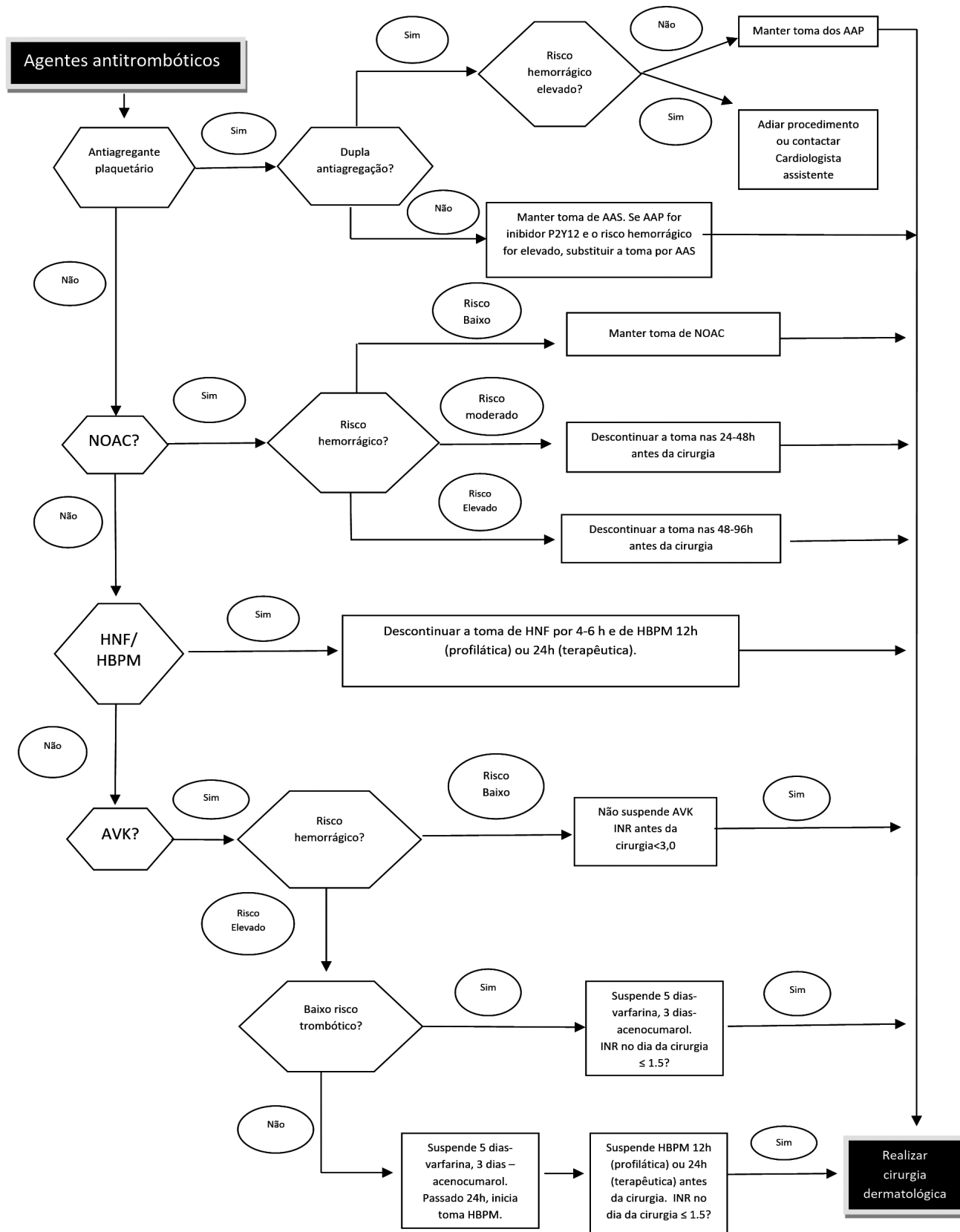


Figure 1 - Algoritmo de decisão para a suspensão dos fármacos antitrombóticos.

AAS- ácido acetilsalicílico; AAP- antiagregantes plaquetários; AVK- antagonistas da vitamina K; HBPM- heparina de baixo peso molecular; HNF- heparina não fracionada; NOAC- anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.

pode ser necessária uma nova intervenção cirúrgica para controlar a hemorragia.

Em situações de hemorragias de difícil controlo e/ou associadas a instabilidade hemodinâmica durante ou após a cirurgia, terão que ser fornecidas medidas de suporte. No caso de doentes que estão sob terapêutica antitrombótica, deve ser contactado o Serviço de Imunohemoterapia para ponderar a administração de terapia de reversão indicada para o(s) antitrombótico(s) em causa (Tabela 8). Estas medidas são válidas para hemorragias intra e pós-operatórias.

CONCLUSÃO

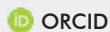
Na cirurgia dermatológica de um doente sob terapêutica antitrombótica, o planeamento prévio deve ser rigoroso. Em primeiro lugar, é fulcral que o procedimento seja antecedido de uma consulta pré-operatória. Nessa consulta, deve-se colher uma história clínica completa do doente, dando particular ênfase aos motivos de antiagregação/anticoagulação, quais os fármacos que toma, patologias pré-existentes e história prévia de hemorragias. A partir desses dados, do risco hemorrágico da cirurgia a efetuar e de acordo com o tratamento anti-trombótico em curso, pondera-se a suspensão da terapêutica anti-trombótica (Fig. 1). A decisão relativamente à estratégia de gestão dos antiagregantes/anticoagulantes deve ser comunicada oralmente e de forma escrita ao doente.

A abordagem cirúrgica deve ser planeada para minimizar o risco hemorrágico e o agendamento da cirurgia dos doentes sob terapêutica antitrombótica deve ser cuidadoso. Em caso de hemorragia no período perioperatório, medidas hemostáticas locais como o uso de pensos compressivos, aplicação indireta de gelo ou a sutura do vaso sangrante, demonstram, na maior parte das situações, eficácia no seu controlo.

Com uma prática clínica ajustada ao risco trombotico e hemorrágico individual destes doentes, poderemos obter melhores resultados cirúrgicos e minimizar as complicações tromboticas e hemorrágicas perioperatórias.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Suporte Financeiro:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Diana Carneiro Leão: <https://orcid.org/0000-0002-7010-0651>
André Cerejeira: <https://orcid.org/0000-0001-9416-4388>
Miguel Costa e Silva: <https://orcid.org/0000-0003-4012-5660>
M do Carmo Koch: <https://orcid.org/0000-0002-0129-2928>
Filomena Azevedo: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6382>

Corresponding Author: Diana Carneiro Leão
Address: Centro Hospitalar Universitário de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro - 4200-319 Porto Portugal
E-mail: dianaleao81@hotmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

REFERÊNCIAS

1. Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart*. 2018;104:1461-67. doi:10.1136/heartjnl-2016-310581
2. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018;92:108-18. doi:10.1016/j.ejca.2017.12.024
3. Iyengar S, Yeager DG, Cohen JL, Ozog DM. Update and Review of Bleeding Considerations in Dermatologic Surgery: Anticoagulants and Antiplatelets. *Dermatol Surg*. 2020;46:192-201. doi:10.1097/DSS.0000000000002266
4. Brinca A, Pinto Gouveia M, Vieira R. Antiplatelet and anticoagulant therapy in dermatological surgery- clinical practice recommendations. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2015;73:427-37.
5. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Peri-procedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871-98. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.024
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
7. Martins R, Lopes S, Fraga C, Gonçalves L. Gestão de doentes hipocoagulados na prática clínica no serviço de estomatologia do Centro Hospitalar Universitário de S. João. *Rev Assoc Médicos Estomato Port*. 2019;16:10-14.
8. Sporbeck B, Georges Bechara F, Häfner HM, Koenen W, Kolk A, Koscielny J, et al. S3 guidelines for the management of anticoagulation in cutaneous surgery. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:346-56. doi:10.1111/ddg.12576.
9. Bray A. British Society for Dermatological Surgery Guidance on Antithrombotics and Skin Surgery. *Br Soc Dermatologists*. [accessed Dec 2020] Available from: <https://bsds.org.uk/resources/bsds-bad-guidelines/>
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298
11. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9:120-38. doi:10.2450/2010.0066-10
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Hear Rhythm*. 2019;16:e66-e93. doi:10.1016/j.hrthm.2019.01.024
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
14. Straith RE, Raju DR, Hipps CJ. The study of hematomas in 500 consecutive face lifts. *Plast Reconstr Surg*. 1977;59:694-8. doi:10.1097/0006534-197705000-00012
15. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatol Ther*. 2011;24:537-50. doi:10.1111/j.1529-8019.2012.01454.x
16. Salem RO, Laposata M. Effects of alcohol on hemostasis. *Am J Clin Pathol*. 2005;123 Suppl. doi:10.1309/113n8eufxyueccn
17. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-62. doi:10.1182/blood-2012-06-415943
18. Fonseca C, Alves J, Araújo F. Peri-Operative Management of Antithrombotic Agents: Results of the 3rd Consensus Meeting of the Portuguese Society of Anesthesiology. *Rev Port Soc Anestesiol*. 2014; 23
19. Dornbos D, Nimjee SM. Reversal of Systemic Anticoagulants and Antiplatelet Therapeutics. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29:537-45. doi:10.1016/j.nec.2018.06.005
20. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.053
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Capriani JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833. doi:10.1056/NEJMoa1501035.
22. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:7S-47S. doi:10.1378/chest.1412S

23. Shimizu I, Jellinek NJ, Dufresne RG, Li T, Devarajan K, Perlis C. Multiple antithrombotic agents increase the risk of postoperative hemorrhage in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:810-6. doi:10.1016/j.jaad.2008.01.014
24. Robinson J, Hanke CW, Siegel DM, Fratila A. *Surgery of the Skin: Procedural Dermatology.* Amsterdam: Mosby-Elsevier; 2010.
25. Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. Validated adherence scales used in a measurement-guided medication management approach to target and tailor a medication adherence intervention: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016;6:e013375. doi:10.1136/bmjopen-2016-013375
26. Fischer D, Orlando P, Shane-McWhorter L. Mohs micrographic surgery: Key pharmacologic considerations. *Consult Pharm.* 2017;32:450-7. doi:10.4140/TCP.n.2017.450
27. Rizk C, Monroe H, Orengo I, Rosen T. Needlestick and sharps injuries in dermatologic surgery: A review of preventative techniques and post-exposure protocols. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:41-9.
28. Cook JL, Perone JB. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol.* 2003;139:143-152. doi:10.1001/archderm.139.2.143
29. Singer AJ, Dagum AB. Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med.* 2008;359:1037-46. doi:10.1056/NEJMra0707253
30. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: Efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010;251:217-28. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
31. Al-Mubarak L, Al-Haddab M. Cutaneous wound closure materials: An overview and update. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6:178. doi:10.4103/0974-2077.123395
32. Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents: A prospective study. *Dermatologic Surg.* 1997;23:381-83. doi:10.1111/j.1524-4725.1997.tb00065.x
33. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS Jr, Pohl D, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg.* 2018;227:521-36.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.183
34. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72. doi:10.1378/chest.09-1584
35. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol.* 2016;1:921-8. doi:10.1001/jamacardio.2016.3028