

Tratamento da epistaxe: novas abordagens clínicas

Treatment of epistaxis: new clinical approaches

Tratamiento de epistaxis: nuevos enfoques clínicos

Ana Gabriella Chefer de Oliveira Silva¹, Isabella Rodrigues Rousso¹, Rafaela Ferreira do Nascimento¹, Tallita Lougon Duarte¹, Alice Marqui Mattos¹, Paulo Vitor da Cruz Simas Siqueira¹, Emilio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura sobre o tratamento da epistaxe, ou sangramento nasal. **Revisão bibliográfica:** O Ácido Tranexâmico (TXA), que se mostrou eficaz em diferentes contextos, incluindo pacientes que usam antiagregantes plaquetários. O TXA foi superior a outras intervenções, proporcionando hemostasia mais rápida, menor taxa de recorrência e maior satisfação do paciente. A administração oral, intranasal e tópica do TXA demonstrou sua versatilidade. Além disso, a aplicação tópica intranasal do TXA foi eficaz, reduzindo a necessidade de tamponamento nasal e ressangramento em 24 horas. **Resultados:** Estudos comparativos confirmaram a superioridade do TXA sobre adrenalina, tetraciclina e tamponamento nasal anterior no tratamento da epistaxe. No entanto, é necessário considerar diferenças metodológicas entre os estudos e ampliar as pesquisas para confirmar e expandir seus benefícios.

Palavras-chave: Epistaxe, Tratamento, Clínica.

ABSTRACT

Objective: To review the literature on the treatment of epistaxis, or nosebleeds. **Bibliographic review:** The Tranexamic Acid (TXA), which proved to be effective in different contexts, including patients using antiplatelet drugs. TXA was superior to other interventions, providing faster hemostasis, lower recurrence rate, and greater patient satisfaction. Oral, intranasal and topical administration of TXA has demonstrated its versatility. Furthermore, intranasal topical application of TXA was effective, reducing the need for nasal packing and rebleeding within 24 hours. **Results:** Comparative studies have confirmed the superiority of TXA over adrenaline, tetracycline, and anterior nasal packing in the treatment of epistaxis. However, it is necessary to consider methodological differences between studies and expand research to confirm and extend its benefits.

Keywords: Epistaxis, Treatment, Clinical.

¹ Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura sobre el tratamiento de la epistaxis o hemorragias nasales. **Revisión de la literatura:** El ácido tranexámico (TXA), que han demostrado ser efectivas en diferentes contextos, incluidos pacientes que usan agentes antiplaquetarios. El ATX fue superior a otras intervenciones, ya que proporcionó una hemostasia más rápida, una menor tasa de recurrencia y una mayor satisfacción del paciente. La administración oral, intranasal y tópica de TXA demuestra su versatilidad. Además, la aplicación tópica intranasal de TXA fue eficaz, reduciendo la necesidad de taponamiento nasal y el resangrado en 24 horas. **Resultados:** Estudios comparativos han confirmado la superioridad del TXA sobre la adrenalina, la tetraciclina y el taponamiento nasal anterior en el tratamiento de la epistaxis. Sin embargo, es necesario considerar las diferencias metodológicas entre los estudios y ampliar la investigación para confirmar y extender sus beneficios.

Palabras clave: Epistaxis, Tratamiento, Clínica.

INTRODUÇÃO

A epistaxe, comumente conhecida como sangramento nasal, é a ocorrência de sangramento proveniente da mucosa nasal. Pode ser classificada em dois tipos principais: epistaxe anterior e epistaxe posterior, com base na localização do sangramento.

A epistaxe anterior é mais comum e ocorre quando o sangramento se origina na parte frontal do nariz, na área conhecida como plexo de Kiesselbach ou área de Little. Esta área é um ponto de encontro de várias artérias, incluindo a artéria etmoidal anterior, a artéria esfenopalatina, a artéria nasal septal posterior e a artéria labial ascendente.

O sangramento geralmente é unilateral e pode ser controlado com pressão direta no nariz. A epistaxe posterior é menos comum, mas geralmente é mais grave. O sangramento ocorre na parte posterior do nariz, próximo à nasofaringe, e pode ser devido a causas como hipertensão, trauma ou condições sistêmicas. O sangramento pode ser mais difícil de controlar e, às vezes, requer intervenção médica para interrompê-lo (KRULEWITZ NA e FIX ML, 2019; WOMACK JP, et al., 2018).

Um dos cenários que se destaca é a hereditariedade da telangiectasia hemorrágica, como visto na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (HHT). Essa condição genética, que afeta milhares de pessoas, é marcada por anormalidades vasculares que resultam em epistaxe recorrente e espontânea (PETERSON AM, 2020). Em paralelo, a busca por terapias inovadoras conduz à exploração de medicamentos como o itraconazol, cujos efeitos antiangiogênicos podem trazer novas perspectivas para o tratamento da epistaxe (KROON S, et al., 2021).

Outro ponto de convergência é a variedade de tratamentos tópicos propostos para a epistaxe, destacando a necessidade de abordagens menos invasivas e mais eficazes. O uso do timolol em uma formulação de gel termossensível, por exemplo, emerge como uma potencial solução para a epistaxe associada à HHT (PETERSON AM, 2020). Já o ácido tranexâmico, aplicado topicamente, mostra-se como uma opção promissora, especialmente em pacientes que utilizam antiagregantes plaquetários (ZAHED R, et al., 2018).

Além disso, observa-se a busca por alternativas aos métodos convencionais de controle do sangramento nasal. O Floseal Hemostatic Matrix, um agente hemostático tópico utilizado para controlar o sangramento, composta por partículas de gelatina e trombina, uma enzima que ajuda na coagulação do sangue é apresentado como uma possível opção eficaz, mas a falta de estudos comparativos diretos destaca a necessidade de uma análise mais aprofundada (MURRAY S, et al. 2018).

A simplicidade da compressão direta e a introdução de cliques nasais como uma alternativa não dependente da cooperação do paciente refletem a constante busca por abordagens mais acessíveis e menos invasivas (HAJIMAGHSOUDI M, et al., 2018). Uma abordagem oncológica, que também reflete em

sangramentos nasais também foi levada em consideração, as neoplasias hematológicas. Esta entidade, capaz de promover a epistaxe, são condições que afetam a medula óssea e os órgãos linfoides, comprometendo a produção e função das células hematopoiéticas.

Em 2018, a OMS estimou 509.590 casos de Linfoma Não-Hodgkin e 437.033 casos de Leucemia, sendo a leucemia a neoplasia hematológica mais prevalente no Brasil, com 5.940 novos casos estimados para o biênio 2018-2019. O tratamento dessas neoplasias, muitas vezes envolvendo o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), pode resultar em longos períodos de internação, alto risco de infecção e interferir nos aspectos biológicos, psicológicos e sociais dos pacientes e suas famílias (GRENCHESKI et al., 2021). Durante o período pré e pós-TCTH, os pacientes estão suscetíveis a complicações e toxicidades do tratamento, além de desenvolverem trombocitopenia grave, aumentando a predisposição a sangramentos.

O repouso absoluto era tradicionalmente indicado para pacientes trombocitopênicos, mas estudos indicam que a imobilidade pode resultar em perda rápida e irreversível de função, aumentando a morbidade e mortalidade. Intervenções fisioterapêuticas precoces em receptores de TCTH têm demonstrado efeitos positivos, reduzindo o declínio do desempenho físico, a citopenia e a necessidade de internação hospitalar.

No entanto, a segurança do exercício em pacientes com contagens de plaquetas muito baixas ainda não está totalmente estabelecida, sendo necessário mais estudos para avaliar a frequência e gravidade de eventos hemorrágicos relacionados ao exercício físico em pacientes trombocitopênicos submetidos ao TCTH (GRENCHESKI et al., 2021). Por fim, a abrangência da epistaxe, percorre desde sua manifestação em situações de emergência até seu tratamento no pronto-socorro.

Os desafios associados ao uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, a eficácia do ácido tranexâmico e a necessidade de estratégias mais eficientes na gestão da epistaxe são pontos que permeiam diferentes cenários clínicos (ZAHED R, et al., 2018). Deste modo, o objetivo deste trabalho foi analisar, através de uma revisão de literatura, o tratamento da epistaxe e as novas abordagens clínicas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, na qual foi feita a busca de artigos científicos a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram “epistaxis”, “treatment” e “clinical” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado.

Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2018 e 2023, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

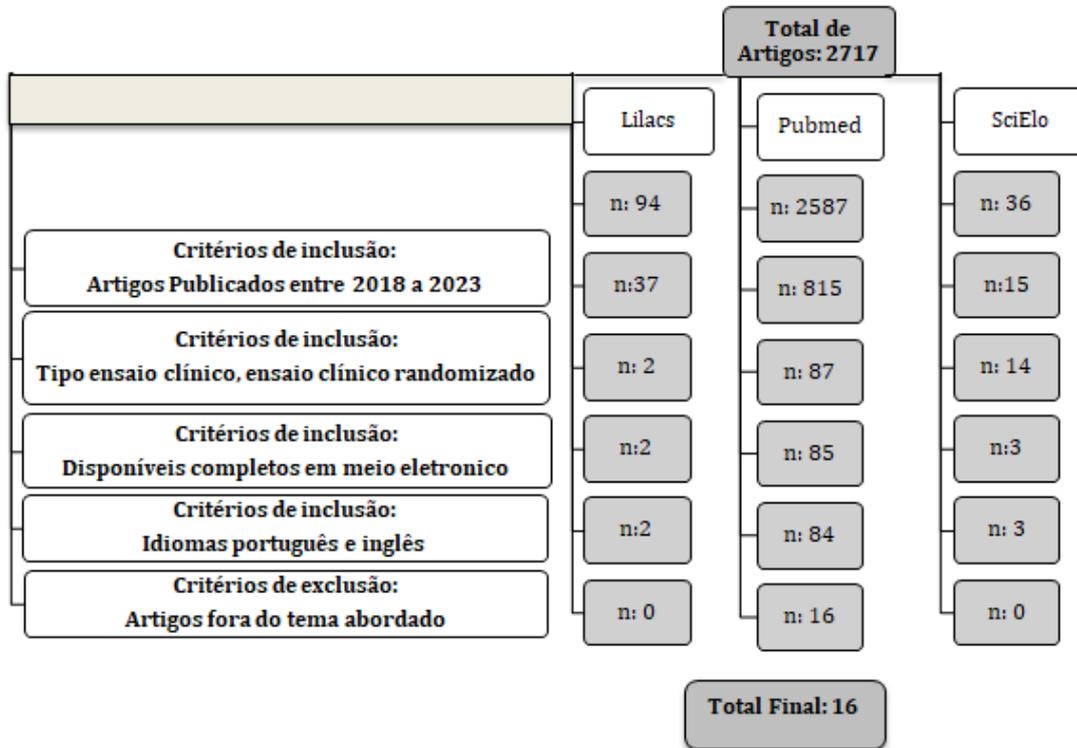
RESULTADOS

Com a utilização dos descritores, obteve-se um total de 2622 trabalhos analisados, 2587 foram selecionados da base de dados PubMed, 3 na base de dados LILACS e 36 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 5 anos (2018-2023), resultou em um total de 867 artigos.

Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado randomizado, totalizando 103 artigos. Desse total, foram incluídos somente os que estavam disponíveis completos em meio eletrônico, obtendo-se um total de 90 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 89 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos

aqueles que não se adequaram ao tema abordado, e os que haviam duplicação, resultando em 16 artigos, conforme ilustrado na (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma para identificação dos artigos.



Fonte: Autores (2024).

Dentre os artigos resultantes, pode-se observar uma vasta alternativa de tratamento. O mais incidente foi o ácido tranexâmico, que se mostrou eficaz e seguro para o controle da epistaxe. Outras pesquisas com Daflon, ablação por microondas, Spray nasal de esteroide, Doxiciclina, Timolol, itraconazol, floseal e cliques nasais, também se mostraram promissoras, porém ainda há uma necessidade de ampliação dos estudos nesse campo.

Quadro 1- Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao tratamento clínico da epistaxe.

Autor	Ano	Amostra	Tratamento utilizado	Resultado
Attia TM	2019	450	Daflon	É um método muito eficaz e seguro para controle da epistaxe idiopática com efeito melhorado com o uso a longo prazo
Koçak HE, et al.	2019	137	Pomada antisséptica tópica, pomada descongestionante tópica, cauterização química	Não houve diferenças significativas
Reuben A, et al.	2021	211	Ácido tranexâmico tópico	O Ácido tranexâmico tópico não é mais eficaz que o placebo no controle do sangramento
Teo WY, et al.	2023	60	Spray nasal de esteróide e anti histamínico	Combinados apresentaram melhor resultado da epistaxe em pacientes com rinite
McWilliams JP, et al.	2022	22	Doxiciclina	A doxiciclina foi segura e bem

				tolerada, no entanto não apresentou reduções significativas no sangramento
MacDonald S, et al	2020	124	Ácido Tranexâmico e Desmopressina	O ácido tranexâmico e a Desmopressina são eficazes como profilaxia hemostática
Lou Z, Wei H, Lou Z.	2019	71	Ablação por microondas (MWA)	A MWA pode controlar eficazmente a epistaxe posterior com baixo custo
Khanwalkar AR, Rathor A, Read AK, et al	2022	39	Bevacizumabe	bevacizumabe submucoso pode estar associada a benefícios adicionais clinicamente significativos
Hosseinalhashemi M, et al.	2022	240	ácido tranexâmico	Associado a uma menor taxa de necessidade de tamponamento nasal anterior
Lee JM, Wu V, Faughnan ME, et al	2019	7	Floseal	Pacientes com epistaxe aguda conseguiram hemostasia com uma aplicação de Floseal
Peterson AM, Lee JJ, Kallogjeri D, et al	2020	27	Timolol	Foi altamente eficaz na redução da epistaxe
Kroon S, Snijder RJ, Hosman AE, et al.	2021	21	Itraconazol	O itraconazol oral melhorou significativamente a epistaxe
Zahed R, et al.	2018	124	Ácido tranexâmico	Resultou em cessação mais rápida do sangramento
Murray S, Mendez A, Hopkins A, et al	2018	26	Floseal	Floseal demonstrou ser uma alternativa de tratamento eficaz, confortável e custo-efetiva
Hajimaghsoudi M, Largani HA, et al	2018	72	Clipes nasais	O uso de clipes nasais com a finalidade de obter hemostasia demonstrou ser significativamente mais eficaz do que a compressão nasal manual
Lou ZC, Hong F, Lou ZH.	2019	100	Ablação por microondas (MWA).	MWA pode ser um tratamento útil pois apresentou menor incidência de epistaxe recorrente

Fonte: Autores (2024).

DISCUSSÃO

A epistaxe, comumente conhecida como sangramento nasal, é uma condição prevalente e variada que pode resultar de diversas causas, incluindo trauma, distúrbios hemorrágicos, efeitos colaterais de medicações ou mesmo ser idiopática (ATTIA TM, 2019).

Nos últimos anos, uma gama de abordagens terapêuticas tem sido explorada para oferecer tratamento eficaz e rápido para essa condição clinicamente desafiadora. Dentre essas abordagens, o ácido tranexâmico (TXA) emergiu como um agente promissor, sendo designado pela Organização Mundial da Saúde como uma medicação essencial (KROON S, et al., 2021).

Diversos estudos foram revisados para explorar a eficácia do ácido tranexâmico em diferentes contextos, demonstraram a eficácia da administração oral de TXA em comparação com placebo, proporcionando um controle mais efetivo do sangramento nasal clínicos (KOÇAK HE, et al., 2021). Esses resultados são corroborados por estudos adicionais que exploraram diversas vias de administração, incluindo intranasal e tópicos (LOU Z, et al, 2019; KHANWALKAR AR, et al., 2022; HOSSEINIALHASHEMI M, et al., 2022).

Destaque é dado ao estudo que comparou TXA com lidocaína, epinefrina e tetraciclina, revelando um controle mais rápido do sangramento e maior satisfação do paciente (ZAHED R, et al., 2018). A comparação de TXA com outros agentes, como adrenalina (ANP) e tetraciclina, reforçou a eficácia do TXA, mostrando melhores taxas de hemostasia, menor tempo de permanência no pronto-socorro e menor taxa de

recorrência. Adicionalmente, houveram pesquisas que trouxeram uma abordagem diferente ao comparar a compressão nasal com TXA, compressão com placebo e tamponamento nasal anterior, destacando a eficácia comparável entre compressão com TXA e tamponamento nasal anterior, com uma menor taxa de recorrência no grupo de TXA (HAJIMAGHSOUDI M, et al., 2018).

Em adolescentes há uma prevalência da epistaxe, especialmente no septo nasal anterior, com isso explora-se a aplicação de micro-ondas (MWA) como uma técnica minimamente invasiva e eficaz para essa faixa etária. Este estudo destaca que MWA pode proporcionar controle mais duradouro, com menor taxa de recorrência em comparação com a cauterização com nitrato de prata (LOU ZC, et al., 2019).

Algumas abordagens foram especificamente a aplicação tópica intranasal de ácido tranexâmico, destacando seus benefícios significativos em relação ao tratamento padrão. Este estudo aponta a redução da necessidade de tamponamento nasal anterior, menor taxa de ressangramento em 24 horas e tempo de permanência mais curto no pronto-socorro (ZAHED R, et al., 2018)

Ao considerar a gama de estudos revisados, a eficácia do ácido tranexâmico em controlar a epistaxe emerge consistentemente. A diversidade de métodos de administração, como oral, intranasal e tópica, ressalta a versatilidade desse agente hemostático. Além disso, a comparação com outras intervenções, como adrenalina, tetraciclina e tamponamento nasal anterior, destaca a superioridade do ácido tranexâmico em termos de hemostasia mais rápida, menor taxa de recorrência e maior satisfação do paciente (REUBEN A, et al., 2023)

Importante mencionar é a consideração do ácido tranexâmico como uma opção de tratamento especialmente benéfica em pacientes que tomam medicamentos antiplaquetários, como evidenciados em vários estudos. Este aspecto é relevante dada a prevalência crescente do uso de agentes antiplaquetários na população, (HAJIMAGHSOUDI M, et al., 2018). A abordagem inovadora de aplicação tópica intranasal de ácido tranexâmico, como explorado por Whitworth et al, oferece uma alternativa eficaz ao tratamento convencional, destacando-se pela rapidez na hemostasia e pela redução do desconforto associado a métodos tradicionais. (HOSSEINIAHACHEMI M, et al., 2022)

Além dos benefícios clínicos, considerações econômicas e de custo-efetividade também surgem, especialmente quando comparando métodos como Floseal e o uso tradicional de embalagem nasal (MURRAY S, et al., 2018). As medicações tópicas para epistaxe, como os vasoconstritores e os agentes hemostáticos, podem ter uma relação com o volume do sangramento, mas essa relação pode variar dependendo da causa subjacente do sangramento nasal e da resposta individual ao tratamento. (WOMACK JP, et al., 2018)

Os vasoconstritores, como a oximetazolina e a fenilefrina, são frequentemente usados para reduzir o sangramento nasal, atuando com objetivo diferente do ATX. Eles funcionam contraindo os vasos sanguíneos no nariz, aliviando a congestão nasal e não são indicados para tratar sangramento excessivo. No entanto, a eficácia pode variar de pessoa para pessoa e também depende da causa do sangramento. (SOSUAN GMN, et al., 2020)

Agentes hemostáticos: Os agentes hemostáticos, como o ácido tranexâmico, também podem ser eficazes no controle do sangramento nasal, esse, por sua vez, indicado para sangramentos mais intensos. Eles funcionam ajudando a estabilizar os coágulos sanguíneos e promovendo a coagulação, o que pode ajudar a interromper o sangramento. (HAJIMAGHSOUDI M, et al., 2018)

Estudos retrospectivos abordaram a frequência de sangramento nasal, conhecido como epistaxe, em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) durante a fisioterapia. A amostra majoritariamente masculina, com idade acima de 30 anos e predominância do TCTH alogênico relacionado, refletiu a tendência observada em estudos epidemiológicos. A análise da relação entre exercício físico e sangramento em pacientes com trombocitopenia grave durante a reabilitação destacou uma baixa frequência de eventos hemorrágicos graves atribuídos ao exercício físico. Outros estudos sobre eventos hemorrágicos em pacientes com câncer submetidos à reabilitação não encontraram associação

entre a gravidade do sangramento e a contagem de plaquetas, embora tenha havido uma maior ocorrência de sangramento em pacientes com contagens de plaquetas mais altas, o que contrasta com outros achados. A literatura também apresenta divergências sobre a associação entre a gravidade da trombocitopenia e o risco de sangramento, sugerindo que outros fatores, como a idade e o tipo de câncer, podem influenciar (GRENCHESKI, et al., 2021).

A aplicação clínica do ácido tranexâmico é uma área em constante evolução, com novas pesquisas e descobertas contribuindo para a compreensão aprofundada de sua eficácia e segurança. Estudos recentes têm explorado ainda mais os efeitos do TXA em populações específicas, como pacientes pediátricos e idosos, bem como seu uso em diferentes contextos clínicos, como cirurgia nasal e trauma facial. Essas investigações têm fornecido insights valiosos sobre a eficácia do TXA em diferentes cenários, contribuindo para sua aceitação generalizada como tratamento de escolha para a epistaxe (LOU ZC, et al., 2019).

Além disso, a segurança do ácido tranexâmico tem sido amplamente avaliada, com a maioria dos estudos concluindo que o medicamento é bem tolerado e tem um perfil de segurança favorável quando usado para o controle do sangramento nasal.

No entanto, é importante notar que, como qualquer medicamento, o TXA pode estar associado a efeitos adversos em alguns pacientes, incluindo distúrbios gastrointestinais, cefaleia e tontura. Portanto, a monitorização cuidadosa dos pacientes que recebem TXA é essencial para garantir sua segurança e eficácia (HOSSEINIALHASHEMI M, et al., 2022).

Além do ácido tranexâmico, outras opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da epistaxe, incluindo o uso de agentes vasoconstritores, cauterização química e procedimentos cirúrgicos. A escolha do tratamento adequado depende da causa subjacente do sangramento nasal, da gravidade do sangramento e das preferências do paciente. Em alguns casos, pode ser necessária uma abordagem multifacetada para controlar efetivamente o sangramento e prevenir a recorrência (HAJIMAGHSOUDI M, et al., 2018).

É importante ressaltar que o tratamento da epistaxe deve ser individualizado e baseado em evidências científicas sólidas. O tratamento com um especialista é essencial para determinar a melhor abordagem terapêutica para cada paciente, uma vez que cada indivíduo tem necessidades diferentes na terapêutica. Com o avanço contínuo da pesquisa nesta área, é provável que novas opções de tratamento sejam desenvolvidas, oferecendo aos pacientes uma gama cada vez maior de opções para o controle eficaz do sangramento nasal.

Em resumo, a análise abrangente dessas discussões destaca o ácido tranexâmico como uma opção terapêutica altamente eficaz para o controle da epistaxe. Suas múltiplas vias de administração e a comparação favorável com outras intervenções consolidam sua posição como uma abordagem versátil e superior no tratamento dessa condição. No entanto, é imperativo reconhecer as especificidades de cada estudo, considerando suas limitações, populações-alvo e desenhos experimentais, para uma aplicação clínica mais precisa e informada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido tranexâmico (TXA) é uma opção terapêutica altamente eficaz para o controle da epistaxe. Demonstrou eficácia em casos idiopáticos e em pacientes que utilizam antiagregantes plaquetários, sendo superior a intervenções como adrenalina, tetraciclina e tamponamento nasal anterior, proporcionando hemostasia mais rápida, menor taxa de recorrência e maior satisfação do paciente. Sua versatilidade é evidenciada pelos métodos de administração oral, intranasal e tópica. Economicamente, o TXA é uma opção custo-efetiva comparada a outros tratamentos tradicionais. Contudo, é importante considerar as diferenças metodológicas e populacionais dos estudos para uma aplicação clínica precisa. Portanto, estudos adicionais são necessários para confirmar e expandir os benefícios do TXA no tratamento da epistaxe.

REFERÊNCIAS

1. ATTIA TM. Efficacy and Safety of Daflon in the Treatment of Idiopathic Epistaxis. *Am J Rhinol Allergy*, 2019; 33(1): 62-68.
2. GRENCHESKI, et al. Bleeding frequency during physiotherapy in thrombocytopenic patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2021; 16(7): 0255413.
3. HAJIMAGHSOUDI M e LARGANI HA, et al. A novel method for epistaxis management: Randomized clinical trial comparing nose clip with manual compression. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(1): 149-150
4. HOSSEINIALHASHEMI M, et al. Intranasal Topical Application of Tranexamic Acid in Atraumatic Anterior Epistaxis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2022; 80(3): 182-188.
5. KHANWALKAR AR, et al. Randomized, controlled, double-blinded clinical trial of effect of bevacizumab injection in management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients undergoing surgical cauterization. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022; 12(8): 1034-1042.
6. KOÇAK HE, et al. Comparison of topical treatment methods used in recurrent anterior epistaxis: a randomized clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021; 87(2): 132-136.
7. KROON SH, et al. Oral itraconazole for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a proof-of-concept study. *Angiogenesis*. 2021; 24(2): 379-386.
8. KRULEWITZ NA e FIX ML. Epistaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2019; 37(1): 29-39.
9. LEE JM, WU V e FAUGHNAN ME, et al. Prospective pilot study of Floseal® for the treatment of anterior epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 1548(1): 48.
10. LOU Z e WEI H. Identification of bleeding sites and microwave thermal ablation of posterior epistaxis. *Acta Otolaryngol*. 2019; 139(1): 70-74.
11. MACDONALD S, et al. Characterization of a large cohort of patients with unclassified bleeding disorder; clinical features, management of haemostatic challenges and use of global haemostatic assessment with proposed recommendations for diagnosis and treatment. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42(2): 116-125.
12. MCWILLIAMS JP, et al. North American Study for the Treatment of Recurrent Epistaxis with Doxycycline: The NOSTRIL trial. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(5): 1115-1125.
13. MURRAY MH, et al. Management of Persistent Epistaxis Using Floseal Hemostatic Matrix vs. traditional nasal packing: a prospective randomized control trial. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 47(1): 3.
14. PETERSON LK et al. Efficacy of Timolol in a Novel Intranasal Thermosensitive Gel for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Associated Epistaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 146(11): 1006-1014.
15. REUBEN A, et al. The Use of Tranexamic Acid to Reduce the Need for Nasal Packing in Epistaxis (NoPAC): Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2021; 77(6): 631-640.
16. SOSUAN GMN, et al. A randomized controlled trial on the effects of oxymetazoline nasal spray after dacryocystorhinostomy among adult patients. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1): 236.
17. TEO WY, et al. Outcome of childhood epistaxis with treatment of allergic rhinitis: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(3): 1127-1135.
18. WOMACK JP, et al. Epistaxis: Outpatient Management. *Am Fam Physician*. 2018; 98(4): 240-245.
19. ZAHED R, et al. Topical Tranexamic Acid Compared with Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med*. 2018; 25(3): 261-266.