MARIA FERNANDA CERNAWSKY INNOCENCIO RIZZO

Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas

São Paulo

2014

MARIA FERNANDA CERNIAWSKY INNOCENCIO RIZZO

**Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias
corretivas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Cirurgia

Área de concentração:
Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:
Profª Drª Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2999
FMVZ

Rizzo, Maria Fernanda Cerniawsky Innocencio
Emprego do ácido tranexânico em cães submetidos à osteotomias corretivas / Maria Fernanda Cerniawsky Innocencio Rizzo. -- 2014.
82 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2014.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Anestesia. 2. Perda sanguínea. 3. Ácido tranexânico. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos a osteotomias corretivas", protocolado sob o nº 2666/2012, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no Uso de Animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 11/4/2012.

We certify that the Research "Use of tranexamic acid in dogs undergoing corrective osteotomy surgery", protocol number 2666/2012, utilizing 30 (thirty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the Use of Animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 4/11/2012.

São Paulo, 2 de julho de 2014.

Marcelo Bahia Labruna

Membro Titular da CEUAVet.

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fone: + 55 11 3091-7671/7676/0904
Fax: +55 11 3032-2224
E-mail: ceuavet@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

ERRATA

RIZZO, M. F. C. I. Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas. [Use of tranexamic acid in dogs undergoing corrective osteotomy surgery]. 2014. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Página	Parágrafo	Onde se lê	Leia-se
Ficha catalográfica	2º	Emprego do ácido tranexânico [...]	Emprego do ácido tranexâmico [...]

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: RIZZO, Maria Fernanda Cerniawsky Innocencio

Título: Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

***“Conhecimento não é aquilo
que você sabe, mas o que você faz
com aquilo que você sabe.” – Aldous Huxley***

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Denise Tabacchi Fantoni, mais do que uma professora, uma amiga e um exemplo, por todas as conversas, discussões e principalmente pelos ensinamentos.

À minha família, por estarem sempre ao meu lado e servirem de exemplo a ser seguido, principalmente minha mãe, Maysa Rizzo, e minha irmã, Maria Beatriz Rizzo, por sempre acreditarem e verem em mim mais do que eu poderei ser.

Ao meu marido, Apoena C. Innocencio Rizzo, por tornar este sonho possível, por estar sempre ao meu lado ajudando durante esta jornada, incentivando nos momentos que pensei em desistir.

Às professoras Aline Ambrósio e Silvia Cortopassi, por estarem sempre dispostas a ajudar e incentivar, desde a graduação.

Ao Prof. Cassio Ferrigno pela colaboração e apoio durante este projeto.

Aos amigos do LOCT, antigos e atuais, pela paciência e disponibilidade em ajudar, sem vocês essa trajetória teria sido bem mais complicada.

À Larissa Borges Cardozo, pela ajuda na execução do projeto além da amizade que vence a distância.

Aos amigos de pós-graduação, Eutalio Pimenta, Felipe Silveira, Amadeu Batista Neto, Thais Rosseto, Jenifer Marques e Keila Ida pelo companheirismo, amizade e contribuírem de alguma forma para este trabalho.

À Geni Patricio, Patricia B. Flor, Fernanda Devito, Lara Facó, Paula F. Pacheco pela amizade, pela convivência e toda ajuda e conselhos.

À Julia Bezerra, pela amizade e por entender os momentos de ausência, estando sempre disposta a ajudar.

Aos enfermeiros Jesus dos Anjos Vieira, Otavio Rodrigues dos Santos, que com muita paciência foram essenciais na realização deste estudo.

Aos secretários do VCI, Ney e Livia, por todo auxilio durante o mestrado.

RESUMO

RIZZO, M. F. C. I. **Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas.** [Use of tranexamic acid in dogs undergoing corrective osteotomy surgery]. 2014. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A pressão sanguínea é responsável pela manutenção de importantes funções corpóreas. Uma perda de sangue que leve à queda brusca dessa pressão resulta em ineficiente perfusão tecidual e, conseqüentemente, em déficit de oxigênio e acúmulo de metabólitos. Quando em excesso, a perda sanguínea pode levar o paciente ao choque e a complicações anestésicas e cirúrgicas. O uso de um fármaco antifibrinolítico, como o ácido tranexâmico, pode minimizar o sangramento transoperatório, e é preferível à transfusão sanguínea. Este composto já é amplamente utilizado em cirurgias ortopédicas humanas, que apresentam alto grau de sangramento e geralmente requerem a transfusão sanguínea. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da utilização do ácido tranexâmico em cães submetidos a cirurgias com grande potencial de perda sanguínea. Foram incluídos 21 cães com ruptura de ligamento ou luxação de patela, com necessidade de osteotomia corretiva, distribuídos em 2 grupos. O primeiro grupo recebeu ácido tranexâmico em bolus, no momento da indução, na dose de 10 mg/kg seguido de infusão contínua na taxa de 1 mg/kg/hora já o segundo recebeu solução salina 0,9% no volume correspondente ao volume do fármaco. A estimativa da perda sanguínea foi feita através da pesagem dos campos cirúrgicos, compressas e gases quando secos e, posteriormente, quando embebidos em sangue, além disso foram dosadas a concentração sérica de lactato, tempos de coagulação, hemograma e hemogasometria, nos dados momentos: TB (basal), T1 (1 hora após a indução anestésica) e T2 (imediatamente ao final do procedimento cirúrgico). Utilizou-se análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), seguido pelos testes de Tukey e t-Student, valores de $p < 0,05$ expressam diferença estatística. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a nenhum dos parâmetros avaliados exceto as idades dos animais que foram significativamente mais velhos no grupo GSF quando comparados ao grupo GAT, também não houve diferença em relação à quantidade de sangue perdida nos diferentes grupos. Sendo assim, o

ácido tranexâmico não foi eficaz em diminuir a perda sanguínea em cães submetidos a osteotomias corretivas.

Palavras-chave: Anestesia. Perda sanguínea. Ácido tranexâmico.

ABSTRACT

RIZZO, M. F. C. I. **Use of tranexamic acid in dogs undergoing corrective osteotomy surgery**, [Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas.]. 2014. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2014.

Blood pressure is responsible for the maintenance of important body functions. A blood loss leading to low blood pressure results in ineffective tissue perfusion, oxygen deficit and accumulation of metabolites. When in excess, blood loss can lead to hypovolemic shock and surgical and anesthetic complications. The use of an antifibrinolytic drug, such as tranexamic acid, can minimize bleeding during surgery, and it is preferable to blood transfusion. This drug is widely used in human orthopedic surgery, with a high degree of bleeding which often requires blood transfusion. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the use of tranexamic acid in dogs undergoing surgery with great potential of blood loss. 21 animals with ruptured cruciate ligament or patellar luxation, undergoing corrective osteotomy, were divided in 2 groups. The first group received tranexamic acid as a bolus, at the time of induction, at a dose of 10mg/kg followed by continuous infusion at the rate of 1mg/kg/hour. The second group, received saline solution 0.9% in volume corresponding to the volume of the drug. The estimation of blood loss was made by weighing the surgical drapes and gauzes when dry and then when soaked in blood, besides was dosed in addition serum lactate, coagulation times, blood count and blood gas analysis at three specific moments during the procedure: TB (baseline), T1 (1 hour after anesthesia induction) and T2 (immediately before the end of procedure). Statistical analysis was performed by ANOVA for repeated measurements, followed by Tukey and t-Student's test, values with $p < 0,05$ were considered significant. There were no statistical difference between the groups regarding any of the parameters except the ages of the animals that were significantly older at the GSF group when compared to the GAT group. Regarding the blood loss, there were no difference as well. Therefore the tranexamic acid was not effective in reducing blood loss in dogs undergoing corrective osteotomies.

Keywords: Anesthesia. Blood loss. Tranexamic acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da pressão arterial média (PAM – mmHg) dos animais nos diferentes grupos estudados.....	36
Gráfico 2 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do tempo de protrombina (TP – seg) dos animais nos diferentes grupos estudados.....	40
Gráfico 3 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa – seg) animais nos diferentes grupos estudados.....	40
Gráfico 4 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do fibrinogênio dos animais nos diferentes grupos estudados.....	41
Gráfico 5 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do volume (mL) de sangue perdido pelos animais nos diferentes grupos estudados.....	45
Gráfico 6 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da porcentagem entre volume de sangue perdido e peso vivo (%) dos animais nos diferentes grupos estudados.....	45
Gráfico 7 -	Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da relação entre volume de sangue perdido e peso vivo (mL/Kg) dos animais nos diferentes grupos estudados.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores médios e desvios-padrão do peso dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.....	33
Tabela 2 -	Distribuição de sexo por número absoluto e de porcentagem dentro dos diferentes grupos estudados.....	33
Tabela 3 -	Valores médios e desvios-padrão da idade dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.....	34
Tabela 4 -	Tipos de procedimentos cirúrgicos realizados nos diferentes grupos, em números absolutos.	34
Tabela 5 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC - bpm), pressão arterial média (PAM - mmHg) e temperatura (°C) dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.....	35
Tabela 6 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (<i>f</i> - mpm), fração expirada de isofluorano (EtIso - %) e fração expirada de dióxido de carbono (EtCO ₂) dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.....	37
Tabela 7 -	Valores médios e desvios-padrão dos valores de hemograma dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.....	38
Tabela 8 -	Valores médios e desvios-padrão dos valores de coagulograma dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados	39
Tabela 9 -	Valores médios e desvios-padrão dos valores de hemogasometria dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados	39
Tabela 10-	Valores do volume total (mL) e valores em relação ao peso do animal (%) e relação volume por peso do animal (mL/kg) durante procedimento cirúrgico dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados	41

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	graus celsius
ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>
bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
EtCO ₂	Fração expirada de dióxido de carbono
EtIso	fração expirada de isoflurano
FC	freqüências cardíaca
FiO ₂	concentração de oxigênio inspirado
<i>f</i>	freqüência respiratória
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
g	Grama
GAT	Grupo Ácido Tranexâmico
GSF	Grupo Solução Fisiológica
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
HCO ₃	bicarbonato plasmático
IM	via intramuscular
IV	via intravenosa
Kg	Quilograma
L	Litro
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Militro

mmHg	milímetros de mercúrio
MPA	Medicação pré-anestésica
mpm	movimento por minuto
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio
PAS	pressão arterial sistólica
pH	potencial hidrogênico
RPA	Recuperação pós-anestésica
sO ₂	saturação de oxigênio
TB	tempo basal
T0	tempo basal anestesiado
T1	tempo 1 hora após indução
T2	tempo 2 horas após a indução
TPLO	<i>Tibial plateau leveling osteotomy</i>
TTA	<i>Tibial tuberosity advancement</i>
VCI	Departamento de Clínica Cirúrgica Veterinária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	HEMODINÂMICA	19
2.2	ÁCIDO TRANEXÂMICO	21
3	OBJETIVOS	25
4	MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1	ANIMAIS	26
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
4.3	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	27
4.4	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	28
4.5	TEMPOS E PARÂMETROS AVALIADOS	29
4.5.1	Frequência cardíaca	29
4.5.2	Frequência respiratória	30
4.5.3	Pressão arterial	30
4.5.4	Capnografia	30
4.5.5	Avaliação hematológica	31
4.5.6	Tempos de coleta dos parâmetros	31
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
6	RESULTADOS	33
6.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	33
6.1.1	Animais – idade, peso, sexo e raças	33

6.1.2 Tipos de cirurgia	34
6.2 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES	35
6.2.1 Frequência cardíaca	36
6.2.2 Pressão arterial média	36
6.2.3 Temperatura	37
6.3 PARÂMETROS VENTILATÓRIOS	38
6.4 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	39
6.4.1 Hemograma	39
6.4.2 Coagulograma	40
6.5 PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS	43
6.5.1 pH	44
6.5.2 Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2)	44
6.5.3 Pressão parcial de Oxigênio (PaO_2)	44
6.5.4 Saturação de oxigênio (sO_2)	44
6.5.5 Bicarbonato (HCO_3)	45
6.5.6 Excesso de base (ABE)	45
6.5.7 Lactato	45
6.6 PERDA SANGUÍNEA	46
7 DISCUSSÃO	48
8 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICES	59
ANEXO	81

1 INTRODUÇÃO

A pressão arterial é responsável por importantes funções fisiológicas, como controle do volume e da composição dos fluidos corpóreos além da excreção de metabólitos (BOSTRÖM et al., 2006). A perda de sangue pode acarretar em importante diminuição da pressão arterial, levando à inadequada perfusão tecidual e refletindo em distribuição deficiente de oxigênio e nutrientes e acúmulo de metabólitos. A perda sanguínea, se excessiva, predispõe o paciente ao choque e a complicações anestésicas e cirúrgicas.

Com o objetivo de se manter a volemia do paciente, e portanto a pressão arterial e o débito cardíaco, podem ser empregados tanto fluidos cristaloides quanto coloides (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). No entanto, esses fluidos acelulares podem ser ineficazes na restauração do transporte de oxigênio quando a perda de hemácias é excessiva (FANTONI et al., 2005), fazendo-se necessária a utilização de hemocomponentes. Entretanto, as transfusões sanguíneas devem ser evitadas o máximo possível, pois estão associadas a inúmeros riscos para o paciente. De fato, segundo alguns autores, a transfusão de hemocomponentes pode acarretar reações e contaminação, sobretudo quando várias unidades de sangue são necessárias. Nesses casos, o uso de um fármaco antifibrinolítico como o ácido tranexâmico é preferível, pois pode minimizar ou atenuar o sangramento transoperatório e, assim, evitar a transfusão (MANIAR et al., 2012).

A fim de se utilizar tanto a transfusão de hemocomponentes quanto suas alternativas de forma adequada e segura, faz-se necessária a estimativa de perda sanguínea em cada tipo de intervenção cirúrgica. Desta forma, levando-se em consideração as condições do paciente, bem como a perda esperada para determinada cirurgia, pode-se intervir da melhor forma possível.

A mensuração da perda de sangue em humanos é realizada em praticamente todos os procedimentos cirúrgicos nos quais há expectativa de sangramento importante, permitindo que a reposição volêmica seja feita com maior controle. Na literatura podem ser encontradas as taxas de perda para cada tipo de procedimento cirúrgico. Além disso, o uso do ácido tranexâmico em humanos tem se mostrado, ao

longo dos últimos anos, muito eficaz em cirurgias ortopédicas, cardíacas e trauma sendo amplamente utilizado em grande parte dos procedimentos com sucesso (KER et al., 2012; ROBERTS et al., 2013). Em Medicina Veterinária, apesar do uso deste fármaco em diversos procedimentos e situações de sangramento excessivo, não há comprovação na literatura acerca de sua eficácia em cães.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HEMODINÂMICA

A perda sanguínea excessiva durante os procedimentos cirúrgicos está entre as complicações que podem aumentar consideravelmente a morbidade e mortalidade no período pós-operatório (WU et al., 2012), pois leva a um quadro de hipotensão severa resultando em comprometimento da função cardiovascular, diminuição do débito cardíaco e diminuição da distribuição e extração de oxigênio necessário à sobrevivência (MUIR, 2007). Portanto, a estimativa da perda sanguínea durante o período transoperatório deve ser parte integrante de qualquer procedimento cirúrgico, sendo que essa avaliação dinâmica permite que sejam feitas manobras adequadas a fim de melhorar as condições do paciente. No entanto, na Medicina Veterinária existem poucas publicações acerca deste assunto (LEE et al., 2006). Ademais, a quantificação da perda sanguínea transoperatória além de imprecisa é também muito subestimada.

De fato, existem evidências de que a perda sanguínea excessiva, juntamente com a transfusão de sangue autólogo, podem ter efeitos deletérios na recuperação tanto imediata quanto tardia. Além disso, no paciente oncológico, existe a hipótese de que a perda de sangue excessiva associada à transfusão de sangue pode estar relacionada à reincidência dos tumores (LLOYD et al., 2010).

Ainda, a diminuição do volume sanguíneo circulante no organismo inicia mecanismos compensatórios na tentativa de conter o ciclo de deterioração hemodinâmica que se estabelece. A resposta homeostática compreende três fases: hemostasia primária, que depende fundamentalmente das plaquetas; coagulação, onde são ativados os fatores de coagulação e o fibrinogênio é convertido em fibrina, que forma um coágulo estável junto às plaquetas; e, por último, a fibrinólise, que remove o coágulo e restabelece o fluxo sanguíneo no local. Os antifibrinolíticos atuam inibindo a fibrinólise, ou seja, estabilizando os coágulos por mais tempo

(BAKER, 2006).

A avaliação laboratorial é imprescindível para análise da hemostasia do animal. Para tanto, deve-se realizar avaliação laboratorial com contagem de células vermelhas e plaquetas. Já o coagulograma deve conter, no mínimo, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou tempo de coagulação ativada (TCA), tempo de protrombina (TP) e fibrinogênio (BAKER, 2006). Os tempos de coagulação devem receber especial importância não somente para avaliar pacientes com suspeita de coagulopatia mas sobretudo na avaliação pré-anestésica tendo em vista que diversas intercorrências durante o procedimento cirúrgico podem interferir diretamente com a hemostasia (MOROZ, 2008).

Ainda no que se refere à hemostasia, já foi demonstrado que a hipotermia, bem como a acidose, pode alterar os valores dos tempos de coagulação encontrados. Em humanos, a tríade hipotermia, acidose e hemodiluição é um quadro de alterações frequentes relacionadas às coagulopatias (DIRKMANN et al., 2008).

Para a determinação da perda sanguínea cirúrgica, diversos autores reconhecem que a pesagem de gases, compressas e panos de campo quando secas e posteriormente quando embebidas em sangue resulta em uma estimativa bastante real da quantidade perdida (STAHL et al., 2012), já que, como a densidade do sangue é considerada 1,05, sabe-se que o peso encontrado é correspondente ao volume de sangue pedido (TRUDNOWSKI; RICO, 1974).

Por outro lado, quando há utilização de aspirador cirúrgico, deve-se coletar uma amostra desse líquido e determinar seu hematócrito, bem como o hematócrito do paciente, para então calcular a quantidade de sangue contida naquele líquido (WAGNER; DUNLOP, 1993), já que, devido ao processo de aspiração, pode conter solução fisiológica utilizada para irrigar o campo cirúrgico durante o procedimento bem como outros fluidos corpóreos, como líquido sinovial, em casos de cirurgias ortopédicas com articulação aberta.

$$\text{Volume de sangue no aspirado} = \frac{\text{Ht fluido} \times \text{volume do fluido}}{\text{Ht do animal}}$$

(WAGNER; DUNLOP, 1993)

2.2 ÁCIDO TRANEXÂMICO

Algumas das estratégias utilizadas para diminuir a perda sanguínea no transoperatório incluem a otimização do processo de coagulação e a inibição da fibrinólise. Neste sentido, o antifibrinolítico conhecido como ácido tranexâmico surgiu como alternativa interessante à transfusão de sangue nas cirurgias ortopédicas e cardíacas (SCHULMAN, 2012), devido ao baixo risco de complicações associadas ao seu uso quando comparado aos benefícios apresentados (CAP et al., 2011).

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico sintético derivado da lisina que atua bloqueando os sítios deste aminoácido nas moléculas de plasminogênio inibindo assim a ação da fibrinólise (DUNN; GOA, 1999). Não tem atuação sobre os fatores de coagulação, tampouco sofre influência da administração concomitante de heparina ao paciente (BROWN; THWAITES; MORGAN, 1997). Após a administração intravenosa deste fármaco, 95% é eliminado inalterado na urina, portanto, deve-se evitar seu uso em pacientes com alterações renais significativas bem como em pacientes com histórico de doenças tromboembólicas. Sabe-se ainda que este fármaco tem o potencial de atravessar a barreira hematoencefálica e de difundir-se rapidamente para articulações e membranas sinoviais (DUNN; GOA, 1999).

Pode ser utilizado em uma gama de quadros hemorrágicos, reduzindo significativamente a perda sanguínea pós-operatória bem como a necessidade de transfusões sanguíneas no transoperatório, fato corroborado por diversos estudos clínicos (BOYLAN et al., 1996; BROWN; THWAITES; MORGAN, 1997; ROBERTS et al., 2013; SA-NGASOONGSONG et al., 2013). Além disso, apresenta poucos efeitos adversos estando esses relacionados quase exclusivamente a náuseas, êmese, diarreia e, mais raramente, reações ortostáticas (DUNN; GOA, 1999). No entanto, acredita-se que altas doses do ácido tranexâmico, em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea, possam aumentar em 1,3 a 3,8% a incidência de eventos convulsivos (MURKIN et al., 2010). No homem, a dose recomendada de

ácido tranexâmico para o controle de fibrinólise local varia de 500 mg a 1,5 g pela via oral. Já quando se refere à fibrinólise generalizada, recomenda-se uma única dose de 1 g ou 10 mg/kg pela via intravenosa, podendo-se associar também a infusão contínua na dose de 1mg/kg/hora (DUNN; GOA, 1999; HORROW; RIPER, 1995).

Em ensaio conduzido com 121 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, testou-se a dose-resposta de diversas doses do ácido tranexâmico. Os pacientes foram divididos em 5 grupos teste e 1 grupo placebo, com doses variando entre 2,5 e 40 mg/kg seguido de infusão contínua com um décimo da dose do grupo por hora. Todos os grupos apresentaram sangramento significativamente menor em relação ao grupo placebo, mas os autores concluíram que a melhor dose-resposta encontrava-se no grupo que recebeu 10 mg/kg seguido de infusão de 1 mg/kg/hora, já que doses maiores não forneceram benefício hemostático significativamente maior (HORROW et al., 1995).

No entanto, Karimi, Mohammadi e Hasheminasab (2012) obtiveram excelentes resultados com a utilização do ácido tranexâmico na dose de 20 mg/kg previamente à cirurgia de osteotomia maxilar. Esses autores mostraram que houve diferença significativa na perda sanguínea transoperatória entre os grupos estudados, além da diferença entre a hemoglobina pré e pós-operatória dos pacientes também ter sido significativa: uma vez que esta não diminuiu mais do que 10 g/dL, não foi necessária a transfusão sanguínea em nenhum dos grupos. (KARIMI; MOHAMMADI; HASHEMINASAB, 2012).

Já Maniar e colaboradores mostraram que uma única dose de 10 mg/kg durante o transoperatório não foi eficaz na redução da perda sanguínea pós-operatória. Segundo os autores, o protocolo mínimo necessário deve prever a utilização de uma dose de 10 mg/kg no pré-operatório e uma segunda dose no transoperatório. Sendo que o melhor protocolo foi aquele composto pelo emprego de três doses (10 mg/kg) antes, durante e após o procedimento cirúrgico (MANIAR et al., 2012).

O ácido tranexâmico é muito utilizado em cirurgias ortopédicas, pois estas apresentam grande potencial de sangramento e não raramente os pacientes necessitam de transfusão sanguínea (MANIAR et al., 2012; ZHANG et al., 2012). Em meta-análise desenvolvida por Zhang e colaboradores citando 15 testes clínicos envolvendo 842 pacientes, mostrou-se que o ácido tranexâmico reduziu a perda

total de sangue, além de reduzir em 56% o risco de o paciente precisar de transfusão sanguínea. Verificou-se diminuição de 37% das transfusões propriamente ditas, além de redução do número total de unidades de sangue que o paciente precisou, sem aumentar o risco de doenças tromboembólicas. Apenas um estudo teve o resultado favorável ao grupo placebo, no entanto os autores da meta-análise acreditam que a dose utilizada neste caso tenha sido muito baixa para produzir algum efeito significativo (ZHANG et al., 2012).

Ainda, no que se refere a cirurgias ortopédicas, há a possibilidade de utilizar-se o ácido tranexâmico pela via intrarticular. Um estudo conduzido com 100 pacientes submetidos à artroplastia de joelho mostrou que o uso do ácido tranexâmico local não apenas diminuiu a perda sanguínea total, mas reduziu a diminuição de hemoglobina, como também melhorou o quadro de edema pós-operatório no grupo tratado (ISHIDA et al., 2011). Em outro estudo, com o fármaco utilizado pela mesma via, demonstrou-se que além de diminuir a perda de hemoglobina, ainda diminuiu significativamente a necessidade de transfusão sanguínea no perioperatório (SANGASOONGSONG et al., 2013).

Outra meta-análise realizada acerca dos efeitos do ácido tranexâmico em sangramento cirúrgico, avaliando como desfecho a quantidade de transfusões sanguíneas, eventos tromboembólicos e mortalidade, analisou os resultados de 129 estudos totalizando mais de 10 mil pacientes incluídos. Os resultados mostraram uma diminuição significativa no risco de transfusão sanguínea, um risco semelhante de desenvolver quadros tromboembólicos quando comparado aos pacientes que não receberam o antifibrinolítico e, embora a mortalidade seja menor nos grupos tratados com ácido tranexâmico, não houve diferença estatística entre os grupos para este desfecho (KER et al., 2012). Ainda no que se refere a eventos tromboembólicos, em ensaio realizado com 2246 pacientes, demonstrou-se que não houve aumento de tromboembolia arterial ou venosa, considerando-se trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (GILLETTE et al., 2013).

Um estudo multicêntrico conduzido com mais de 20 mil pacientes mostrou que o ácido tranexâmico pode ser usado com segurança em pacientes vítimas de trauma, levando à diminuição significativa da mortalidade por hemorragias, já que o sistema hemostático age da mesma forma para manter a circulação, seja em sangramentos causados por trauma seja em sangramentos causados por

procedimentos cirúrgicos. Além da diminuição da mortalidade por hemorragia, foi possível observar significativa redução na mortalidade como um todo no grupo do ácido tranexâmico em relação ao grupo placebo, mostrando dessa forma que a administração precoce do fármaco em pacientes traumatizados com hemorragia, ou com risco iminente de desenvolver este quadro, foi eficaz sem aumento aparente da mortalidade por causas obstrutivas vasculares. No entanto, não houve redução significativa no que se refere às transfusões sanguíneas, nem em números absolutos tampouco em número de unidades transfundidas. Pelos resultados verificados, os pesquisadores sugerem que o ácido tranexâmico seja incluído, pela Organização Mundial da Saúde, na lista de medicamentos utilizados para o tratamento de hemorragias em pacientes traumatizados (SHAKUR et al., 2010). Acredita-se que cerca de 140 mil pacientes de trauma, com sangramento significativo, poderiam ser salvos ao serem tratados com ácido tranexâmico nas primeiras 3 horas após o trauma (ROBERTS, 2011).

3 OBJETIVOS

Avaliar se o emprego do ácido tranexâmico diminui a perda sanguínea em cães submetidos a cirurgias com grande potencial de sangramento, como cirurgias ortopédicas com osteotomia, bem como mensurar a perda sanguínea durante estas cirurgias.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram incluídos no estudo 21 animais da espécie canina, machos ou fêmeas, de diferentes raças e idades, classificados como ASA (*American Society of Anesthesiologists physical status*) I e II. Os animais foram encaminhados ao Serviço de Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), para serem submetidos à cirurgia de osteotomia corretiva em casos de ruptura de ligamento cruzado cranial bem como luxação de patela. Todos os animais foram submetidos a exame clínico completo acompanhado de hemograma e bioquímica sérica (exceto aqueles com menos de 2 anos de idade).

Além disso, o proprietário do animal deveria estar ciente e de acordo com protocolo experimental, autorizando por escrito a inclusão do seu animal no projeto, conforme do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO A).

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Animais com alterações sistêmicas, cardiológicas, hematológicas ou doenças crônicas associadas, bem como aqueles que não apresentavam bom estado geral ou mostravam alterações como êmese e diarreia, foram excluídos do estudo.

4.3 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os cães foram também submetidos a um jejum alimentar de, no mínimo, 12 horas e jejum hídrico mínimo de 6 horas. O exame pré-anestésico constituiu da avaliação de frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, hidratação, coloração de mucosas e temperatura. Meperidina¹ na dose de 4mg/kg pela via intramuscular foi administrada como medicação pré-anestésica.

Decorridos aproximadamente 30 minutos da aplicação da MPA, foi cateterizada a veia cefálica e iniciada a administração de Ringer lactato² na taxa de 10 ml/kg/hora, com uso de bomba de infusão³. A indução anestésica foi realizada com a administração de propofol⁴ na dose de 4 – 6 mg/kg, pela via intravenosa, até perda do reflexo laringotraqueal. Em seguida, os animais foram intubados orotraquealmente com sonda de tamanho adequado e mantidos sob anestesia inalatória com isofluorano⁵ em 100% de oxigênio, em circuito circular de anestesia e sob ventilação mecânica com pressão e frequência ajustadas para manutenção da normocapnia (35-45mmHg). O isofluorano foi mantido em 1,4% no ar expirado (Etlso), sendo que alterações de pressão ou frequência cardíaca poderiam ocasionar seu incremento ou diminuição em 0,1%.

Neste momento, foi realizada a fixação de cateter na artéria podal do animal a fim de se mensurar a pressão de forma invasiva e facilitar as coletas de sangue. Foi então realizada a anestesia local pela via peridural com uso de bupivacaína⁶ na dose de 1 mg/kg associada à morfina⁷ na dose de 0,1 mg/kg, diluídas para um volume final de 0,26 ml/kg.

Foram realizados, como exames laboratoriais pré-operatórios, hemograma, perfil renal e hepático. No dia do procedimento cirúrgico foram realizados, antes da MPA, no transoperatório (uma hora após a indução) e após o término da cirurgia, hemograma, coagulograma, dosagem de lactato sérico e hemogasometria.

¹ Petidina, Cristália, SP.

² Solução Ringer com Lactato, Fresenius Kabi Brasil, SP

³ ST1000, Samtronic, SP.

⁴ Propovan, Cristália, SP.

⁵ Isoflurine, Cristália, SP.

⁶ Neocaína 0,50%, Cristália, SP.

⁷ Dimorf, Cristália, SP.

Durante o procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em colchão térmico a fim de diminuir a perda de temperatura e minimizar as alterações de coagulação decorrentes da baixa temperatura.

Ao final do procedimento foi administrada medicação analgésica pós-operatória constituída de dipirona⁸ 25 mg/kg e carprofeno⁹ 2,2 mg/kg, ambos pela via intravenosa.

Todos os animais incluídos no estudo foram submetidos à correção de ruptura de ligamento cruzado cranial ou luxação de patela, desde que fosse necessária a realização de osteotomia. Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe, sendo o mesmo cirurgião principal.

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este projeto foi realizado de forma prospectiva, comparativa, aleatória e encoberta, em acordo com as normas éticas aprovadas pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ-USP (2666/2012). Os animais incluídos no estudo foram distribuídos aleatoriamente, mediante sorteio, em dois grupos constituídos da seguinte forma:

Grupo Ácido Tranexâmico (GAT): animais que receberam bolus de ácido tranexâmico¹⁰ na dose de 10 mg/kg, pela via intravenosa, associado à infusão contínua de 1 mg/kg/hora, durante todo procedimento cirúrgico. O bolus foi realizado no momento da indução anestésica.

Grupo Solução fisiológica (GSF): animais que receberam solução fisiológica 0,9%¹¹, em bolus e infusão contínua, em volume correspondente ao ácido tranexâmico e nos mesmos tempos.

A estimativa da perda sanguínea durante a cirurgia foi realizada através da pesagem dos campos cirúrgicos, compressas e gazes quando secas e quando

⁸ Pironal, Fagra, SP.

⁹ Rimadyl, Pfizer, SP.

¹⁰ Transamin, NIKKHO, RJ.

¹¹ Cloreto de sódio 0,9%, Fresenius Kabi, SP.

embebidas em sangue, em que a diferença no peso é a quantidade de sangue perdida. As gazes foram acondicionadas em recipiente com plástico para evitar a evaporação da água presente no sangue. A pesagem foi realizada imediatamente ao final do procedimento cirúrgico em balança de precisão¹² (0,01g). Segundo Trudnowski & Rico (1974), a gravidade específica do sangue é igual a 1,05, portanto o peso corresponde ao volume perdido de sangue. O líquido do aspirador cirúrgico também foi considerado já que houve necessidade de uso pelo cirurgião.

4.5 TEMPOS E PARÂMETROS AVALIADOS

No período transoperatório foram avaliados, de forma contínua, os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial invasiva, bem como a concentração de isoflurano e CO₂ inspirado e expirado.

4.5.1 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi avaliada através de eletrodos conectados ao monitor multiparamétrico¹³ na derivação II para observação da frequência e do ritmo cardíaco, assim como possíveis alterações eletrocardiográficas.

¹²Balança de precisão, Marte, MG.

¹³ DX 2020, Dixtal, SP.

4.5.2 Frequência respiratória

Os animais foram mantidos em ventilação mecânica com frequência respiratória adequada para manutenção dos valores de capnometria entre 35 – 45 mmHg.

4.5.3 Pressão arterial

A pressão arterial foi avaliada pelo método invasivo, através de cateter fixado à artéria podal conectado ao monitor multiparamétrico.

4.5.4 Capnografia

Os gases inspirados e expirados foram avaliados pelo capnógrafo¹⁴ conectado ao tubo Y do sistema respiratório. Foram analisadas a porcentagem de isoflurano inspirado e expirado, e a fração expirada e inspirada de oxigênio e dióxido de carbono. Entretanto, para a análise estatística, foram considerados apenas os valores expirados de isoflurano (EtIso) e dióxido de carbono (EtCO₂).

¹⁴ 8500Q POET® IQ2, Criticare Systems, inc.

4.5.5 Avaliação hematológica

Foi realizado hemograma, coagulograma, hemogasometria e lactato sérico em três momentos sendo que a primeira coleta se deu no momento do exame físico, seguida de coleta uma hora após a indução anestésica e, uma última coleta, ao final do procedimento cirúrgico, ao final da sutura, previamente à administração da medicação analgésica.

4.5.6 Tempos de coleta dos parâmetros

Os parâmetros descritos foram coletados para fins de análise estatística nos seguintes tempos de observação:

- TB: antes da MPA;
- T0: Após estabilização anestésica;
- T1: 1 hora após a indução;
- T2: ao final da sutura do procedimento cirúrgico.

Aqueles parâmetros que não foram possíveis de avaliar com o animal acordado foram coletados também no T0, após indução e estabilização anestésica.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis foram analisadas pela ANOVA (análise de variância) para medidas repetidas, seguida pelo teste de Tukey, permitindo a comparação dos diferentes momentos de observação dentro de um mesmo grupo, e o t-Student para comparação dos mesmos momentos nos diferentes grupos (Prism 5.03, GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). O grau de significância estabelecido para análise foi de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

6.1.1 Animais – idade, peso, sexo e raças

Foram incluídos no estudo 21 animais submetidos a osteotomias corretivas. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) com relação ao peso, sexo e raça (tabelas 1 e 2, respectivamente). Houve, no entanto, diferença estatística ($p = 0,02$) entre os grupos no que se refere à idade dos animais, sendo que os animais do grupo GSF foram significativamente mais idosos do que os animais do grupo GAT (tabela 3 e Apêndices A e B).

Tabela 1 - Valores médios e desvios-padrão do peso dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

Grupo	Média (Kg)	Desvio-padrão
Ácido tranexâmico (n = 10)	36,46	8.76
Solução fisiológica (n=11)	37,55	9,88

Fonte: (RIZZO, 2014)

Tabela 2 - Distribuição de sexo por número absoluto e de porcentagem dentro dos diferentes grupos estudados.

Grupo	Machos		Fêmeas	
	Total	%	Total	%
Ácido tranexâmico (n = 10)	6	60	4	40
Solução fisiológica (n=11)	6	54,5	5	45,5

Fonte: (RIZZO, 2014)

Tabela 3 - Valores médios e desvios-padrão da idade dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

Grupo	Média (anos)	Desvio-padrão
Ácido tranexâmico (n = 10)	3,5	1,84
Solução fisiológica (n=11)	6,18	2,82

Fonte: (RIZZO, 2014)

6.1.2 Tipos de cirurgia

Dentro dos grupos estudados, a técnica operatória mais utilizada foi a TPLO, correspondendo a 80,95% das cirurgias realizadas, seguida das técnicas para correção de luxação medial de patela, luxação lateral de patela e TTA (tabela 4)

Tabela 4 - Tipos de procedimentos cirúrgicos realizados nos diferentes grupos, em números absolutos.

	Grupo	TPLO	LMP	LLP	TTA
	GAT	8	2	-	-
	GSF	9	-	1	1

Fonte: (RIZZO, 2014)

6.2 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

Tabela 5 - Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC - bpm), pressão arterial média (PAM - mmHg) e temperatura (°C) dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

	Grupo	TB	T0	T1	T2
	GAT	130±34	93±22*	88±21*	90±18*
FC (bpm)	GSF	114±22	96±13	95±18	91±22*
	GAT	-	64±10	80±29	82±15†
PAM (mmHg)	GSF	-	67±12	77±19	80±16†
Temperatura	GAT	38.6±0.6	37.5±0.7*	36.8±0.9*†	35.6±0.8*†‡
(°C)	GSF	38.4±0.4	37.2±0.4*	36.5±0.6*†	35.6±0.5*†‡

*difere de TB do respectivo grupo; † difere de T0 do respectivo grupo; ‡ difere de T1 do respectivo grupo

Fonte: (RIZZO, 2014)

6.2.1 Frequência cardíaca

Não houve diferença entre os grupos, no que se refere à frequência cardíaca. No entanto, dentro do grupo GAT verificou-se a diminuição significativa da frequência cardíaca ao longo do procedimento, sendo os valores obtidos no TB significativamente menores quando comparados os momentos T1 em relação ao TB ($p=0,004$) e T2 em relação ao TB ($p=0,002$). Já no grupo GSF, o único momento que se apresentou significativamente diferente foi o momento T2 em relação ao TB ($p=0,02$) (tabela 4 e Apêndices C e D).

6.2.2 Pressão arterial média

Não houve diferença entre a pressão arterial dos animais quando comparados os grupos. No entanto, em ambos os grupos, houve diferença quando comparados o momento T2 com o momento T0 ($p=0,01$ e $p=0,03$) para os grupos GAT e GSF, respectivamente (Apêndices E e F).

Gráfico 1 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da pressão arterial média (PAM – mmHg) dos animais dos diferentes grupos estudados.

† $p < 0,05$ em relação ao T0
 Fonte: (RIZZO, 2014)

6.2.3 Temperatura

Foi encontrada diferença estatística apenas dentre os momentos do mesmo grupo, e não entre os diferentes grupos. Nos dois grupos, houve diferença entre todos os momentos estudados, verificando-se diminuição ao longo do tempo (tabela 6 e Apêndices M e N).

6.3 PARÂMETROS VENTILATÓRIOS

Tabela 6 - Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (f - mpm), fração expirada de isoflurano (EtIso - %) e fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂) dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

	Grupo	T0	T1	T2
f (mpm)	GAT	10 ± 1	11 ± 1	11 ± 1
	GSF	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2
EtISO (%)	GAT	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,2
	GSF	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,19	1,5 ± 0,2
EtCO ₂ (mmHg)	GAT	34 ± 4	36 ± 7	35 ± 5
	GSF	32 ± 8	32 ± 9	30 ± 8

Fonte: (RIZZO, 2014)

Não houve diferença entre os grupos no que se refere à frequência respiratória (Apêndice G e H), fração expirada de dióxido de carbono (Apêndice I e J) e fração expirada de isoflurano (Apêndices K e L). Tampouco houve diferença entre os momentos de cada um dos grupos.

6.4 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

6.4.1 Hemograma

Todos os animais realizaram um hemograma pré-operatório em média 30 dias antes do procedimento cirúrgico, além das três coletas realizadas nos momentos estudados. Não houve diferença entre os valores dos grupos, apenas entre os momentos de cada grupo (tabelas 8 e 9 e Apêndices O, P, Q, R, S, T, U, V).

Tabela 7 - Valores médios e desvios-padrão dos valores de hemograma dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

	Grupo	TB	T1	T2
Hematócrito (%)	GAT	51,17 ± 5,15	36,60 ± 2,76†	34,2 ± 2,66†‡
	GSF	48,27 ± 6,77	32,27 ± 4,47†	30,64 ± 5,14†‡
Hemácias (x106/ μ L)	GAT	7,54 ± 0,73	5,47 ± 0,38†	5,14 ± 0,39†‡
	GSF	7,12 ± 0,76	4,77 ± 0,79†	4,58 ± 0,86†‡
Hemoglobina (g/dL)	GAT	17,04 ± 1,79	12,28 ± 0,82†	11,55 ± 1,06†‡
	GSF	16,29 ± 2,52	10,64 ± 1,66†	10,24 ± 1,80†‡
Plaquetas (/mL)	GAT	297500.00 ±	257500.00 ±	233200.00 ±
		74961.10	57887.34†	83019.14†
	GSF	283272.73 ±	233181.82 ±	221818.18 ±
		56725.82	57387.84†	83919.98†‡

† difere de TB do respectivo grupo; ‡ difere de T1 do respectivo grupo

Fonte: (RIZZO, 2014)

6.4.2 Coagulograma

Não houve diferença entre os valores encontrados nos diferentes grupos, no entanto, no GSF houve diferença tanto de TP quanto do TTPa dos momentos T1 ($p=0,04$) e T2 ($p=0,004$), quando comparados ao T0 (tabela 10 e Apêndices Y, Z, Aa, Bb, Cc, Dd).

Gráfico 2 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do tempo de protrombina (TP – seg) dos animais dos diferentes grupos estudados.

† $p < 0,05$ em relação ao T0

Fonte: (RIZZO, 2014)

Gráfico 3 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa – seg) dos animais dos diferentes grupos estudados.

† $p < 0,05$ em relação ao T0

Fonte: (RIZZO, 2014)

Gráfico 4 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do fibrinogênio dos animais dos diferentes grupos estudados.

Fonte: (RIZZO, 2014)

Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão dos valores de coagulograma dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

	Grupo	TB	T1	T2
TP	GAT	7.05 ± 0.14	7.26 ± 0.51	7.31 ± 0.49
(seg)	GSF	7.00 ± 0.24	7.14 ± 0.32†	7.24 ± 0.39†
TTPa	GAT	13.50 ± 1.68	13.54 ± 2.14	14.03 ± 2.64
(seg)	GSF	13.82 ± 1.65	14.28 ± 1.25†	14.69 ± 1.35†
Fibrinogênio	GAT	200 ± 0,00	210 ± 31,62	210 ± 31,62
	GSF	200 ± 0,00	200 ± 0,00	200 ± 0,00

† difere de TB do respectivo grupo

Fonte: (Rizzo, 2014)

6.5 PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS

Tabela 9 - Valores médios e desvios-padrão dos valores de hemogasometria dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

	Grupo	T1	T2
pH	GAT	7.30±0.04	7.31±0.04
	GSF	7.33±0.07	7.34±0.07
PaCO₂	GAT	39.58±7.06	40.97±5.07
	GSF	37.95±8.91	36.41±8.82
PaO₂	GAT	222.80±124.03	224.17±119.96
	GSF	249.38±135.08	253.51±148.20
sO₂	GAT	0.98±0.03	0.98±0.04
	GSF	0.99±0.03	0.99±0.02
HCO₃	GAT	19.07±2.09	20.34±1.79
	GSF	19.09±1.81	19.25±2.12
ABE	GAT	-6.60±1.63	-5.71±1.93
	GSF	-6.17±1.46	-5.59±2.19
Lactato	GAT	3.09±1.19	3.03±1.03
	GSF	3.29±0.83	3.20±0.79

Fonte: (RIZZO, 2014)

Além das coletas arteriais realizadas nos momentos T1 e T2, houve também uma coleta venosa inicial antes da medicação pré-anestésica, afim de se avaliar o pH do animal no pré-operatório.

6.5.1 pH

Não houve diferença entre os grupos nem entre os momentos avaliados no que se refere ao pH (tabela 11 e Apêndices Ee e Ff).

6.5.2 Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2)

Não houve diferença entre os grupos nem entre os momentos avaliados no que se refere à PaCO_2 (tabela 11 e Apêndices Gg e Hh).

6.5.3 Pressão parcial de Oxigênio (PaO_2)

Não houve diferença entre os valores de PaO_2 entre os dois grupos estudados, nem entre os momentos dentro de cada grupo (tabela 11 e Apêndices Ii e Jj).

6.5.4 Saturação de oxigênio (sO_2)

Não houve diferença entre os momentos avaliados tampouco entre os grupos, no que se refere à saturação de oxigênio (tabela 11 e Apêndices Kk e Ll).

6.5.5 Bicarbonato (HCO_3)

Não houve diferença entre os grupos, bem como entre os momentos quando analisados os valores de HCO_3 (tabela 11 e Apêndices Mm e Nn).

6.5.6 Excesso de base (ABE)

Não houve diferença entre os grupos, no entanto em ambos os grupos houve diferença quando comparados T1 em relação a TB, $p=0,002$ e $p=0,03$, para GAT e GSF, respectivamente (tabela 11 e Apêndices Oo e Pp).

6.5.7 Lactato

Houve diferença estatística significativa apenas no grupo GSF quando comparados o momento T1 em relação ao TB ($p=0,02$), não havendo diferença entre os grupos nem entre os momentos do grupo GAT (tabela 11 e Apêndices Qq e Rr).

6.6 PERDA SANGUÍNEA

Não houve diferença estatística entre os grupos quando comparada a quantidade de sangue (em porcentagem do peso do animal) perdida durante o procedimento cirúrgico (tabela 12 e Apêndices Ss e Tt).

Tabela 11 - Valores do volume total (mL) e valores em relação ao peso do animal (%) e relação volume por peso do animal (mL/kg) de sangue perdido durante procedimento cirúrgico dos animais (n=21) dos diferentes grupos estudados.

Grupo	Volume (mL)	% do peso vivo	mL/Kg
GAT	320,85 ± 184,22	0,89 ± 0,50	8,35 ± 5,03
GSF	309,45 ± 182,10	0,83 ± 0,43	7,99 ± 4,3

Fonte: (Rizzo, 2014)

Gráfico 5 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do volume (mL) de sangue perdido pelos animais nos diferentes grupos estudados.

Fonte: (RIZZO, 2014)

Gráfico 6 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da porcentagem entre volume de sangue perdido e peso vivo (% do peso vivo) dos animais dos diferentes grupos estudados.

Fonte: (RIZZO, 2014)

Gráfico 7 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da relação entre volume de sangue perdido e peso vivo dos animais (mL/kg) nos diferentes grupos estudados

Fonte: (RIZZO, 2014)

7 DISCUSSÃO

A eficácia do ácido tranexâmico em humanos já está bem estabelecida, principalmente em cirurgias ortopédicas nas quais há expectativa de perda acentuada de sangue (MANIAR et al., 2012). O presente estudo foi realizado com o objetivo de determinar essa mesma eficácia em cães submetidos a osteotomias corretivas e, ao contrário do que mostra a literatura, não houve diminuição da perda de sangue nos animais que receberam o antifibrinolítico. Os resultados foram semelhantes a um estudo realizado em 2001 com pacientes submetidos à artroplastia total de joelho, que levantou a hipótese de que a perda de sangue fora muito pequena quando comparada aos demais estudos realizados com cirurgia ortopédica. Os autores alegaram que, provavelmente, a razão da suposta ineficácia do ácido tranexâmico deveu-se ao fato de os pacientes na referida pesquisa apresentarem sangramento significativamente menor do que em outros estudos (ENGEL et al., 2001). Ainda neste mesmo princípio, a literatura mostra que quando o sangramento apresentado pelo grupo controle for menor do que 1L, os efeitos do ácido tranexâmico poderão não ser evidenciados (MANIAR et al., 2012). Considerando-se como peso médio para o homem 70 kg, uma perda de sangue considerável deveria ser então de aproximadamente 14 ml/kg. Tendo-se em conta de que o peso médio dos cães do presente estudo oscilou em torno de 37 kg, pela afirmativa de Maniar et al (2012) a perda mínima de sangue para se demonstrar o efeito do ácido tranexâmico deveria ser da ordem de 518 ml. De fato, os valores encontrados foram de 320 ± 184 mL no grupo GAT e 309 ± 182 mL no grupo GSF, o equivalente a 9 ml/kg, ou seja, um valor muito inferior ao relatado em humanos. Por esta razão, acredita-se que as cirurgias escolhidas para esta avaliação não tenham sido as mais adequadas pela pouca perda sanguínea que acarretaram. No entanto, em Medicina Veterinária, não há um comparativo adequado, como na Medicina, no que se refere ao sangramento esperado em cada tipo de procedimento. Assim, optou-se pela escolha de um tipo específico de procedimento cirúrgico que redundasse em perda significativa de sangue. Os procedimentos cirúrgicos que cursam com osteotomias no homem acarretam perda significativa de sangue

(CHRISTABEL et al., 2014; KARIMI; MOHAMMADI; HASHEMINASAB, 2012) e são recomendados para estudos desta natureza, fato que motivou a escolha das mesmas intervenções neste projeto. Ademais, de acordo com os cirurgiões veterinários, normalmente, estes procedimentos estão associados com perda substancial de sangue. Outros tipos de procedimento cirúrgico foram cogitados inicialmente, como as amputações de membros e outras cirurgias oncológicas associadas com maior sangramento. Entretanto, a padronização seria praticamente impossível num curto espaço de tempo, o que suscitou a escolha das cirurgias ortopédicas.

O fato de não se mensurar a perda de sangue no transoperatório muitas vezes leva à reposição volêmica inadequada, com excesso de fluido. Esta fluidoterapia maciça pode levar a um quadro de síndrome compartimental (ODA et al., 2006), com aumento exagerado da pressão em alguma região do organismo, levando à disfunção orgânica grave. Igualmente importantes temos os quadros de edema pulmonar, alterações renais e diminuição da coagulação por diluição dos fatores (MOORE, 2011). O processo de coagulação é fortemente influenciado pela hemodiluição exagerada, principalmente quando associada a um quadro de hipotermia, comum em pacientes sob anestesia (DARLINGTON et al., 2012; JAMNICKI et al., 2003).

Pelos motivos citados se faz necessária a mensuração rotineira do sangramento perioperatório para adequada reposição volêmica. O método proposto para mensurar o sangramento transoperatório foi utilizado em outros trabalhos da literatura, sendo reconhecido como uma opção de determinação da perda sanguínea. Tanto panos de campo quanto compressas e gazes foram pesados, ainda secos, antes do procedimento cirúrgico e, depois, ao final, quando embebidas em sangue (LEE et al., 2006; RISSELADA et al., 2010). Pode-se assumir que o peso encontrado equivale ao volume pois a gravidade específica do sangue é de 1,05 (TRUDNOWSKI; RICO, 1974). Portanto, o emprego deste método deve ser encorajado na medicina veterinária. Ademais, há que se comentar que ambos os grupos apresentaram valores de perda de sangue absolutamente semelhantes. Se por um lado evidencia-se a ausência de ação significativa do fármaco estudado, por outro denota-se acurácia do método escolhido para esta avaliação.

Os índices demográficos dos animais incluídos na pesquisa foram semelhantes, à exceção da idade, significativamente maior no grupo GSF quando comparada a

do grupo GAT. No entanto, há trabalhos utilizando ácido tranexâmico tanto em pacientes mais jovens (SHAKUR et al., 2010) quanto em pacientes idosos (BROWN; THWAITES; MORGAN, 1997) ambos com resultados satisfatórios. Ademais, levando-se em conta que a média de idade verificada no grupo placebo foi de $6,18 + 2,82$, acredita-se que este aspecto não interferiu nos resultados obtidos.

Os resultados referentes aos parâmetros cardiovasculares, tais como frequência cardíaca e pressão arterial, apresentaram diferenças apenas quando comparados os momentos em que o animal apresentava-se em anestesia (T1 e T2) com o momento basal em que o animal encontrava-se acordado, antes da MPA. Este resultado é esperado, pois reflete a ação dos agentes empregados na anestesia e certamente não foi influenciado pelo emprego do ácido tranexâmico, pois o comportamento dos dois grupos foi semelhante. Além disso, o ácido tranexâmico é largamente utilizado em cirurgias cardíacas, uma vez que não apresenta efeitos sobre a função cardiovascular (DOWD et al., 2002; GRASSIN-DELYLE et al., 2013). De qualquer forma, é importante ressaltar que em todos os momentos estudados os animais apresentaram valores de pressão arterial e frequência cardíaca adequados para procedimentos anestésicos desta magnitude. Já em relação aos parâmetros ventilatórios, não foram observadas diferenças significativas ao longo do período de avaliação, pois os animais encontravam-se em ventilação controlada, garantindo a manutenção dos parâmetros estudados.

Embora os animais estivessem sendo mantidos em colchão térmico para minimizar a perda de calor, nos dois grupos, ao final do procedimento cirúrgico, os pacientes encontravam-se hipotérmicos, o que poderia ter contribuído para prejudicar a coagulação (DIRKMANN et al., 2008). No entanto, como o quadro de hipotermia ocorreu de forma semelhante nos dois grupos, não pode ser considerado como fator prejudicial ao trabalho no que se refere à ação do ácido tranexâmico. Sabe-se que a hipotermia, mesmo quando moderada, prejudica a coagulação, podendo aumentar em torno de 16% a perda de sangue perioperatório. Pode também aumentar o risco relativo de transfusões sanguíneas em até 22% (RAJAGOPALAN et al., 2008), já que foi verificado que a diminuição em 2°C na temperatura corpórea do paciente anestesiado pode levar a um aumento de 500 mL de sangue perdido, o que seria o equivalente a uma bolsa de transfusão. Esse aumento na perda de sangue pode ocorrer tanto pelo comprometimento da função

plaquetária quanto pela diminuição da coagulação intrínseca e extrínseca (SCHMIED et al., 1996).

Verificou-se diferença em relação ao valores de hemograma, com diminuição do hematócrito, hemácias e hemoglobina com o passar do tempo cirúrgico. Isso se deve tanto à hemodiluição no transoperatório, já que todos os animais receberam fluidoterapia na velocidade de 10 ml/kg/hora, quanto à perda de sangue em si. Apesar da diminuição considerável dos valores, embora não estatisticamente significativa, estes mantiveram-se dentro dos parâmetros de normalidade. Da mesma forma, os valores de lactato foram diminuindo com o passar do tempo, em ambos os grupos, apesar de não serem estatisticamente relevantes. Isto demonstra que quando há diminuição do hematócrito consequentemente há um melhor transporte de oxigênio em decorrência da hemodiluição (FANTONI, 2001), e já que o lactato é considerado um marcador de perfusão tecidual, por ser um produto do metabolismo anaeróbico sua diminuição corrobora o melhor transporte (BOAG; HUGHES, 2005).

Nos valores de coagulograma, não se observou diferença estatística entre os grupos, no entanto, no grupo GSF verificou-se um aumento de TP e TTPa com o passar do tempo, corroborando com a literatura que pode ocorrer uma piora na coagulação com a hemodiluição (DARLINGTON et al., 2011).

Nas duas hemogasometrias arteriais realizadas no transoperatório, não houve diferença em nenhum dos parâmetros avaliados. No entanto, uma amostra venosa foi coletada e analisada com o animal ainda acordado, antes da MPA, com o intuito de avaliar o pH do sangue, já que alterações no pH podem influenciar negativamente o processo de coagulação sanguínea, quando acompanhado de hipotermia (GREEN et al., 1978). Um quadro de acidose moderada (pH=7,26) associada à hipotermia leve, ao redor de 36°C, já é responsável por aumentar significativamente o tempo de formação de coágulos quando comparado ao pH normal (pH=7,36) com a mesma temperatura (DIRKMANN et al., 2008).

Ao término deste estudo pode-se inferir que o ácido tranexâmico pode ser uma opção terapêutica segura em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte tendo-se em vista a ausência de efeitos cardiovasculares e bioquímicos encontrados nesta pesquisa. No entanto, outros estudos em cirurgias

com maior complexidade e maior expectativa de perda de sangue são necessários a fim de se comprovar sua real utilidade em cães.

8 CONCLUSÃO

Os resultados observados no presente estudo mostram que o ácido tranexâmico não foi eficaz em diminuir o sangramento durante cirurgias de osteotomias corretivas em cães.

O volume médio de sangue perdido foi pequeno (9ml/kg), quando comparado aos valores relatados na literatura em que o ácido tranexâmico foi efetivo (14ml/kg) razão provável pela qual o fármaco não foi efetivo neste tipo de cirurgia. Os valores encontrados foram de $320,85 \pm 184,22$ mL e $309,45 \pm 182,10$ mL nos grupos GAT e GSF, respectivamente.

REFERÊNCIAS

- BAKER, D. C. Diagnóstico dos distúrbios hemostáticos. In: THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2006.
- BOAG, A. K.; HUGHES, D. Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n. 2, p. 319–342, mar. 2005.
- BOSTRÖM, I. M.; Nyman, G.; Hoppe, A.; Lord, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 1, p. 62–69, jan. 2006.
- BOYLAN, J. F.; KLINCK, J.; SANDLER, A.; ARELLANO, R.; GREIG, P.; NIERENBERG, H.; ROGER, S.; GLYNN, M. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. **Anesthesiology**, v. 85, n. 5, nov. 1996.
- BROWN, R. S.; THWAITES, B. K.; MORGAN, P. D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Anesthesia & Analgesia**, v. 85, p. 963–970, 1997.
- CAP, A. P.; BAER, D.; ORMAN, J.; ADEN, J.; RYAN, K.; BLACKBOURNE, L. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. **The Journal of Trauma**, v. 71, p. S9–14, jul. 2011. Supplement 1.
- CHRISTABEL, A.; MUTHUSEKHAR, M.; NARAYANAN, V.; ASHOK, Y.; SOH, C.; ILANGO VAN, M.; KRISHNAN, N. Effectiveness of tranexamic acid on intraoperative blood loss in isolated Le Fort I osteotomies: a prospective, triple blinded randomized clinical trial. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery**, 3 abr. 2014. (No prelo)
- DARLINGTON, D. N.; DELGADO, A.; KHEIRABADI, B.; FEDYK, C.; SCHERER, M.; PUSATERI, A.; WADE, C.; CAP, A.; HOLCOMB, J.; DUBICK, M. et al. Effect of hemodilution on coagulation and recombinant factor VIIa efficacy in human blood in vitro. **The Journal of Trauma**, v. 71, n. 5, p. 1152–1163, nov. 2011.
- DARLINGTON, D. N.; KREMENEVSKIY, I.; PUSATERI, A.; SCHERER, M.; FEDYK, C.; KHEIRABALDI, B.; DELGADO, A.; DUBICK, M. Effects of In vitro hemodilution, hypothermia and rFVIIa addition on coagulation in human blood. **International Journal of Burns and Trauma**, v. 2, n. 1, p. 42–50, jan. 2012.
- DIRKMANN, D.; HANKE, A.; GÖRLINGER, K.; PETERS, J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, n. 6, p. 1627–1632, jun. 2008.

DOWD, N. P.; KARSKI, J.; CHENG, D.; CARROLL, J.; LIN, Y.; JAMES, R.; BUTTERWORTH, J. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v. 97, n. 2, p. 390–399, ago. 2002.

DUNN, C. J.; GOA, K. L. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. **Drugs**, v. 57, n. 6, p. 1005–1032, jun. 1999.

ENGEL, J. M.; HOHAUS, T.; RUWOLD, R.; MENGES, T.; JÜRGENSEN, I.; HEMPELMANN, G. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, n. 3, p. 775–780, mar. 2001.

FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. R. G. Fluidoterapia na Anestesia. In: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: [S.I.], 2002.

FANTONI, D. T. Hemodilution in experimental setting. **Minerva Anestesiologica**, v. 67, n. 5, p. 351–354, maio 2001.

FANTONI, D. T.; OTSUKI, D.; AMBRÓSIO, A.; TAMURA, E.Y.; AULER, J.O. A comparative evaluation of inhaled halothane, isoflurane, and sevoflurane during acute normovolemic hemodilution in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, n. 4, p. 1014–1019, abr. 2005.

GILLETTE, B.; DESIMONE, L.; TROUSDALE, R.; PAGNANO, M.; SIERRA, R. Low risk of thromboembolic complications with tranexamic acid after primary total hip and knee arthroplasty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 471, n. 1, p. 150–154, jan. 2013.

GRASSIN-DELYLE, S.; TREMEY, B.; ABE, E.; FISCHLER, M.; ALVAREZ, J.; DEVILLIER, P.; URIEN, S. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 6, p. 916–924, dez. 2013.

GREEN, F. W.; KAPLAN, M.; CURTIS, L.; LEVINE, P. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. **Gastroenterology**, v. 74, n. 1, p. 38–43, jan. 1978.

HORROW, J. C.; ROPER, D. VAN.; STRONG, M.D.; GRUNEWALD, K.L.; PARMET, J.L. The dose-response relationship of tranexamic acid. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 383–392, 1995.

HORROW, J.; ROPER, D. VAN. The dose-response relationship of tranexamic acid. **Anesthesiology**, v. 82, p. 383–392, 1995.

ISHIDA, K.; TSUMURA, N.; KITAGAWA, A.; HAMAMURA, S.; FUKUDA, K.; DOGAKI, Y.; KUBO, S.; MATSUMOTO, T.; MATSUSHITA, T.; CHIN, T.; IGUCHI, T.; KUROSAKA, M.; KURODA, R. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. **International Orthopaedics**, v. 35, n. 11, p. 1639–1645, nov. 2011.

JAMNICKI, M.; KOCIAN, R.; VAN DER LINDEN, P.; ZAUGG, M.; SPAHN, D. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, n. 6, p. 747–754, dez. 2003.

KARIMI, A.; MOHAMMADI, S. S.; HASHEMINASAB, M. Efficacy of tranexamic acid on blood loss during bimaxillary osteotomy: A randomized double blind clinical trial. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 6, n. 1, p. 41–45, jan. 2012.

KER, K.; EDWARDS, P.; PEREL, P.; SHAKUR, H.; ROBERTS, I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. **BMJ**, v. 344, n. e3054, jan. 2012.

LEE, M. H.; INGVERTSEN, B; KIRPENSTEIJN, J; JENSEN, A.; KIRSTENSEN, A. Quantification of surgical blood loss. **Veterinary Surgery**, v. 35, n. 4, p. 388–393, jun. 2006.

LLOYD, J. C.; BAÑEZ, L.L.; ARONSON, W.J.; TERRIS, M.K.; PRESTI JR, J.C.; AMLING, C.L.; KANE, C.J.; FREEDLAND, S.J. Estimated blood loss as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. **BJU International**, v. 105, n. 3, p. 347–351, fev. 2010.

MANIAR, R. N.; KUMAR, G.; SINGHI, T.; NAYAK, R.M.; MANIAR, P.R. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 470, n. 9, p. 2605–2612, set. 2012.

MOORE, F. A. The use of lactated ringer's in shock resuscitation: the good, the bad and the ugly. **The Journal of Trauma**, v. 70, p. S15–6, maio 2011. Supplement 5.

MOROZ, L. **Avaliação de parâmetros hemostáticos em cães de diferentes categorias de risco anestésico no período peri-operatório**. 2008. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

MUIR, W. W. Cardiovascular system. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Ed.). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames, Iowa,: Blackwell Publishing, 2007. p. 61–116.

MURKIN, J. M.; FALTER, F.; GRANTON, J; YOUNG, B.; BURT, C.; CHU, M. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 110, n. 2, p. 350–353, 1 mar. 2010.

ODA, J.; YAMASHITA, K.; INOUE, T.; HARUNARI, N.; ODE, Y.; MEGA, K.; AOKI, Y.; NOBORIO, M.; UEYAMA, M. Resuscitation fluid volume and abdominal compartment syndrome in patients with major burns. **Burns**, v. 32, n. 2, p. 151–154, mar. 2006.

RAJAGOPALAN, S.; Mascha, E.; Na, J.; Sessler, D. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. **Anesthesiology**, v. 108, n. 1, p. 71–77, jan. 2008.

RISSELADA, M.; ELLISON, G.; BACON, N.; POLYAK, M.; VAN GILDER, J.; KIRKBY, K.; KIM, S. Comparison of 5 surgical techniques for partial liver lobectomy in the dog for intraoperative blood loss and surgical time. **Veterinary Surgery**, v. 39, n. 7, p. 856–862, out. 2010.

ROBERTS, I. Tranexamic Acid - a recipe for saving lives in traumatic bleeding. **The Journal of Tehran Heart Center**, v. 6, n. 4, p. 178, nov. 2011.

ROBERTS, I.; SHAKUR, H.; COATS, T.; HUNT, B.; BALOGUN, E.; BARNETSON, L.; COOK, L.; KAWAHARA, T.; PEREL, P.; PRIETO-MERINO, D.; RAMOS, M.; CAIRNS, J.; GURRIERO, C. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. **Health Technology Assessment**, v. 17, n. 10, p. 1–79, mar. 2013.

SA-NGASOONGSONG, P.; WONGSAK, S.; CHANPLAKORN, P.; WORATANARAT, P.; WECHMONGKOLGORN, S.; WIBULPOLPRASERT, B.; MULPRUEK, P.; KAWINWONGGOWIT, V. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, p. 340, jan. 2013.

SCHMIED, H.; REITER, A.; KURZ, A.; SESSLER, D.; KOZEK, S. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. **The Lancet**, v. 347, n. 8997, p. 289–292, fev. 1996.

SCHULMAN, S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. **Hematology**, v. 2012, p. 517–521, jan. 2012.

SHAKUR, H. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 376, n. 9734, p. 23–32, 3 jul. 2010.

STAHL, D. L.; GROEBEN, H.; KROEPFL, D.; GAUTAM, S.; EIKERMANN, M. Development and validation of a novel tool to estimate peri-operative blood loss. **Anaesthesia**, v. 67, n. 5, p. 479–486, maio 2012.

TRUDNOWSKI, R. J.; RICO, R. C. Specific gravity of blood and plasma at 4 and 37 degrees C. **Clinical Chemistry**, v. 20, n. 5, p. 615–616, maio 1974.

WAGNER, A. E.; DUNLOP, C. I. Anesthetic and medical management of acute hemorrhage during surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 1, p. 40–45, 1 jul. 1993.

WU, W.; TRIVEDI, A.; FRIEDMANN, P.; HENDERSON, W.G.; SMITH, T.S.; POSES, R.M.; UTTLEY, G.; VEZERIDIS, M.; EATON, C.B.; MOR, V. Association between hospital intraoperative blood transfusion practices for surgical blood loss and hospital surgical mortality rates. **Annals of Surgery**, v. 255, n. 4, p. 708–714, abr. 2012.

ZHANG, H.; CHEN, J.; CHEN, F.; QUE, W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy : Official Journal of the ESSKA**, v. 20, n. 9, p. 1742–52, set. 2012.

APÊNDICES

Apêndice A: Valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais do grupo tratado com ácido tranexâmico.

	IDADE	PESO
A2	4	34.50
A4	6	45.80
A6	4	22.00
A7	2	37.20
A8	2	55.00
A12	2	31.80
A13	4	33.60
A15	7	36.30
A18	2	36.00
A19	2	32.40
MÉDIA	3,5	36.46
DESV	1,84	8.76

Apêndice B: Valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais do grupo tratado com solução fisiológica.

	IDADE	PESO
A1	6	38.50
A3	1	54.50
A5	7	29.30
A9	11	45.00
A10	8	39.10
A11	8	34.40
A14	6	23.80
A16	2	53.50
A17	6	30.00
A20	8	32.00
A21	5	33.00
MÉDIA	6.18	37.55
DESV	2.82	9.88

Apêndice C: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (FC), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T0	T1	T2
A2	180	93	104	104
A4	180	106	115	100
A6	120	79	71	68
A7	100	61	54	93
A8	140	107	112	100
A12	128	106	105	105
A13	110	138	92	76
A15	160	85	85	88
A18	104	70	72	106
A19	80	87	71	55
MÉDIA	130	93	88	90
DESVP	34	22	21	18

Apêndice D: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (FC), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T0	T1	T2
A1	120	102	112	109
A3	100	76	92	116
A5	120	90	59	57
A9	140	110	94	117
A10	140	76	120	125
A11	114	98	111	93
A14	60	111	103	74
A16	120	115	71	70
A17	120	100	90	77
A20	116	95	93	81
A21	100	86	98	82
MÉDIA	114	96	95	91
DESVP	22	13	18	22

Apêndice E: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (PAM), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	T0	T1	T2
A2	55.00	64.00	86.00
A4	75.00	138.00	85.00
A6	74.00	64.00	74.00
A7	60.00	68.00	80.00
A8	45.00	50.00	80.00
A12	61.00	76.00	81.00
A13	78.00	70.00	70.00
A15	70.00	130.00	120.00
A18	60.00	76.00	65.00
A19	60.00	64.00	78.00
MÉDIA	63.80	80.00	81.90
DESVP	10.28	29.45	14.87

Apêndice F: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (PAM), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	67.00	64.00	92.00
A3	58.00	74.00	69.00
A5	90.00	74.00	80.00
A9	80.00	80.00	90.00
A10	70.00	130.00	120.00
A11	80.00	80.00	72.00
A14	64.00	54.00	60.00
A16	58.00	68.00	78.00
A17	60.00	70.00	72.00
A20	55.00	78.00	78.00
A21	52.00	70.00	67.00
MÉDIA	66.73	76.55	79.82
DESVP	12.10	19.29	16.34

Apêndice G: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência respiratória (f), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	T0	T1	T2
A2	10.00	10.00	10.00
A4	10.00	10.00	10.00
A6	12.00	12.00	12.00
A7	10.00	12.00	12.00
A8	8.00	12.00	12.00
A12	10.00	14.00	14.00
A13	10.00	10.00	10.00
A15	12.00	12.00	14.00
A18	10.00	10.00	10.00
A19	10.00	10.00	10.00
MÉDIA	10.20	11.20	11.40
DESVP	1.14	1.40	1.65

Apêndice H: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência respiratória (f), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	T0	T1	T2
A1	8.00	10.00	10.00
A3	9.00	9.00	9.00
A5	10.00	10.00	10.00
A9	15.00	15.00	15.00
A10	10.00	10.00	14.00
A11	10.00	12.00	12.00
A14	10.00	10.00	10.00
A16	10.00	12.00	10.00
A17	10.00	10.00	10.00
A20	15.00	15.00	15.00
A21	10.00	10.00	10.00
MÉDIA	10.64	11.18	11.36
DESVP	2.25	2.09	2.25

Apêndice I: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração expirada de dióxido de carbono (EtCO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	T0	T1	T2
A2	36.00	37.00	35.00
A4	30.00	37.00	38.00
A6	39.00	42.00	38.00
A7	29.00	30.00	30.00
A8	38.00	38.00	31.00
A12	32.00	32.00	33.00
A13	35.00	35.00	36.00
A15	40.00	49.00	44.00
A18	32.00	32.00	40.00
A19	30.00	25.00	30.00
MÉDIA	34.10	35.70	35.50
DESVP	4.04	6.67	4.62

Apêndice J: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração expirada de dióxido de carbono (EtCO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	T0	T1	T2
A1	33.00	33.00	32.00
A3	26.00	27.00	28.00
A5	41.00	39.00	39.00
A9	36.00	35.00	37.00
A10	37.00	52.00	42.00
A11	39.00	37.00	39.00
A14	20.00	21.00	20.00
A16	39.00	31.00	30.00
A17	26.00	26.00	25.00
A20	33.00	33.00	23.00
A21	20.00	22.00	20.00
MÉDIA	31.82	32.36	30.45
DESVP	7.63	8.76	7.97

Apêndice K: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração expirada de isofluorano (EtISO), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	T0	T1	T2
A2	1.20	1.10	1.40
A4	1.20	1.30	1.20
A6	1.60	1.30	1.30
A7	1.40	1.10	1.60
A8	1.00	1.40	1.00
A12	1.10	1.40	1.40
A13	1.30	1.20	1.40
A15	1.20	1.80	1.60
A18	1.40	2.10	1.20
A19	1.60	1.90	1.40
MÉDIA	1.30	1.46	1.35
DESVP	0.20	0.35	0.18

Apêndice L: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração expirada de isofluorano (EtISO), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	T0	T1	T2
A1	0.90	1.40	1.50
A3	1.00	1.10	1.50
A5	1.10	1.50	1.50
A9	1.70	1.30	1.80
A10	1.60	1.70	1.50
A11	1.10	1.30	1.30
A14	1.60	1.40	1.20
A16	0.90	1.20	1.50
A17	1.10	1.40	1.50
A20	1.30	1.30	1.70
A21	1.00	1.70	1.30
MÉDIA	1.21	1.39	1.48
DESVP	0.29	0.19	0.17

Apêndice M: Valores individuais, médias e desvio-padrão das temperaturas, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T0	T1	T2
A2	38.60	37.30	36.10	35.00
A4	39.30	37.40	37.30	36.40
A6	38.60	38.50	37.90	36.20
A7	37.20	38.10	37.60	34.60
A8	39.20	36.80	36.70	35.80
A12	38.50	37.00	36.30	35.00
A13	39.20	38.60	37.80	36.50
A15	38.40	36.90	36.50	35.00
A18	38.30	37.50	37.00	36.60
A19	38.60	36.50	34.80	34.60
MÉDIA	38.59	37.46	36.80	35.57
DESVP	0.61	0.72	0.94	0.81

Apêndice N: Valores individuais, médias e desvio-padrão das temperaturas, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A1	38.50	37.60	37.60	36.70
A3	38.10	37.80	37.70	35.70
A5	39.00	37.00	36.60	35.90
A9	38.00	37.20	36.00	35.40
A10	38.70	37.80	36.40	35.30
A11	38.30	37.20	36.10	35.10
A14	37.80	37.00	36.00	35.40
A16	38.80	37.50	37.00	35.70
A17	38.50	37.00	36.00	35.00
A20	38.90	36.40	36.00	35.70
A21	38.00	37.20	36.30	36.00
MÉDIA	38.42	37.25	36.52	35.63
DESVP	0.41	0.41	0.64	0.48

Apêndice O: Valores individuais, médias e desvio-padrão do hematócrito, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A2	58.70	58.70	37.00	34.00
A4	50.00	48.00	36.00	32.00
A6	42.00	48.00	32.00	32.00
A7	46.00	46.00	36.00	36.00
A8	39.00	47.00	35.00	34.00
A12	53.00	53.00	38.00	37.00
A13	54.00	53.00	39.00	33.00
A15	50.00	49.00	34.00	30.00
A18	41.00	48.00	37.00	35.00
A19	52.00	61.00	42.00	39.00
MÉDIA	48.57	51.17	36.60	34.20
DESV	6.38	5.15	2.76	2.66

Apêndice P: Valores individuais, médias e desvio-padrão do hematócrito, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A1	45.00	45.00	35.00	34.00
A3	41.00	41.00	31.00	27.00
A5	37.00	45.00	32.00	29.00
A9	47.00	45.00	39.00	39.00
A10	33.00	44.00	34.00	33.00
A11	52.00	43.00	29.00	28.00
A14	61.00	59.00	35.00	33.00
A16	56.00	55.00	36.00	35.00
A17	44.00	42.00	26.00	25.00
A20	57.00	54.00	24.00	21.00
A21	58.00	58.00	34.00	33.00
MÉDIA	48.27	48.27	32.27	30.64
DESV	9.22	6.77	4.47	5.14

Apêndice Q: Valores individuais, médias e desvio-padrão da hemoglobina, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A2	19.20	19.20	12.10	11.20
A4	16.60	16.20	12.10	10.60
A6	15.20	15.70	11.80	10.50
A7	15.60	15.00	12.00	12.10
A8	13.60	14.80	11.30	10.90
A12	17.40	17.30	12.40	13.10
A13	18.70	17.80	13.00	11.40
A15	17.00	17.00	11.60	10.40
A18	13.60	16.90	12.30	11.90
A19	17.40	20.50	14.20	13.40
DESVP	1.92	1.79	0.82	1.06
MÉDIA	16.43	17.04	12.28	11.55

Apêndice R: Valores individuais, médias e desvio-padrão da hemoglobina, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A1	15.30	15.30	11.20	11.30
A3	13.70	13.00	9.50	9.00
A5	11.20	15.00	10.20	9.80
A9	16.00	14.90	13.00	12.60
A10	11.50	16.20	11.40	11.10
A11	16.60	14.30	9.70	9.20
A16	19.10	19.10	12.50	12.10
A17	15.20	13.80	8.50	8.10
A20	19.30	17.70	7.70	6.80
A21	19.70	19.10	11.50	11.20
A14	20.40	20.80	11.80	11.40
MÉDIA	16.18	16.29	10.64	10.24
DESVP	3.21	2.52	1.66	1.80

Apêndice S: Valores individuais, médias e desvio-padrão da hemácias, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A2	8.71	8.71	5.80	5.40
A4	6.90	7.40	5.50	4.90
A6	6.10	7.00	4.90	4.80
A7	7.00	7.20	5.60	5.70
A8	5.80	7.00	5.30	5.20
A12	7.20	7.30	5.30	5.10
A13	8.50	8.30	6.00	5.20
A15	7.18	7.30	5.10	4.50
A18	6.00	6.60	5.20	4.90
A19	7.90	8.60	6.00	5.70
MÉDIA	7.13	7.54	5.47	5.14
DESVP	1.01	0.73	0.38	0.39

Apêndice T: Valores individuais, médias e desvio-padrão da hemácias, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiologica.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A1	7.21	7.20	5.10	5.20
A3	5.90	5.80	4.40	3.90
A5	5.50	6.60	4.70	4.40
A9	7.00	6.80	6.00	5.80
A10	5.50	7.60	5.60	5.50
A11	8.80	7.20	4.90	4.80
A14	8.60	8.30	5.00	4.80
A16	8.20	7.80	5.30	5.10
A17	6.30	6.00	3.70	3.60
A20	8.00	7.50	3.30	2.90
A21	7.60	7.50	4.50	4.40
MÉDIA	7.15	7.12	4.77	4.58
DESVP	1.21	0.76	0.79	0.86

Apêndice U: Valores individuais, médias e desvio-padrão das plaquetas, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A2	429,000	429,000	365,000	363,000
A4	373,000	313,000	274,000	192,000
A6	191,000	225,000	161,000	180,000
A7	209,000	208,000	197,000	72,000
A8	263,000	320,000	269,000	292,000
A12	314,000	328,000	262,000	310,000
A13	339,000	356,000	300,000	275,000
A15	335,000	350,000	263,000	258,000
A18	187,000	200,000	280,000	191,000
A19	282,000	246,000	204,000	199,000
MÉDIA	292,200	297,500	257,500	233,200
DESVP	80,917	74,961	57,887	83,019

Apêndice V: Valores individuais, médias e desvio-padrão das plaquetas, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	PRE-OP	TB	T1	T2
A1	292,000	248,000	254,000	254,000
A3	360,000	303,000	251,000	335,000
A5	230,000	226,000	202,000	192,000
A9	444,000	352,000	378,000	362,000
A10	220,000	206,000	165,000	60,000
A11	330,000	300,000	238,000	234,000
A14	215,000	314,000	211,000	207,000
A16	220,000	196,000	172,000	144,000
A17	194,000	299,000	235,000	228,000
A20	284,000	305,000	204,000	172,000
A21	323,000	367,000	255,000	252,000
MÉDIA	282,909	283,273	233,182	221,818
DESVP	76,833	56,726	57,388	83,920

Apêndice Y: Valores individuais, médias e desvio-padrão do tempo de protrombina (TP), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	7.20	7.40	7.20
A4	7.00	7.00	7.10
A6	7.00	7.40	7.30
A7	7.00	6.90	7.30
A8	7.00	6.90	6.90
A12	6.80	6.90	7.30
A13	7.00	6.90	6.90
A15	7.00	6.90	6.90
A18	7.30	8.00	8.50
A19	7.20	8.30	7.70
MÉDIA	7.05	7.26	7.31
DESVP	0.14	0.51	0.49

Apêndice Z: Valores individuais, médias e desvio-padrão do tempo de protrombina (TP), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	6.90	7.40	7.40
A3	7.00	7.40	7.30
A5	6.90	6.90	7.00
A9	6.90	7.00	6.90
A10	6.90	6.90	7.20
A11	6.90	6.90	6.90
A14	6.90	6.90	6.90
A16	7.00	7.00	7.30
A17	7.00	7.00	7.50
A20	7.70	7.90	8.20
A21	6.90	7.20	7.00
MÉDIA	7.00	7.14	7.24
DESVP	0.24	0.32	0.39

Apêndice Aa: Valores individuais, médias e desvio-padrão do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	12.30	15.30	13.40
A4	12.80	11.20	11.80
A6	14.60	15.30	14.90
A7	12.80	12.60	12.90
A8	13.10	12.70	12.30
A12	10.50	10.10	12.10
A13	12.80	12.20	12.70
A15	14.30	13.80	12.90
A18	16.00	16.90	19.80
A19	15.80	15.30	17.50
MÉDIA	13.50	13.54	14.03
DESVP	1.68	2.14	2.64

Apêndice Bb: Valores individuais, médias e desvio-padrão do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	13.90	14.50	14.50
A3	13.10	14.50	16.60
A5	12.90	13.20	14.10
A9	13.20	13.30	13.90
A10	17.50	17.00	16.20
A11	16.30	15.90	16.20
A14	13.80	14.90	16.20
A16	11.80	13.10	13.00
A17	13.50	13.40	14.00
A20	13.40	13.80	13.90
A21	12.60	13.50	13.00
MÉDIA	13.82	14.28	14.69
DESVP	1.65	1.25	1.35

Apêndice Cc: Valores individuais, médias e desvio-padrão do fibrinogênio, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
2	200.00	200.00	200.00
4	200.00	200.00	200.00
6	200.00	200.00	200.00
7	200.00	200.00	200.00
8	200.00	200.00	200.00
12	200.00	200.00	200.00
13	200.00	300.00	300.00
15	200.00	200.00	200.00
18	200.00	200.00	200.00
19	200.00	200.00	200.00
MÉDIA	200.00	210.00	210.00
DESVP	0.00	31.62	31.62

Apêndice Dd: Valores individuais, médias e desvio-padrão do fibrinogênio, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	200.00	200.00	200.00
A3	200.00	200.00	200.00
A5	200.00	200.00	200.00
A9	200.00	200.00	200.00
A10	200.00	200.00	200.00
A11	200.00	200.00	200.00
A14	200.00	200.00	200.00
A16	200.00	200.00	200.00
A17	200.00	200.00	200.00
A20	200.00	200.00	200.00
A21	200.00	200.00	200.00
MÉDIA	200.00	200.00	200.00
DESVP	0.00	0.00	0.00

Apêndice Ee: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	7.33	7.31	7.33
A4	7.41	7.31	7.31
A6	7.36	7.27	7.33
A7	7.35	7.36	7.40
A8	7.38	7.28	7.28
A12	7.28	7.26	7.27
A13	7.34	7.32	7.33
A15	7.35	7.25	7.26
A18	7.35	7.36	7.31
A19	7.30	7.32	7.27
MÉDIA	7.35	7.30	7.31
DESVP	0.04	0.04	0.04

Apêndice Ff: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	7.27	7.29	7.29
A3	7.38	7.36	7.39
A5	7.37	7.28	7.28
A9	7.32	7.22	7.27
A10	7.38	7.24	7.25
A11	7.38	7.28	7.30
A14	7.37	7.47	7.47
A16	7.35	7.39	7.36
A17	7.35	7.32	7.33
A20	7.34	7.35	7.45
A21	7.30	7.39	7.40
MÉDIA	7.35	7.33	7.34
DESVP	0.04	0.07	0.07

Apêndice Gg: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	35.00	39.00	38.00
A4	26.00	31.00	38.00
A6	37.00	47.00	43.00
A7	35.00	32.00	30.00
A8	31.00	43.00	41.00
A12	51.00	44.00	41.00
A13	36.00	36.00	43.50
A15	43.60	53.10	49.60
A18	43.80	35.50	43.70
A19	46.70	35.20	41.90
MÉDIA	38.51	39.58	40.97
DESVP	7.62	7.06	5.07

Apêndice Hh: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	41.00	36.00	38.00
A3	33.00	34.00	24.00
A5	35.00	40.00	43.00
A9	38.00	53.20	39.60
A10	35.20	49.50	53.70
A11	32.10	46.40	44.70
A14	34.10	23.00	26.40
A16	38.00	32.00	36.00
A17	29.90	34.80	36.40
A20	40.80	38.60	28.90
A21	44.70	30.00	29.80
MÉDIA	36.53	37.95	36.41
DESVP	4.42	8.91	8.82

Apêndice II: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	42.00	221.00	306.00
A4	53.00	78.00	61.00
A6	53.00	162.00	136.00
A7	53.00	193.00	292.00
A8	58.00	96.00	115.00
A12	28.00	72.00	60.00
A13	73.60	283.70	254.80
A15	51.80	349.90	284.40
A18	33.10	406.30	368.50
A19	37.40	366.10	364.00
MÉDIA	48.29	222.80	224.17
DESVP	13.39	124.03	119.96

Apêndice Jj: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	45.00	188.00	265.00
A3	46.00	134.00	147.00
A5	63.00	139.00	88.00
A9	44.00	124.80	84.90
A10	46.10	157.30	103.40
A11	49.50	69.90	131.00
A14	50.80	371.50	481.90
A16	58.00	377.00	374.00
A17	48.30	430.90	404.50
A20	43.40	398.70	404.20
A21	34.70	352.10	304.70
MÉDIA	48.07	249.38	253.51
DESVP	7.52	135.08	148.20

Apêndice Kk: Valores individuais, médias e desvio-padrão da saturação de oxigênio (sO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	69.00%	100.00%	100.00%
4	84.00%	94.00%	90.00%
A6	83.00%	99.00%	99.00%
A7	82.00%	99.00%	100.00%
A8	85.00%	97.00%	98.00%
A12	40.00%	93.00%	90.00%
A13	93.30%	99.80%	99.80%
A15	84.30%	99.90%	99.80%
A18	59.60%	100.00%	99.99%
A19	64.20%	99.90%	99.90%
MÉDIA	74.44%	98.16%	97.65%
DESVP	16.08%	2.63%	4.08%

Apêndice LI: Valores individuais, médias e desvio-padrão da saturação de oxigênio (sO_2), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	70.00%	99.00%	100.00%
A3	81.00%	99.00%	99.00%
A5	89.00%	99.00%	96.00%
A9	74.80%	97.80%	94.30%
A10	80.70%	98.90%	96.50%
A11	83.40%	90.70%	98.50%
A14	84.00%	100.00%	100.00%
A16	85.40%	100.00%	100.00%
A17	80.60%	100.00%	100.00%
A20	75.60%	99.90%	100.00%
A21	58.30%	99.90%	99.90%
MÉDIA	78.44%	98.56%	98.56%
DESVP	8.54%	2.70%	2.03%

Apêndice Mm: Valores individuais, médias e desvio-padrão do bicarbonato (HCO_3), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	18.00	19.00	20.00
A4	16.00	15.00	19.00
A6	20.00	21.00	23.00
A7	18.00	18.00	19.00
A8	17.00	20.00	19.00
A12	23.00	19.00	18.00
A13	19.20	18.20	22.70
A15	23.80	22.80	21.90
A18	23.70	19.90	21.60
A19	22.90	17.80	19.20
MÉDIA	20.16	19.07	20.34
DESVP	2.96	2.09	1.79

Apêndice Nn: Valores individuais, médias e desvio-padrão do bicarbonato (HCO_3), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	18.00	17.00	18.00
A3	19.00	19.00	15.00
A5	19.00	18.00	20.00
A9	19.30	21.50	18.00
A10	20.70	21.10	23.10
A11	18.70	21.30	21.60
A14	19.40	16.70	18.80
A16	20.20	18.90	20.00
A17	16.30	17.60	19.10
A20	21.90	20.90	20.00
A21	21.50	18.00	18.10
MÉDIA	19.45	19.09	19.25
DESVP	1.59	1.81	2.12

Apêndice Oo: Valores individuais, médias e desvio-padrão do *base excess* (ABE), nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	-6.00	-6.00	-6.00
A4	-6.00	-10.00	-7.00
A6	-4.00	-5.00	-3.00
A7	-5.00	-6.00	-5.00
A8	-6.00	-7.00	-7.00
A12	-4.00	-8.00	-9.00
A13	-5.50	-6.90	-2.90
A15	-1.80	-5.00	-5.40
A18	-2.00	-4.70	-4.60
A19	-3.60	-7.40	-7.20
MÉDIA	-4.39	-6.60	-5.71
DESVP	1.6	1.63	1.93

Apêndice Pp: Valores individuais, médias e desvio-padrão do *base excess* (ABE), nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	-8.00	-9.00	-8.00
A5	-5.00	-8.00	-6.00
A8	-5.00	-5.00	-9.00
A9	-6.00	-6.20	-8.20
A10	-3.20	-6.50	-4.80
A11	-5.40	-5.00	-4.30
A14	-4.90	-5.80	-2.40
A16	-4.00	-5.10	-4.80
A17	-7.70	-7.50	-6.00
A20	-3.50	-4.20	-2.40
A21	-4.90	-5.60	-5.60
MÉDIA	-5.24	-6.17	-5.59
DESVP	1.5	1.46	2.19

Apêndice Qq: Valores individuais, médias e desvio-padrão do lactato, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	TB	T1	T2
A2	3.50	2.70	2.40
A4	2.60	3.60	3.00
A6	2.90	1.20	2.40
A7	2.10	2.40	1.80
A8	3.60	2.80	2.50
A12	4.30	2.30	1.70
A13	5.10	4.90	4.20
A15	3.50	4.20	4.10
A18	2.20	2.20	3.70
A19	4.30	4.60	4.50
MÉDIA	3.41	3.09	3.03
DESVP	0.98	1.19	1.03

Apêndice Rr: Valores individuais, médias e desvio-padrão do lactato, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	TB	T1	T2
A1	5.10	4.60	3.70
A3	3.30	2.80	4.90
A5	5.40	4.40	3.70
A9	4.10	2.70	3.40
A10	3.30	4.00	3.40
A11	3.90	3.00	2.30
A14	2.90	2.00	2.00
A16	3.30	2.40	3.30
A17	2.90	3.20	2.90
A20	4.30	3.80	2.60
A21	3.60	3.30	3.00
MÉDIA	3.83	3.29	3.20
DESVP	0.84	0.83	0.79

Apêndice Ss: Valores individuais, médias e desvio-padrão do volume absoluto de sangue perdido e porcentagem em relação ao peso vivo, nos diferentes momentos, dos animais do grupo ácido tranexâmico.

	VOLUME ABSOLUTO (mL)	% PESO VIVO	mL / Kg
A2	596.01	1.73	17.28
A4	254.69	0.56	5.56
A6	285.70	1.30	12.99
A7	548.57	1.47	14.75
A8	510.80	0.93	9.29
A12	56.12	0.18	1.76
A13	105.41	0.31	3.14
A15	379.22	1.04	10.45
A18	266.63	0.74	7.41
A19	205.33	0.63	6.34
MÉDIA	320.85	0.89	8.35
DESVP	184.22	0.50	5.03

Apêndice Tt: Valores individuais, médias e desvio-padrão do volume absoluto de sangue perdido e porcentagem em relação ao peso vivo, nos diferentes momentos, dos animais do grupo solução fisiológica.

	VOLUME ABSOLUTO (mL)	% PESO VIVO	mL/kg
A1	709.32	1.84	18.42
A3	550.85	1.01	10.11
A5	329.50	1.12	11.25
A9	92.64	0.21	2.06
A10	361.97	0.93	9.26
A11	274.89	0.80	7.99
A14	204.61	0.86	8.60
A16	305.56	0.57	5.71
A17	114.52	0.38	3.82
A20	214.74	0.67	6.71
A21	245.42	0.74	7.44
MÉDIA	309.45	0.83	7.99
DESVP	182.10	0.43	4.30

ANEXO

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME: _____
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ SEXO : M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO: ____/____/____
- ENDEREÇO: _____ Nº _____ APTO: _____
- BAIRRO: _____ CIDADE: _____
- CEP: _____ TELEFONE: DDD (____) _____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL : _____
- ESPÉCIE: _____ RAÇA: _____ PELAGEM: _____
- SEXO: _____ DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas”

PESQUISADOR: MARIA FERNANDA C. INNOCENCIO RIZZO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA VETERINÁRIA **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº**
28.355

4. DEPARTAMENTO: VCI SERVIÇO: ANESTESIOLOGIA

5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

6. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

- 1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a eficácia do ácido tranexâmico na diminuição do sangramento do paciente durante as cirurgias de TTA/TPLO ou luxação de patela com o objetivo de estabelecer um protocolo adequado de controle de perda sanguínea e reposição volêmica, reduzindo assim possíveis complicações no período trans e pós-operatório;
- 2 – Serão empregados 20 animais da espécie canina, machos ou fêmeas, adultos, raças e pesos diversos provenientes do Serviço de Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, portadores de ruptura de ligamento cruzado cranial e que serão submetidos à cirurgia de osteotomia para correção de ruptura de ligamento cruzado cranial ou luxação de patela;
- 3 – Todos os animais, durante a cirurgia serão avaliados: frequência e ritmo cardíacos, frequência respiratória e capnografia (análise dos gases anestésicos), pressão arterial e pressão venosa central, será coletado sangue para realização de exames de hemogasometria, hemograma, coagulograma e lactato sérico;
- 4 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;
- 5 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário;
- 6 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa ou após a aprovação da CEUAVET.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à osteotomias corretivas"

Eu discuti com a M.V. Maria Fernanda I. Rizzo sobre a minha decisão em incluir meu animal nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados em meu animal, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu animal participe deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu animal possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do proprietário

Data ____ / ____ / ____