

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Dênis Antonio Ferrarin

**AFECÇÕES CIRÚRGICAS DA COLUNA VERTEBRAL E
CONTRIBUIÇÕES NA HEMOSTASIA TRANSOPERATÓRIA EM CÃES**

Santa Maria, RS

2022

Dênis Antonio Ferrarin

**AFECÇÕES CIRÚRGICAS DA COLUNA VERTEBRAL E CONTRIBUIÇÕES NA
HEMOSTASIA TRANSOPERATÓRIA EM CÃES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Cirurgia e Clínica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Medicina Veterinária**.

Orientador: Prof° Dr° . Alexandre Mazzanti

Santa Maria, RS
2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Ferrarin, Dênis
AFECÇÕES CIRÚRGICAS DA COLUNA VERTEBRAL E CONTRIBUIÇÕES
NA HEMOSTASIA TRANSOPERATÓRIA EM CÃES / Dênis Ferrarin.-
2022.
82 f.; 30 cm

Orientador: Alexandre Mazzanti
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2022

1. Cisto sinovial extradural 2. Extrusão de disco
intervertebral 3. Perda sanguínea 4. Ácido tranexâmico 5.
Hemilaminectomia e fenestração I. Mazzanti, Alexandre II.
Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

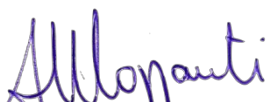
Declaro, DÊNIS FERRARIN, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Dênis Antonio Ferrarin

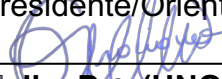
**AFECÇÕES CIRÚRGICAS DA COLUNA VERTEBRAL E CONTRIBUIÇÕES NA
HEMOSTASIA TRANSOPERATÓRIA EM CÃES**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Cirurgia e Clínica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Medicina Veterinária**.

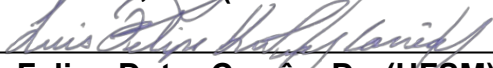
Aprovado em 3 de fevereiro de 2022:



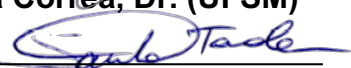
Alexandre Mazzanti, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Graciane Aiello, Dr^a. (UNOESC - Xanxerê)



Luís Felipe Dutra Corrêa, Dr. (UFSM)



Saulo Tadeu Lemos Pinto Filho, Dr. (UFSM)



Vitor Marcio Ribeiro, Dr. (Santo Agostinho Hospital Veterinário, MG)

Santa Maria, RS
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus. Eu não estaria aqui hoje se não fosse por Ele.

Agradeço aos meus pais, Pedro e Marli Ferrarin. Seu amor, carinho e cuidado comigo superam todos os limites. Quero que saibam o quanto eu amo vocês, e me orgulho imensamente de quem vocês são.

Agradeço a minha irmã, Daniela Ferrarin, e ao pedacinho de céu que ela trouxe ao mundo, Larissa Manoela. Vocês me trazem segurança e alegria. Abro um sorriso cada vez que penso em vocês.

Agradeço ao meu orientador, Alexandre Mazzanti. Obrigado por ter me apresentado a neurologia veterinária, e por ter me guiado durante meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço aos colegas e amigos, Marcelo L. Schwab, Mathias Wrzesinski, Júlia Rauber, Samanta Moro, Jhonathan Barbosa e Rúbia Rodrigues. Vocês tornaram minha trajetória mais fácil e deixam meu coração mais leve. Carrego vocês no peito, pra sempre.

Agradeço o Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, incluindo professores e funcionários, assim como o Hospital Veterinário Universitário. Este ambiente foi minha casa por 6 anos, e aqui vivi muitos dos melhores momentos da minha vida.

Agradeço o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio científico e financeiro.

Agradeço aos animais e pacientes os quais tive o privilégio de encontrar durante minha jornada. Charlie e Sally, vocês estão gravados em mim. Amo vocês.

Pets are humanizing. They remind us we have an obligation and responsibility to preserve and nurture and care for all life.

(James Cromwell)

RESUMO

AFECÇÕES CIRÚRGICAS DA COLUNA VERTEBRAL E CONTRIBUIÇÕES NA HEMOSTASIA TRANSOPERATÓRIA EM CÃES

AUTOR: DÊNIS ANTONIO FERRARIN
ORIENTADOR: ALEXANDRE MAZZANTI

As doenças que afetam a medula espinhal (ME) em cães podem ter manifestações aguda ou crônica, provocando sinais clínicos desde dor à parestesia ou plegia com ausência de nocicepção. Entre as afecções cirúrgicas da coluna vertebral que provocam lesão na ME, o cisto sinovial extradural (CSE) é uma doença compressiva, de origem articular, pouco comum na rotina neurológica de cães. Em contrapartida, a extrusão do disco intervertebral (EDIV) toracolombar é a doença mais prevalente, sendo a hemilaminectomia associada a fenestração do disco intervertebral (HF) uma das técnicas cirúrgicas mais empregada para seu tratamento. O artigo 1 da presente tese apresenta um relato de caso de um canino São Bernardo, manifestando tetraparesia não ambulatória e dor cervical. O paciente foi submetido a mielografia e, após confirmação do local de compressão, à cirurgia descompressiva mediante laminectomia dorsal. O diagnóstico definitivo foi CSE entre C4-C5, lado direito. O relato demonstrou a importância de inclusão do CSE no diagnóstico diferencial, bem como a eficácia limitada da mielografia para identificação e prognóstico favorável quando se realiza a descompressão cirúrgica. Os artigos 2 e 3 foram desenvolvidos com o intuito de contribuir sobre a hemostasia cirúrgica, sendo o artigo 2 referente a determinação da perda sanguínea mediana das técnicas de HF em cães com EDIV (4,61% do volume total de sangue), assim como a prevalência de complicações trans e pós-operatórias devido a estas perdas. O artigo 3 demonstrou a eficácia do ácido tranexâmico para redução da perda sanguínea (%) transoperatória e dificuldade de visualização operatória (%) quando comparado ao grupo controle (2,75±1,23 e 4,99±4,44; 0 e 62,5%), sendo caracterizado como um método de hemostasia simples e útil na rotina cirúrgica destes pacientes. A mensuração de perda sanguínea por metodologia gravitacional foi demonstrada e considerada exequível no transoperatório da HF em cães.

Palavras-chave: Cisto sinovial extradural. Extrusão de disco intervertebral. Perda sanguínea. Hemorragia. Neurocirurgia. Ácido tranexâmico. Hemilaminectomia e fenestração.

ABSTRACT

SURGICAL AFFECTIONS OF THE VERTEBRAL COLUMN AND CONTRIBUTIONS TO TRANSOPERATIVE HEMOSTASIS IN DOGS

AUTHOR: DÊNIS ANTONIO FERRARIN
ADVISOR: ALEXANDRE MAZZANTI

Conditions that affect the spinal cord (SC) in dogs can have an acute or chronic manifestation, causing clinical signs ranging from pain to paresis or plegia with absence of nociception. Among the disorders of the spine that could lesion the SC, extradural synovial cysts (ESC) can be mentioned, a compressive disease of joint origin, uncommon in the neurological routine of dogs. On the other hand, thoracolumbar intervertebral disc extrusion (IVDE) is the most prevalent neurological condition in this species, and hemilaminectomy associated with intervertebral disc fenestration (HF) is one of the most used surgical techniques for its treatment. Article 1 of this thesis presents a case report of a Saint Bernard, manifesting non-ambulatory tetraparesis and cervical pain. The patient underwent myelography and, after confirmation of the compression site, decompression surgery through dorsal laminectomy. The definitive diagnosis was ESC between C4-C5, right side. The report demonstrated the importance of including ESC in the differential diagnosis, as well as the limited effectiveness of myelography for identification and favorable prognosis when performing surgical decompression. Articles 2 and 3 were developed with the aim of contributing to surgical hemostasis, with article 2 referring to the determination of the median blood loss of HF techniques in dogs with IVDE (4.61% of the total blood volume), as well as the prevalence of trans and postoperative complications due to these losses. Article 3 demonstrated the effectiveness of tranexamic acid to reduce transoperative blood loss (%) and difficulty in operative visualization (%) when compared to the control group (2.75 ± 1.23 and 4.99 ± 4.44 ; 0 and 62.5%), being characterized as a simple and useful method of hemostasis in the surgical routine of these patients. The measurement of blood loss by gravitational methodology was demonstrated and considered feasible in the transoperative period of FH in dogs.

Keywords: Extradural synovial cyst. Intervertebral disc extrusion. Blood loss. Hemorrhage. Neurosurgery. Tranexamic acid. Hemilaminectomy and fenestration.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	CISTO SINOVIAL ESPINHAL EXTRADURAL EM CÃES.....	10
1.2	EXTRUSÃO DO DISCO INTERVERTEBRAL EM CÃES.....	11
1.2.1	Hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral para o tratamento da EDIV.....	13
1.2.2	Perda sanguínea transoperatória.....	13
1.2.3	Hemostasia e fibrinólise.....	14
1.2.3.1	<i>Hemostasia primária.....</i>	15
1.2.3.2	<i>Hemostasia secundária: modelo celular de coagulação.....</i>	15
1.2.3.3	<i>Fibrinólise.....</i>	16
1.2.4	Hemostasia cirúrgica.....	16
1.2.4.1	<i>Métodos de hemostasia físicos.....</i>	17
1.2.4.2	<i>Métodos de hemostasia biológicos.....</i>	18
1.2.4.3	<i>Métodos de hemostasia químicos.....</i>	19
1.2.5	Ácido tranexâmico na hemostasia transoperatória.....	19
2	ARTIGO 1.....	23
3	ARTIGO 2.....	28
4	ARTIGO 3.....	46
5	DISCUSSÃO.....	71
6	CONCLUSÃO.....	73
7	REFERÊNCIAS.....	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 CISTO SINOVIAL ESPINHAL EXTRADURAL EM CÃES

O cisto sinovial extradural (CSE) é uma doença medular compressiva incomum em cães (DA COSTA e COOK, 2016). Nesta espécie, existem quatro processos articulares em todas as vertebrae (esquerdo e direito craniais, esquerdo e direito caudais), embora haja exceções, localizados no arco vertebral, na junção entre pedículos e a lâmina (MAI, 2018). Cada processo articular caudal se articula no processo articular cranial da vértebra imediatamente caudal, formando pares de processos articulares, também denominadas articulações zigapofisárias (DA COSTA e COOK, 2016; MAI, 2018). Os processos articulares são articulações sinoviais, revestidas por sinóvia e banhadas por líquido sinovial (MAI, 2018). Logo, um CSE também é preenchido por líquido sinovial e revestido pelo mesmo envoltório (DA COSTA e COOK, 2016).

A exata patofisiologia do CSE ainda não está elucidada, mas se teoriza que uma degeneração da articulação zigapofisária e um aumento da mobilidade desta cause uma protrusão da membrana sinovial através de defeitos da cápsula articular (DA COSTA e COOK, 2016). Esta cápsula protruída se encherá de líquido sinovial e conseqüentemente causará compressão medular (LOWRIE et al., 2014). Outra teoria afirma a ocorrência de uma proliferação de células pluripotentes mesenquimais, associada a degeneração mixóide com formações císticas em tecido colagenoso e o aumento da produção de ácido hialurônico por fibroblastos (DICKINSON et al., 2001).

Os sinais neurológicos provocados pelo CSE abrangem paresia, ataxia proprioceptiva, radiculopatia e dor, variando de acordo com a neurolocalização anatômica (DA COSTA e COOK, 2016). Todavia, os sinais neurológicos não necessariamente são resultado do CSE, mas também de herniações discais, hipertrofia do processo articular ou instabilidade vertebral concomitantes (MAI, 2018). O perfil frequente de pacientes com CSE são cães de raças grandes, com mediana de oito anos de idade (LOWRIE et al., 2014; MAI, 2018). Em cães com síndrome de Wobbler, 20% também apresentam lesões císticas sinoviais (LIPSITZ et al., 2001; MARTIN-VAQUEIRO e DA COSTA, 2014), com lesões usualmente múltiplas e bilaterais (MAI, 2018). A apresentação mais comum ocorre na região cervical ou lombossacra, sugerindo um componente etiológico de instabilidade e maior

mobilidade, encontrado nestas duas regiões (LOWRIE et al., 2014). Contudo, também já foram relatados cistos sinoviais na região toracolombar (BLEY et al., 2007; SALE e SMITH, 2007; MAI, 2018).

Lesões císticas, incluindo o CSE, vêm sendo mais identificadas com o avanço e disponibilidade de exames de imagem, como a ressonância magnética e a mielotomografia (DA COSTA e COOK, 2016). O diagnóstico padrão ouro é a ressonância magnética, a qual pode apresentar massas circunscritas em um ou ambos os lados da medula, adjacente ao processo articular (DA COSTA e COOK, 2016), sendo localizadas dentro ou fora do canal vertebral (MAI, 2018). Estas massas são hiperintensas em imagens ponderadas em T2 e com variações de baixa intensidade em imagens ponderadas em T1, apresentando aspecto similar ao do líquido cérebroespinal (DA COSTA e COOK, 2016; MAI, 2018). No exame tomográfico, janelas para tecidos moles e ósseos precisam ser usados, e, em alguns casos, mielografia associada. (DA COSTA e COOK, 2016). Exames mielográficos não associados à tomografia podem sugerir lesões císticas, mas não são diagnósticos, assim como radiografias simples, as quais apenas revelam doença degenerativa articular (LOWRIE et al., 2014; DA COSTA e COOK, 2016). O exame de líquido cérebroespinal não é específico, podendo revelar dissociação albumino-citológica e/ou discreta pleocitose mononuclear. (DICKINSON et al., 2001; LOWRIE et al., 2014).

O tratamento do CSE é usualmente cirúrgico. Contudo, devido a resultados satisfatórios por meio de tratamentos conservativos desta afecção em humanos, se pode tentar terapia anti-inflamatória e restrição de movimento também em cães (DA COSTA e COOK, 2016). Em relatos de caninos com CSE submetidos à decompressão cirúrgica, todos obtiveram resultados positivos (DA COSTA e COOK, 2016).

1.2 EXTRUSÃO DO DISCO INTERVERTEBRAL EM CÃES

A compressão medular secundária à extrusão do disco intervertebral (EDIV) é uma das desordens neurológicas mais comuns em cães. A EDIV, também conhecida como doença do disco intervertebral (Hansen) tipo I, refere-se à herniação do núcleo pulposo através do ânulo fibroso e posterior extrusão deste material mineralizado, proveniente de metaplasia condroide e calcificação, no canal vertebral (HANSEN, 1951; FENN et al., 2020). Tem manifestação aguda e faixa de idade mais frequente

entre quatro e seis anos. A raça Dachshund é a mais acometida, acompanhada por cães sem raça definida, pelo Poodle miniatura, Cocker spaniel, Lhasa apso, Buldogue inglês, Buldogue francês, Beagle, Basset Hound, e Corgi Pembroke Welsh (DA COSTA e MOORE, 2010; FENN et al., 2020).

Os sinais clínicos em pacientes com lesão medular podem ser classificados em graus de disfunção neurológica. Para a região toracolombar são observados hiperestesia (grau I), deficiência proprioceptiva, ataxia e paresia (grau II), paresia grave, sem deambulação (grau III), paraplegia e perda da função urinária voluntária (grau IV) e perda da nocicepção (grau V) (SHARP e WHEELER, 2005).

O diagnóstico presuntivo da EDIV é obtido por meio do histórico, perfil do paciente, sinais clínicos, exame neurológico e exames de auxílio ao diagnóstico, especialmente os de imagem. Dentre os exames complementares, encontram-se o exame radiográfico simples, a mielografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, sendo esta a mais utilizada por neurologistas veterinários (BRISSON, 2010; NYKAMP, 2017; DA COSTA 2020). Diagnósticos diferenciais a serem considerados são fraturas e luxações, discospondilite, neoplasmas, afecções inflamatórias, e outras classificações de afecções do disco intervertebral (DA COSTA e MOORE, 2010; FENN, et al., 2020).

O tratamento de cães com EDIV pode variar de acordo com a severidade da disfunção neurológica, disponibilidade da terapia, restrições financeiras, e comportamento do animal. O tratamento clínico ou conservativo consiste na restrição de movimento do animal em gaiola ou caixa de transporte, terapia anti-inflamatória e analgésica. Este tende a ser indicado apenas para cães com hiperestesia espinhal e paraparesia ambulatória (DEWEY e DA COSTA, 2016; MOORE et al., 2020).

Já a terapia cirúrgica é indicada para pacientes com deficiências neurológicas moderadas a severas, em casos de recidiva, e naqueles refratários ao tratamento clínico (DEWEY e DA COSTA, 2016; MOORE et al., 2020). O procedimento cirúrgico consiste na remoção do material extrudido, com conseqüente descompressão da medula espinhal.

O tempo de recuperação dos pacientes pode depender da severidade da disfunção neurológica, intervalo entre o início dos sinais clínicos e a cirurgia e a evolução dos sinais clínicos (BRISSON, 2010; COATES, 2013; NYKAMP, 2017, MOORE et al., 2020). O prognóstico para pacientes com disfunção neurológica em graus I, II e III são satisfatórios, independente do tratamento instituído (clínico ou

cirúrgico). Pacientes em grau IV possuem melhor prognóstico com a realização do procedimento cirúrgico. Para cães em grau V, o procedimento cirúrgico é o indicado, com taxa de recuperação variando entre 50% e 70% (SHARP e WHEELER, 2005; JEFFERY et al., 2016).

1.2.1 Hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral para o tratamento da EDIV

A descompressão cirúrgica é o tratamento de escolha para pacientes com EDIV e sinais clínicos moderados a severos. Para a região toracolombar e lombar, as principais técnicas descritas são a laminectomia, hemilaminectomia, mini-hemilaminectomia e a corpectomia (SHARP e WHEELER, 2005; SHORES, 2017; MOORE et al., 2020). Atualmente, as técnicas de hemilaminectomia ou mini-hemilaminectomia vêm sendo descritas e empregadas mais amplamente do que as outras, sendo utilizadas por cerca de 95% dos neurologistas e cirurgiões veterinários (MOORE et al., 2016).

Na hemilaminectomia ocorre a remoção de metade do arco vertebral, incluindo a lâmina, o pedículo e processo articular (MOORE et al., 2020), promovendo melhor visualização do canal vertebral (SHORES, 2017). Além da hemilaminectomia, a fenestração profilática do disco intervertebral afetado geralmente é associada a descompressão, uma vez que o aspecto dorsal do anel fibroso está danificado, assim evitando possíveis recidivas (BRISSON, 2017). O processo de fenestração do disco consiste na remoção de parte do núcleo pulposo por uma fenda aberta no aspecto lateral ou dorsolateral do ânulo fibroso (MOORE et al., 2020). A fenestração do disco envolvido na compressão é majoritariamente recomendada (SHARP e WHEELER, 2005; MOORE et al., 2020).

1.2.2 Perda sanguínea transoperatória

No transoperatório de procedimentos cirúrgicos da medula espinhal, a perda sanguínea ocorre devido a diérese tecidual e consequente lesão de vasos arteriais e venosos (OWEN e BOWIE, 1979; TOOMBS e BAUER, 1998). Uma perda sanguínea excessiva no transoperatório pode causar alterações hemodinâmicas, que podem prejudicar o procedimento anestésico e a recuperação do paciente no pós-operatório

(SHARP e WHEELER, 2005). Além disso, pode culminar na necessidade de transfusões sanguíneas, prejudicar a visibilização do sítio operatório pelo cirurgião, aumentar a prevalência de erros durante o procedimento, aumentar o tempo transoperatório e agregar às taxas de morbidade e mortalidade entre os pacientes (ARAND e SAWAYA, 1986; RENKENS et al., 2001; SHARP e WHEELER, 2005; SAMUDRALA, 2008; PLATT e DA COSTA, 2018). Outras complicações provenientes de uma hemorragia são o retardo na cicatrização pós-operatória devido aos coágulos, deiscência de sutura, necroses teciduais, anemia, hipoproteïnemia, deficiências imunológicas ou nutricionais, hipovolemia, hipotensão e óbito (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009; HOWE e CHERPELIS, 2013).

DOWNES et al. (2009) observaram hemorragia em 32,14% dos cães (9/28) submetidos à hemilaminectomia e estabilização vertebral para o tratamento de protrusões de disco, devido à laceração do plexo venoso vertebral. Em outro estudo com 112 cães submetidos à técnica de fenda ventral, foi reportada a ocorrência de hemorragia em 26,70% dos pacientes (SMITH et al., 1997). Contudo, nestes dois estudos, a hemorragia foi classificada subjetivamente. WESTPHAL et al. (2007) realizaram estudo sobre choque hemorrágico em cães, relatando um mínimo de 9% de perda sanguínea para que haja mudança no volume sistólico e 18% para que haja alterações no débito cardíaco, pressão de pulso e saturação venosa de oxigênio. Alterações na pressão arterial média, pressão pulmonar média e pressão arterial direita foram relatadas com a perda de aproximadamente 36% do volume sanguíneo total (WESTPHAL et al., 2007). Outro estudo de hemorragia experimental em cães relatou óbito na maioria dos cães com perdas sanguíneas maiores que 45% do seu volume de sangue total. A taxa de mortalidade caiu para 50% com perdas entre 41 e 43%, e nenhum dos animais vieram a óbito com perdas menores que 35% (SWAN et al., 1959).

1.2.3 Hemostasia e fibrinólise

A hemostasia se refere ao processo que mantém a integridade do sistema circulatório sob alta pressão após um dano vascular (FURIE e FURIE, 2008). Ela é um processo complexo, que envolve a ativação de plaquetas e a circulação de fatores de coagulação (MACPHAIL, 2013). O entendimento do processo de hemorragia e formação do trombo é essencial para estabilização de pacientes cirúrgicos

(SAMUDRALA, 2008).

Uma lesão provocada à uma veia ou artéria estimula uma resposta complexa no endotélio e no sangue, que culmina na formação de um trombo para obstruir a abertura criada (FURIE e FURIE, 2008). O processo de hemostasia a nível celular é dividido em duas fases distintas, mas que se sobrepõem: hemostasia primária, definida como a interação entre plaquetas e endotélio resultando na formação de um tampão; e hemostasia secundária, que envolve reações com fatores de coagulação e resulta na formação de polímeros de fibrina, que estabilizam o tampão de plaquetas (HACKNER e DIFAZIO, 2018). O mecanismo hemostático inclui três processos, denominados de hemostasia primária, secundária e fibrinólise.

1.2.3.1 Hemostasia primária

O processo de hemostasia primária inicia após a ruptura vascular, quando plaquetas se aderem ao colágeno subendotelial pelo receptor glicoproteico VI ou pela glicoproteína Ib-V-IX, que interage com o fator de Von Willebrand, ligado ao colágeno. A exposição de fatores teciduais também estimula a ativação plaquetária (FURIE e FURIE, 2008; BEHRENS, SIKORSKI e KOFINAS, 2013). A aderência das plaquetas no local de lesão vascular desencadeia uma cascata de sinais, que estimulam o metabolismo do ácido araquidônico e a liberação de grânulos (fase de ativação) (HACKNER e DIFAZIO, 2018). Plaquetas ativadas liberam agonistas secundários (ADP e TxA₂), que recrutam e ativam outras plaquetas, portanto amplificando e sustentando o processo iniciado (FURIE e FURIE, 2008).

1.2.3.2 Hemostasia secundária: modelo celular de coagulação

O modelo celular de coagulação é o que melhor exemplifica a coagulação *in-vivo*. Neste, a coagulação é dividida em três fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação e propagação (HOFFMAN e MONROE, 2001; FURIE e FURIE, 2008).

A fase de iniciação é realizada pelo fator tecidual, proteína de membrana expressada na camada média (musculo liso) e lâmina adventícia da parede do vaso. Após o dano vascular, o fator VII plasmático é ativado ao se ligar ao fator tecidual. Ambos (fator tecidual e fator VII ativado) ativam o fator X. Logo, o fator X ativado liga-se ao fator V para produzir pequenas quantidades de trombina (FURIE e FURIE, 2008;

HACKNER e DIFAZIO, 2018).

Na fase de amplificação, as plaquetas liberam o fator V parcialmente ativado em sua superfície, que então é totalmente ativado pela trombina. Após, o fator de Von Willebrand e o fator VIII ligam-se as plaquetas. Nesta fase, as plaquetas são ativadas, e possuem os cofatores V e VIII ligados à sua superfície. Como resultado, a trombina amplifica o sinal inicial, agindo na plaqueta para prepara-la para outros processos pró-coagulantes (HACKNER e DIFAZIO, 2018).

A fase de propagação objetiva a produção, em larga escala, de trombina. As plaquetas ativadas expressam uma alta afinidade e sítios de ligação para fatores de coagulação. Após ligar-se, o fator XI é ativado pela trombina, e então gera o fator IX ativado. Este se junta com o fator VIII para ativar o fator X. Na sequência, o fator X ativado junto com o fator V ativam a protrombina para produzir o incremento de trombina necessária para compor uma grande quantidade de fibrina. Os monômeros de fibrina juntam-se para formar polímeros de fibrina e estabilizar o trombo (HACKNER e DIFAZIO, 2018).

1.2.3.3 Fibrinólise

A fibrinólise é a dissolução do coágulo de fibrina para restaurar a patência vascular. Assim como a hemostasia, a fibrinólise é estritamente regulada. Qualquer alteração, hereditária ou adquirida, no equilíbrio entre reações proteolíticas e inibitórias na hemostasia ou fibrinólise resultará em condições patológicas de sangramentos inadequados ou trombose (HACKNER e DIFAZIO, 2018).

A fibrinólise é considerada o último estágio do processo de coagulação. O acúmulo indefinido de fibrina após um dano vascular poderia obstruir o fluxo sanguíneo e comprometer o sistema circulatório. A fibrinólise existe para degradar a fibrina após o reparo vascular (OWEN e BOWIE, 1979). Contudo, a fibrinólise pode ocorrer antes do tempo correto, até mesmo antes do vaso ser reparado (OWEN e BOWIE, 1979).

1.2.4 Hemostasia cirúrgica

A hemostasia cirúrgica é o conjunto de procedimentos manuais ou instrumentais, destinados a prevenir a ocorrência de sangramentos ou interromper

uma hemorragia em curso (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009; MACPHAIL, 2013). A hemostasia produzida pelo cirurgião pode ser classificada em temporária e definitiva; além de ser subdividida em métodos físicos, biológicos e químicos (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009). É importante salientar que a efetividade do procedimento ou produto hemostático também está ligada à habilidade e familiaridade do cirurgião com a técnica ou substância utilizada (SAMUDRALA, 2008).

O posicionamento de fragmentos musculares, esponjas ou pó hemostáticos à base de gelatina, ceras ósseas, irrigação com solução salina refrigerada, colas de fibrina, trombina, produtos à base de celulose ou colágeno e trombina já foram descritos para hemostasia em neurocirurgia (MOAK, 1991; SHARP e WHEELER, 2005; GERALD, 2007; DA COSTA, 2017), embora sua eficácia ainda não tenha sido totalmente elucidada para a realidade veterinária.

Uma adequada hemostasia cirúrgica permite a visualização dos tecidos e estruturas e previne hemorragias, que podem causar óbito (MACPHAIL, 2013). Mesmo sob condições favoráveis, manter a hemostasia cirúrgica ainda representa um desafio aos cirurgiões (HACKNER e DIFAZIO, 2018).

1.2.4.1 Métodos de hemostasia físicos

Os métodos de hemostasia físicos representam a maioria das opções que o cirurgião pode lançar mão para prevenir ou conter sangramentos. Eles englobam manobras manuais ou por meio de instrumentais, promovendo uma barreira física entre o vaso e o meio externo (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009).

Dentre os métodos físicos temporários, destacam-se o tamponamento compressivo, realizado por meio de gazes e compressas sobre a origem do sangramento. Este artifício é utilizado, na maioria dos casos, até que o cirurgião escolha um método definitivo de hemostasia, visto que o tamponamento compressivo pode requerer vários minutos para que seja eficaz (SAMUDRALA, 2008; MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009; BEHRENS, SIKORSKI e KOFINAS, 2013; HOWE e CHERPELIS, 2013). Outros métodos físicos temporários envolvem o clampeamento ou estrangulamento vascular de maneira a manter sua patência após o procedimento (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009). A instilação de soluções refrigeradas, com o objetivo de reduzir a temperatura do sítio operatório e provocar vasoconstrição, também configura hemostasia física temporária (HOWE e CHERPELIS, 2013).

Os métodos físicos definitivos abrangem a utilização de pinças hemostáticas, as quais provocam angiotripsia se posicionadas estaticamente por alguns minutos ou retorcidas pelo cirurgião. Além destas, ligaduras, suturas e cliques vasculares podem ser utilizados, de maneira preventiva ou corretiva (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009).

A eletrocoagulação, representada pelo bisturi mono ou bipolar, promove a oclusão dos vasos por meio do calor e desnaturação de proteínas. Na neurocirurgia, uso o bisturi bipolar é mandatório, visto que promove uma hemostasia precisa, sem envolver estruturas adjacentes, e sem necessitar uma placa de aterramento, a qual provocaria convulsões ou contrações musculares pela passagem da corrente elétrica (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009). Contudo, não é possível utilizar o eletrocautério bipolar, pinçamento ou ligaduras em micro-sangramentos difusos, confinados ao osso ou em profundidade, casos frequentes em neurocirurgia (ARAND e SAWAYA, 1986).

Um método físico definitivo menos convencional recai sobre a cera óssea, produzida a partir de abelhas, a qual é utilizada em cavidades ósseas ou superfícies de osso esponjoso, mas que pode prejudicar a cicatrização e favorecer infecções pós-cirúrgicas (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009; HOWE e CHERPELIS, 2013).

1.2.4.2 Métodos de hemostasia biológicos

A hemostasia derivada de materiais biológicos é prevalente devido a sua eficiência e mecanismo de ação amplamente elucidado (BEHRENS, SIKORSKI e KOFINAS, 2013). Os métodos biológicos podem ser subdivididos em métodos parenterais e tópicos. Parenteralmente, o uso do sangue fresco é o único método biológico disponível, promovendo uma reposição rápida de fatores de coagulação e de plaquetas em pacientes com trombocitopenias ou coagulopatias graves (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009).

Os métodos tópicos correspondem à deposição de substâncias ou tecidos no local do sangramento, como a adrenalina (promove vasoconstrição), fragmentos musculares (liberam colágeno e tromboplastina tecidual das fibras musculares no sítio vascular, também possuem ação hemostática física), esponjas de fibrina, gelatina, colágeno e celulose e colas sintéticas a base de fibrinogênio associado à aprotinina e trombina, e a base de gelatina, resorcina e solução polimerizante (SAMUDRALA,

2008; MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009; BEHRENS, SIKORSKI e KOFINAS, 2013; HOWE e CHERPELIS, 2013). Entretanto, já foram reportados casos de anafilaxia e compressão de tecidos nervosos, em humanos, decorrente do uso de esponjas hemostáticas à base de gelatina (HERNDON et al., 1972; SPENCER et al., 2012; ROBBINS e KEET, 2015).

1.2.4.3 Métodos de hemostasia químicos

Os métodos químicos também podem ser subdivididos em parenterais ou tópicos. A água oxigenada 10 volumes aplicada topicamente pode conter sangramentos discretos ou hemorragias capilares, principalmente nas mucosas gengivais ou vaginais (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009).

De maneira parenteral, existem evidências quanto a aplicação do ácido épsilon aminocapróico, o qual atua como inibidor da plasmina, a qual promove a dissolução de coágulos através da fibrinólise. A administração intravenosa da aprotinina também promove proteólise da plasmina (MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009). O uso da menadiona ou menadiona-bissulfito, análogos da vitamina K, pelas vias oral, subcutânea, intramuscular ou intravenosa também promove hemostasia (SAMUDRALA, 2008; MARQUES, VIEIRA e TUDURY, 2009). Outra opção menos convencional é trazida por KHAMBATTA et al. (1978), os quais testaram, em humanos, a utilização de um fármaco hipotensor para diminuir o sangramento e facilitar procedimentos cirúrgicos na coluna, embora PIZOV et al. (1990) alertam para que a pressão não seja diminuída deliberadamente em decorrência dos prejuízos circulatórios que podem ocorrer, principalmente na medula espinhal.

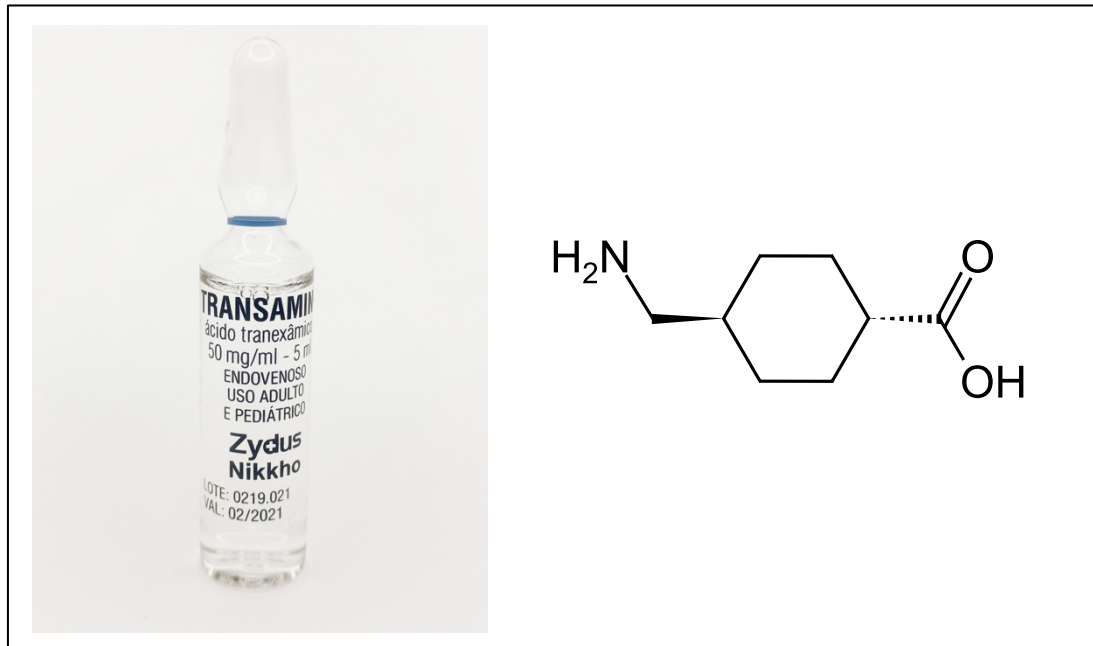
Por último, o ácido tranexâmico aplicado de maneira intravenosa pode prevenir ou tratar sangramentos em pacientes com fibrinólise excessiva, embora também existam evidências de sua eficácia de maneira tópica (SAMUDRALA, 2008; BEHRENS, SIKORSKI e KOFINAS, 2013; HOWE e CHERPELIS, 2013).

1.2.5 Ácido tranexâmico na hemostasia transoperatória

O ácido tranexâmico ($C_8H_{15}NO_2$) (Figura 1) é um fármaco antifibrinolítico que retarda a fibrinólise e reduz a perda sanguínea em pacientes com hiperfibrinólise ou outras condições específicas. É uma substância derivada da lisina, que age ao se ligar

reversivelmente ao plasminogênio, prevenindo a interação da plasmina com a fibrina e, conseqüentemente, prevenindo a dissolução do coágulo de fibrina (MCCORMACK, 2012).

Figura 1 – Ácido tranexâmico em formulação comercial intravenosa (esquerda) e sua estrutura molecular (direita).



Fonte: Arquivo pessoal.

Seu uso já foi estudado na medicina humana apresentando resultados positivos para diversas afecções e procedimentos ortopédicos (GAUSDEN et al., 2017), neurológicos (JONES et al., 2017; GOOBIE et al., 2018; LIN et al., 2018), ginecológicos/obstétricos (LUKES et al., 2010; SIMONAZZI et al., 2016), cardíacos (JERATH et al., 2019), dermatológicos (NA et al., 2013), rinológicos (YANIV et al., 2006), e de tecidos moles (KER et al., 2013; KLAASSEN et al., 2018).

O ácido tranexâmico pode ser considerado uma alternativa eficaz, segura e de baixo custo na cirurgia ortopédica humana (LIN e WOOLF, 2016), sendo útil na redução de transfusões sanguíneas pós-operatórias (HO et al., 2003) e de complicações pós-operatórias da ferida cirúrgica (OERTLI, et al., 1994)

Na medicina veterinária, o efeito do ácido tranexâmico nos padrões hematológicos, hemostáticos, farmacocinéticos e tromboelastográficos de cães já foram descritos (FLETCHER et al., 2014; KELMER et al., 2015; OSEKAVAGE et al.,

2018; KUTTER et al., 2019). Seu uso terapêutico foi empregado para distúrbios de sangramento e como indutor da vômito (KELMER et al., 2013; KAKIUCHI et al., 2014; ORITO et al., 2017; SIGRIST et al., 2018). Contudo, há pouca evidência acerca de sua eficácia na prevenção da perda sanguínea trans e pós-operatória, independente do procedimento.

No estudo conduzido por FLETCHER et al. (2014), a concentração sérica necessária para inibir a fibrinólise plasmática em cães (144,7 µg/mL) foi maior do que aquela prevista em humanos, contudo estes autores não estabeleceram dosagens ideais. KELMER et al. (2015) utilizaram dosagem de 10mg/kg⁻¹, *bolus*, IV, em cães saudáveis, após a ocorrência de vômito em dois cães com doses de 15 mg/kg e 20 mg/kg. Além disso, seu estudo sugeriu efeitos protrombóticos devido aos resultados favoráveis dos testes de protrombina e tromboelastograma. Contudo, no estudo de OSEKAVAGE et al. (2018), dosagens de 10 mg/kg não sustentaram concentrações plasmáticas adequadas para inibir a fibrinólise tanto quanto as dosagens de 15 mg/kg e 20 mg/kg. Segundo este autor, administrações IV do ácido tranexâmico na dose de 20 mg/kg, mantiveram efeitos antifibrinolítico por pelo menos seis horas após a aplicação (OSEKAVAGE et al., 2018). O estudo realizado por KUTTER et al. (2019) utilizou doses de 50 mg/kg em beagles saudáveis, demonstrando segurança de administração. Outros estudos já conduzidos em humanos atestaram a eficácia de uma dose transoperatória única na redução da perda sanguínea (RAJESPARAN et al., 2009; RALLEY et al., 2010).

Efeitos adversos provenientes da administração do ácido tranexâmico já relatados em humanos consistem em maior propensão a crises epiléticas, complicações trombóticas e insuficiência renal aguda (KOO et al., 1999; FURTMÜLLER et al., 2002; TAPARIA et al., 2002; MYLES et al., 2017). Entretanto, complicações trombóticas venosas ou arteriais não foram evidenciadas em meta-análises conduzidas por CHORNENKI et al. (2019) e TAEUBER et al. (2021). Em outro estudo retrospectivo com mais de 870 mil pacientes sobre a eficácia e segurança do ácido tranexâmico em técnicas ortopédicas (perna e joelho), não foram encontradas taxas de complicações maiores que as usuais para estes procedimentos (POERAN et al., 2014). Seu uso também não ofereceu riscos à pacientes de alto risco submetidos às artroplastias (PORTER et al., 2020). Nos animais, o efeito adverso (ou objetivo terapêutico) mais comum é a vômito (KELMER et al., 2013; KAKIUCHI et al., 2014).

A ausência de informações precisas acerca da perda sanguínea nas técnicas

cirúrgicas de hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral em cães, associadas ao potencial efeito benéfico que o ácido tranexâmico pode ofertar na hemostasia transoperatória, demonstram a relevância dos projetos de pesquisa que resultaram nos artigos 2 e 3 desta tese.

2 ARTIGO 1

Extradural synovial cyst of the cervical spine in a Saint bernard

Dênis Antonio Ferrarin; Alexandre Mazzanti

Artigo publicado na *Acta Scientiae Veterinariae*
v.49 (suppl.1):614, 2021.

Extradural Synovial Cyst of the Cervical Spine in a Saint Bernard

Dênis Antonio Ferrarin¹, Dakir Nilton Polidoro Neto², Marcelo Luís Schwab¹, Angel Ripplinger¹, Mathias Reginato Wrzesinski¹, Júlia da Silva Rauber¹, Marcia Cristina da Silva³ & Alexandre Mazzanti⁴

ABSTRACT

Background: Extradural synovial cysts (ESC) originate from an extrusion of the synovium in unstable or degenerated joints. In the spine, this condition can cause neurological signs such as hyperesthesia, proprioceptive ataxia and paresis. Since extradural presentations of synovial cysts are unusual in dogs, the aim of this manuscript is to report a case of extradural synovial cyst of the cervical spine, as well as the clinical findings, diagnosis, surgical treatment and clinical evolution after therapy.

Case: A 3-year-old spayed Saint Bernard weighing 60 kg was presented to a Veterinary Medical Teaching Hospital with a history of acute paraparesis that evolved to non-ambulatory tetraparesis five days after the appearance of the first clinical signs. Neurological examination revealed non-ambulatory tetraparesis, normal muscle tone and segmental spinal reflexes in the thoracic and pelvic limbs, as well as cervical pain associated with limited neck movement. According to the neurological examination, the likely lesion location was the C1-C5 spinal cord segment. The differential diagnosis list included intervertebral disc disease, caudal cervical spondylomyelopathy, neoplasm, infectious or noninfectious inflammatory disease, and cystic diseases. Complete blood (cell) count and serum biochemistry tests were within reference limits. The cerebrospinal fluid analysis revealed 35 mg/dL of protein (< 30 mg/dL) and 27 cells (up to 5 cells/mm³) with a predominance of lymphocytes. In plain radiography, bone proliferations of the C4 (caudal) C5 (cranial) articular processes were observed and, in myelography, extradural spinal cord compression was evident between C4-C5 on the right side. The animal underwent dorsal laminectomy for spinal cord decompression. An extradural synovial cyst and proliferated articular processes were removed. At 1,281 days after surgery, the dog was clinically normal and presented no neurological deficits.

Discussion: The etiology of synovial cysts has not been well established. However, it is believed that osteoarthritic degeneration associated with joint mobility could cause a rupture in the articular capsule, leading to a synovial membrane protrusion, which would fill with synovial fluid and compress spinal structures. ESC in the cervical region have been reported, often associated with cervical neoplasm. The case we report had no evidence of bone or intervertebral disc compression in myelographic and radiographic exams, abnormalities that would appear in cervical neoplasm. The patient underwent dorsal laminectomy to confirm the presumptive diagnosis and decompress the spine. In the histopathological exam, the cystic material consisted of connective fibrous tissue with a synovial cell lining layer, compatible with synovial cysts. The fluid drained during surgery was also analyzed, showing similarities to synovial fluid drained from other conventional joints. Cerebrospinal fluid analysis revealed mononuclear pleocytosis, a common finding in ESC. The ESC should be included in the differential diagnosis of dogs with cervical myelopathy, especially in young animals and large breeds. A myelographic exam is an important but not definitive auxiliary tool for diagnosis and the therapeutic plan. Dorsal laminectomy is an effective technique for treating ESC.

Keywords: cervical synovial cyst, dorsal laminectomy, cervical compression, articular facet, dog.

DOI: 10.22456/1679-9216.101479

Received: 5 August 2020

Accepted: 28 December 2020

Published: 8 March 2021

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, (SNNV), Hospital Veterinário Universitário (HVU) & ⁴Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Centro de Ciências Rurais (CCR), SNNV-HVU, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. ²Resident in Veterinary Neurology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Ghent, East Flanders, Belgium. ³Qualem Laboratório Veterinário, Santa Maria. CORRESPONDENCE: A. Mazzanti [alexamazza@yahoo.com.br]. SNNV- HVU - UFSM. Av. Roraima n.1000. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUCTION

Cystic lesions of the spine and spinal cord are conditions that can cause neurological signs [3]. Among the cystic lesions, the extradural synovial cysts (ESC) that originate from an extrusion of the synovium in unstable or degenerate joints can be mentioned. They are found in synovial joints such as the coxofemoral, knee, elbow, and joints present in the spine [10]; the extradural presentation is unusual in dogs [5].

Synovial cysts have been described in the cervical, thoracolumbar, and lumbosacral regions of the spinal cord [3,5,9,11]. The neurological signs usually observed in dogs with cervical ESC are hyperesthesia, proprioceptive ataxia, and tetraparesis, progressing from days to months [3].

Due to its unusual prevalence among other differentials and somewhat challenging diagnosis, the aim of this note was to report a case of extradural cervical synovial cyst, as well as the clinical findings, diagnosis, surgical treatment and patient clinical evolution after therapy.

CASE

A 3-year-old female Saint Bernard, spayed, weighing 60 kg, with a history of acute paraparesis that evolved to non-ambulatory tetraparesis 5 days after the appearance of the first clinical signs, was cared by the department of neurology and neurosurgery of a Veterinary Medical Teaching Hospital - UFSM.

Neurological examination revealed non-ambulatory tetraparesis (Figure 1A), normal muscle tone and spinal segmental reflexes of thoracic (flexor reflex) and pelvic (patellar and flexor reflex) limbs, cervical pain during palpation, and limitation of neck movement to the right side. Therefore, the likely location of the lesion was between C1-C5 segments of the spinal cord. Differential diagnosis included intervertebral disc disease, caudal cervical spondylomyelopathy (CCSM), neoplasm, infectious or noninfectious inflammatory disease, and cystic diseases of the spine.

Complementary exams included: complete blood count (HCT 40.7%, Ref: 37-55%; hemoglobin 13.3 g/dL, Ref: 12-18 g/dL; MCV 69.9 fL, Ref: 60-77 fL; MCHC 32.6%, Ref: 32-36%; WBC 3,500 μ L, Ref: 6,000-17,000 μ L; platelets 193,000 μ L, Ref: 200,000 - 500,000 μ L), serum biochemistry (creatinine 0.98 mg/dL, Ref: 0.5 - 1.5 mg/dL; urea 38.66 mg/dL, Ref: 21-59 mg/dL; ALT 21.2 UI/L, Ref: 21-102 UI/L;

ALP 135 UI/L, Ref: 20-156 UI/L; total protein 6.4 g/dL, Ref: 5.4-7.1 g/dL; albumin 3.03 g/dL, Ref: 2.6-3.3 g/dL), urinalysis, abdominal ultrasound, and plain chest radiograph, presenting no abnormalities.

In the cerebrospinal fluid (CSF) analysis, collected via magna cistern, 35 mg/dL of protein (< 30 mg/dL) and 27 cells (up to 5 cells/mm³), with a predominance of lymphocytes (75%) were observed. Plain radiograph of the cervical spine revealed bone proliferation adjacent to the articular processes of C4-C5 on the right side (Figure 1B). In the myelography, the ventrodorsal view identified a deviation and interruption of the contrast line between C4-C5, on the right side (Figure 1C). Based on the history, neurological examination and characteristics of the myelographic images, an extradural synovial cyst between the articular processes of C4 and C5 vertebrae was set as the presumptive diagnosis.

The patient underwent surgical treatment through C4-C5 dorsal laminectomy [6]. During surgery, extradural compression could be seen on the right side from a synovial cyst (Figure 1D), which was emptied and subsequently removed. The caudal articular process of C4 and the cranial articular process of C5, which were proliferated (Figure 1E), were also removed.

Postoperatively, methadone¹ [Mytedon[®] 0.3 mg/kg, every 6 h] was administered for the first 48 h, and was replaced by tramadol hydrochloride² [Tramal[®] 5 mg/kg, every 8 h] for an additional 48 h, in addition to meloxicam³ [Elo-xicam 2%[®] 0.1 mg/kg, single application] within the first 24 h and dipyrone⁴ [Febrax[®] 25 mg/kg, every 8 h] for 5 days. The dog was referred for physical therapy the day after surgery. After 96 h of the surgical procedure, the animal was discharged from hospital and was able to stand.

DISCUSSION

The ESC in the cervical region has been reported sporadically in the international literature, predominantly affecting large and giant breed dogs, whether or not associated with other malformations [3]. However, there is no description of this disease in the national literature, this being the first report published in Brazil.

The etiology of synovial cysts or ganglion cysts has not yet been fully elucidated. Osteoarthritic degeneration associated with joint mobility is believed to cause articular capsule rupture, synovial membrane

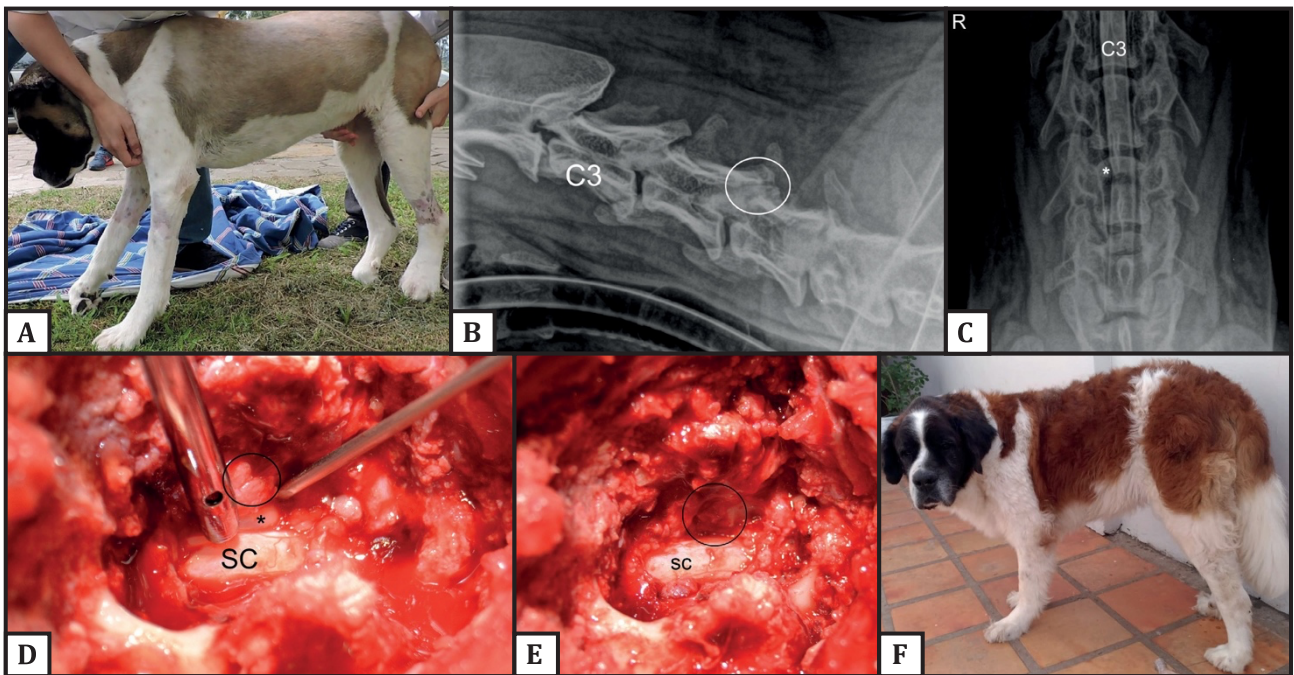


Figure 1. Extradural synovial cyst in a Saint Bernard dog. A- Non-ambulatory tetraparesis and proprioceptive deficits in the right thoracic and pelvic limbs. B- Plain radiograph view showing proliferation of the articular processes in C4-C5 (circle). C- Ventrodorsal myelography view, showing synovial cyst (white asterisk), causing extradural compression in C5, right side (R: Right). D- Dorsal view, during dorsal laminectomy, there is proliferation of articular processes (circle) and compression of the spinal cord (SC) by the synovial cyst (black asterisk). E- Spinal cord (SC) decompression after removal of articular processes and synovial cyst (circle). F- The dog shows no neurological deficits, 1,281 days after the surgical procedure.

protrusion, synovial fluid filling, and spinal cord extradural compression [8]. In human medicine, synovial cysts affecting the spine are rare, usually located in the lower back [12].

In dogs, ESC is often associated with CCSM. However, this association is poorly described. In this report, although the breed is predisposed to develop CCSM and the neurological signs are also compatible with this disease, there were no abnormalities in the myelography exam associated with intervertebral disc or bone compression [2]. Moreover, there was no recurrence of neurological signs since surgery, which would probably occur if the dog had CCSM [4].

In this report, the collected cystic material consisted of connective fibrous tissue with one or more layers of synovial cell lining, compatible with synovial cyst and not with ganglion cysts [3]. The drained fluid was analyzed and showed similar appearance to synovial fluid conventionally drained from other joints. The presumptive diagnosis of extradural synovial cyst was initially made based on clinical history, neurological examination and myelographic findings. In this report, the dog presented extradural compression between C4-C5, similarly to dogs of other reports, which presented compressions in the cervical region [5]. The same authors mentioned degenerative changes

and remodeling of articular facets at various points of the spine, a situation also found in this report, between C4-C5 (Figure 1B and 1D).

Magnetic resonance imaging is considered the best method for the diagnosis of synovial cysts. Findings on plain radiographs are not specific and only suggest joint degeneration between articular processes. The images observed on myelography are only suggestive of cystic disease, but are not a definitive diagnosis [3]. This exam was used in this dog due to the restriction of other diagnostic modalities, although allowing to reinforce the suspicion of the disease. The CSF analysis showed a mononuclear pleocytosis, which is a common finding [3].

The prevalence of extradural cervical synovial cysts in dogs is not yet well determined. The literature reports multiple occurrences in young giant breed dogs, associated or not with CCSM, but may have an isolated occurrence, when it affects middle-aged or elderly animals [3]. The patient in our report was young and of a large breed, and had an isolated extradural synovial cyst; different aspects from those presented in other reports. The low occurrence or diagnostic difficulty of synovial cysts in the spine, especially in the cervical region, may explain the lack of information regarding

the actual prevalence and epidemiological characteristics of this condition.

Cervical ESC treatment is surgical and its prognosis is favorable. If there is concomitant CCSM, decompression is usually performed in the same procedure [3]. Clinical treatments may be initially indicated. However, better results are found through surgery in both human and veterinary medicine [1,3,5,8].

Based on this information, the patient in our report underwent dorsal laminectomy, both for confirmation of presumptive diagnosis and for spinal decompression. Its recovery was considered satisfactory, as also reported by other authors [5,7,8,11]. After 1,281 days of the surgical procedure, the dog is clinically stable and presenting no neurological deficits (Figure 1F).

This report brings as clinical relevance to the cervical extradural synovial cyst as a differential diagnosis in dogs with cervical hyperesthesia and

tetraparesis, being the myelographic exam an important but not definitive auxiliary tool in the diagnosis and therapeutic plan. Dorsal laminectomy is a technique indicated for spinal decompression caused by cervical extradural synovial cysts.

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

²Laboratório Teuto Brasileiro S.A. Anápolis, GO, Brazil.

³Chemiteq Agro-Veterinária. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Lema Biologic do Brasil Ltda. Vespesiano, MG, Brazil.

Acknowledgements. This report was supported and financed by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) process number 307120-2017-1 and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Boviatsis E.J., Staurinou L.C., Kouyialis A.T., Gavra M.M., Stavrinou P.C., Themistokleous M., Selviaridis P. & Sakas D.E. 2008.** Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review. *European Spine Journal*. 17(6): 831-837.
- 2 **Costa R.C. 2010.** Cervical spondylomyelopathy (Wobbler Syndrome) in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 40(5): 881-913.
- 3 **Costa R.C. & Cook L.B. 2016.** Cystic abnormalities of the spinal cord and vertebral column. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 46(2): 277-293.
- 4 **Costa R.C. & Parent J. 2017.** One-year clinical and magnetic resonance imaging follow-up of Doberman pinscher dogs with cervical spondylomyelopathy treated medically or surgically. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(2): 243-250.
- 5 **Dickinson P.J., Sturges B.K., Berry W.L., Vernau K.M., Koblik P.D. & Lecouteur R.A. 2001.** Extradural spinal synovial cysts in nine dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 42(10): 502-509.
- 6 **Fingerroth J.M. 2017.** Dorsal cervical decompression (laminectomy/hemilaminectomy and laminotomy). In: Shores A. & Brisson B.A. (Eds). *Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery*. Hoboken: Wiley Blackwell, pp.149-156.
- 7 **Levitski R.E., Chauvet A.E. & Lipsitz D. 1999.** Cervical myelopathy associated with extradural synovial cysts in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13(3): 181-186.
- 8 **Lowrie M.L., Platt S.R. & Garosi L.S. 2014.** Extramedullary spinal cysts in dogs. *Veterinary Surgery*. 43(6): 650-662.
- 9 **Perez B., Rollan E., Ramiro R.S. & Pumarola M. 2000.** Intraspinial synovial cyst in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36(3): 235-238.
- 10 **Phan K. & Mobbs R.J. 2016.** A rare case of cervical facet joint and synovial cyst at C5/C6. *Journal of Clinical Neuroscience*. 29: 191-194.
- 11 **Sale C.S. & Smith K.C. 2007.** Extradural spinal juxtafacet (synovial) cysts in three dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 48(2): 116-119.
- 12 **Uschold T., Panchmatia J., Fusco D.J., Abia A.A., Porter R.W. & Theodore N. 2013.** Subaxial cervical juxtafacet cysts: single institution surgical experience and literature review. *Acta Neurochirurgica*. 155(2): 299-308.



3 ARTIGO 2

Estimated intraoperative blood loss in dogs undergoing thoracolumbar hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration

Dênis Antonio Ferrarin, Alexandre Mazzanti

Artigo a ser submetido à Ciência Rural

1 **Estimated intraoperative blood loss in dogs undergoing thoracolumbar and lumbar**
2 **hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration**

3 **Estimativa de perda sanguínea transoperatória em cães submetidos a hemilaminectomia**
4 **e fenestração do disco intervertebral toracolombar e lombar**

5
6 **Dênis Antonio Ferrarin¹, Alexandre Mazzanti^{2*}**

7 **RESUMO**

8 Não existem valores estimados de sangramento normal ou anormal durante procedimentos de
9 hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral (HF), o que torna difícil o estudo de
10 complicações transoperatórias e dificulta a tomada de decisões em relação a hemostasia e
11 correção de volumes durante a cirurgia. Este estudo prospectivo objetiva estimar a perda
12 sanguínea durante os procedimentos cirúrgicos de HF em cães com extrusão do disco
13 intervertebral (EDIV) toracolombar e lombar. A perda sanguínea foi quantificada pela pesagem
14 de gazes e compressas usadas durante o procedimento, além da mensuração do sangue aspirado.
15 O volume de sangue total foi estimado de acordo com o peso do animal, e a perda de sangue
16 como porcentagem do volume de sangue total. Os cirurgiões também classificaram os
17 procedimentos subjetivamente, os dividindo em dificuldade transoperatória devido ao
18 sangramento (G1) e ausência de dificuldade transoperatória devido ao sangramento (G2). Trinta
19 cães submetidos a HF devido a EDIV foram incluídos. A perda sanguínea mediana (%) dos
20 cães submetidos a HF foi de $4,61 \pm 4,18$ do volume de sangue total. Não houve correlação perda
21 sanguínea e peso, idade, tamanho da incisão e tempo de procedimento. Pacientes do G1
22 sangraram mais do que aqueles do G2 (10,3 e 2,96%, respectivamente).

23 **Palavras-chave:** complicações transoperatórias; hemorragia; hemostasia; neurocirurgia;
24 perda sanguínea.

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

²Departamento de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, UFSM, Av. Roraima 1000, Prédio 97, CEP 97105900, RS, BR. E-mail: alexamazza@yahoo.com.br *Corresponding author.

25 **ABSTRACT**

26 There are no reported estimates of normal or abnormal bleeding in dogs during the
27 hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration procedures (HF), and that makes it
28 difficult to study intraoperative complications and hinders decision-making regarding
29 hemostasis and volume correction during surgery. This prospective study aimed to estimate
30 blood loss during HF procedures in dogs with thoracolumbar and lumbar intervertebral disc
31 extrusion (IVDE). Blood loss was quantified by weighing gauze and compresses used during
32 the surgical procedure, in addition to measuring aspirated blood. Total blood volume was
33 estimated according to body weight and blood loss as a percentage of the total blood volume.
34 Surgeons also subjectively classified the procedures, dividing them into intraoperative
35 difficulty due to bleeding (G1) and absence of intraoperative difficulty (G2). Thirty dogs that
36 underwent HF due to IVDE were included. The median blood loss (%) of dogs submitted to HF
37 was 4.61 ± 4.18 of the total blood volume. There was no correlation between blood loss and
38 weight, age, incision size, and procedure time. Patients from G1 bled more than those from G2
39 (10.3 and 2.96%, respectively).

40 **Keywords:** intraoperative complications; hemorrhage; hemostasis; neurosurgery; blood loss.

41

42 **INTRODUCTION**

43 The main spinal surgical procedure conducted on dogs is spinal cord decompression
44 (SHORES, 2017), mainly by the hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration
45 procedures (HF) (MOORE et al., 2020). As in all surgical procedures, there is blood loss in the
46 intraoperative period due to dieresis maneuvers in the tissues due to injury to arterial and venous
47 vessels (TOOMBS & BAUER, 1998). Excessive blood loss during surgery can cause
48 hemodynamic changes that impair the anesthetic procedure and the patient's recovery in the
49 postoperative period (SHARP & WHEELER, 2005). In addition, bleeding in spine surgeries

50 makes it difficult to visualize the operative site, which can contribute to increased surgical time
51 and the occurrence of iatrogenic injuries (ARAND & SAWAYA, 1986; RENKENS et al., 2001;
52 PLATT & DA COSTA, 2018).

53 No studies were found in the literature that indicate the estimated blood loss in dogs
54 subjected HF, making it impossible to accurately measure hemorrhage and to establish limits
55 for volume correction and hemostasis maneuvers. Therefore, this study aimed to estimate the
56 blood loss in dogs subjected to HF, in addition to verify the existence of epidemiological factors
57 that may increase or decrease bleeding during these procedures, and the correlation between
58 bleeding and intraoperative visualization.

59

60 **MATERIAL AND METHODS**

61 **Animals**

62 This study was approved by the Institutional Ethics Committee on Animal Use of the
63 Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) (3512090617). The dogs' owners gave written
64 informed consent. Thirty dogs from the neurology and neurosurgery department of the UFSM
65 veterinary hospital were included. The animals were of different breeds and ages, of both sexes,
66 presenting exclusively neurological signs due to intervertebral disc extrusion (IVDE).

67

68 **Pre surgical evaluation**

69 All animals were subjected to general physical and neurological examinations. The
70 degree of neurological dysfunction was classified from I to V, in which I, II, III, IV, and V
71 mean only hyperesthesia, ambulatory paraparesis, non-ambulatory paraparesis, paraplegia, and
72 paraplegia without deep pain perception, respectively (SHARP & WHEELER, 2005).
73 Laboratory tests conducted included a complete blood count, platelet count, serum biochemistry
74 (albumin, ALT, creatinine, alkaline phosphatase, total proteins, urea), prothrombin time (PT),

75 and activated partial thromboplastin time (aPTT) tests.

76

77 **Anesthetic protocol**

78 Patients underwent solid (8h) and liquid (4h) fasting periods before the anesthetic
79 procedure. Anesthetic induction was performed individually, consisting of a single intravenous
80 (IV) administrations of propofol 3 to 5 mg/kg or etomidate 1.5 mg/kg IV, associated or not with
81 diazepam 0.25 to 0.5 mg/kg IV, midazolam 0.2 to 0.3 mg/kg IV, ketamine 1 mg/kg IV, or
82 fentanyl 1 to 2.5 mcg/kg IV. Intraoperative anesthesia was maintained by isoflurane, while
83 intraoperative analgesia was performed by continuous infusion of fentanyl IV 10 mcg/kg/h,
84 associated or not with lidocaine 1mg/kg/h IV and ketamine 0.5mg/kg/h IV. All dogs received
85 cephalothin sodium 30 mg/kg IV as a prophylactic antibiotic. The animals started the procedure
86 with fluid therapy at a rate of 7 ml/kg/h, adjusted as needed. In addition, loading fluids and
87 vasopressor drugs were recorded. Parameters such as heart rate (HR), respiratory rate (RR),
88 esophageal temperature (ET), mean arterial pressure (MAP), and oxygen saturation were
89 measured constantly and recorded every 5 min. The anesthetic plan was evaluated according to
90 the parameters mentioned above, in addition to the eyelid reflex, position of the eyeball, and
91 mandibular tone. Medications were adequate according to the anesthetic requirements.

92

93 **Surgical techniques**

94 The surgical procedures performed were hemilaminectomy and intervertebral disc
95 fenestration (BRISSON, 2017; SHORES, 2017). Procedures were performed in only one
96 intervertebral space, in the thoracolumbar and lumbar region. Skin, subcutaneous, and muscle
97 tissue hemostasis was performed using digital compression and bipolar cautery. Vertebral canal
98 hemostasis was performed using macerated muscle fragments. Blood droplets from the surgical
99 material and gloves were collected by moist gauze in saline during the procedure. The time of

100 the surgical procedure was measured in minutes (min) from the incision to the closing of the
101 last skin knot. The incision size was measured using a surgical ruler (mm). The techniques were
102 performed by two neurosurgeons with more than six years of experience. After the procedure,
103 the surgeon answered whether the intraoperative bleeding made it difficult to see the surgical
104 site and hindered the surgery (yes or no). Based on the response, the patients were distributed
105 into group 1 (G1, transoperative visualization difficulty) and group 2 (G2, no visualization
106 difficulty).

107

108 **Blood loss measurement**

109 Blood loss was measured by weighing the gauze and compresses used in the surgical
110 procedure (1 g of blood = 1 mL of blood) (VITELLO et al., 2015), in addition to the
111 quantification of aspirated blood (Figure 1-A) stored with an anticoagulant substance during
112 surgery (sodium heparin 5,000 IU/mL) (RISSELADA et al., 2009). The compresses and gauze
113 were weighed on a precision scale before and during the surgical procedure (Bioscale® BL-
114 320AB-BI) (Figure 1-B and 1-C), stored in hermetically sealed containers during the operation
115 until the moment of weighing (RISSELADA et al., 2009). Packings of compresses and gauze,
116 sodium heparin, and the physiological solution used during the operation were discounted from
117 the weightings. The animal's total blood volume was estimated according to its weight (77.5
118 mL/kg) (WELLMAN et al., 2006), and blood loss as a percentage of the total blood volume,
119 according to the formula: percentage (%) of total blood loss = blood measured during the
120 operation (mL) x 100 / 77.5 x patient weight (kg) (RISSELADA et al., 2009).

121

122 **Statistical analysis**

123 Variables were submitted to the Shapiro-Wilk normality test. A Friedman's two-way
124 analysis of variance was used to analyze the ET, HR, and MAP variation throughout the

125 procedure. The Spearman's test was used to correlate the data on procedure time, incision size,
126 age, and weight with blood loss. The Mann-Whitney U test was used to compare the bleeding
127 of patients where there was difficulty in intraoperative surgical visualization (G1) and those in
128 which there was no difficulty (G2). The statistical programs used were Minitab® Statistical
129 Software 20.3.0.0 and GraphPad Prism® (version 5.01). Statistical significance was set at a p-
130 value of <0.05. The median ± 95% CI was used to create the figures.

131

132 **RESULTS**

133 Of the 30 patients included, 43.33% (n=13) were male (8 neutered, 5 not neutered) and
134 56.67% (n=17) were female (11 spayed, 6 not spayed). No female dogs included were in heat.
135 The mean age was 6 years (±2.59), and the median weight was 7.7kg (±5.98). As for the degree
136 of neurological dysfunction, 73.4% (n=22) of the patients were grade V, 20% (n=6) were grade
137 IV and 6.6 (n=2) were grade III. The most affected intervertebral space was T12-T13 (46.7%,
138 n=14), followed by T13-L1 (26.7%, n=8), L1-L2 (16.6%, n=5), and T11-T12 (10%, n=3). The
139 dogs were Dachshund (40%, n=12), mixed breed (33.4%, n=10), French Bulldog (10%, n=3),
140 Poodle (10%, n=3), a Basset Hound (3.3%), and a Shih-tzu (3.3%). In the evaluation of PT and
141 aPTT tests, all dogs presented values within the reference range (LOPES et al., 2005). Other
142 laboratory parameters, including the total platelet count, were also within reference values.

143 The assessments of MAP, HR, RR, and ET showed no variation among patients. Of the
144 variables weight, age, procedure time (min), incision size (mm) and blood loss (%), only age
145 showed normal distribution (p>0.1). The median value of estimated blood loss (%) was
146 4.61±4.18 for the HF procedures. The incision size (mm) and procedure time (min) medians
147 were 73.5±21.35 and 76.5±28.42, respectively (Figure 2). There was no influence of factors
148 such as breed, sex, age, reproductive status, incision size and procedure time on intraoperative
149 bleeding.

150 According to the surgeon's response, eight patients were included in G1, where there
151 was difficulty in intraoperative visibility and performance due to bleeding, and the remaining
152 22 patients were included in G2, where there was no difficulty. The median blood loss (%) in
153 G1 was 10.3 ± 4.18 , and that in G2 was 2.96 ± 3.12 ($p=0.001$).

154

155 **DISCUSSION**

156 The estimated blood loss for the HF procedures in dogs has not been reported in the
157 veterinary literature. A study with hemilaminectomy and vertebral stabilization for the
158 treatment of intervertebral disc protrusions observed hemorrhage in 32.14% of dogs, due to
159 laceration of the vertebral venous plexus (DOWNES et al., 2009). However, hemorrhage was
160 only subjectively classified. Our study used the gravitational method to estimate blood loss, and
161 then associated these estimates with the surgeon's opinion about the difficulty that bleeding
162 caused to the procedure (LEE et al., 2006; VASANJEE et al., 2006; RISSELADA et al., 2009).
163 In addition, this study evaluated the estimated blood loss by percentage (%) and not in milliliters
164 (mL). Therefore, there was no difference among dogs with higher and lower weights
165 (RISSELADA et al., 2009).

166 Several methods are described for measuring or estimating intraoperative blood loss in
167 human and veterinary medicine. Among them, visual estimation (subjective, by surgeon or
168 anesthesiologist), gauze, compress and swab weighing method (gravitational), radioisotopes,
169 weighing the patient before and after the procedure, electrical conductivity, hemodynamic
170 measurements, colorimetric method (hemoglobin), volumetric method (surgical aspirate),
171 direct method (obstetrics), and formulas based on hematocrit values, weight, height, sex, and
172 body area (SHAW & LEWIS, 1981; LEE et al., 2006; JARAMILLO et al., 2019; GERDESSEN
173 et al., 2020; JARAMILLO et al., 2020).

174 The gold standard for evaluating intraoperative blood loss is the colorimetric method,

175 which uses hemoglobin variations in samples by means of a spectrophotometer (SHAW &
176 LEWIS, 1981; GERDESSEN et al., 2020). However, this method is considered laborious and
177 not applicable in the surgical routine (LEE et al., 2006). Moreover, the gravitational method
178 has already been validated when compared to colorimetric, in a study conducted in dogs
179 undergoing three types of procedure, being accurate and less laborious (LEE et al., 2006). Other
180 studies consider the gravitational method as the second best in the surgical routine (SHAW &
181 LEWIS, 1981), being a viable option when colorimetry is not available.

182 In our study, efforts were made to estimate blood loss as accurately as possible,
183 collecting blood droplets from surgical instruments and gloves, preventing blood spillage on
184 gowns or on the floor, protecting surgical drapes through compresses, and storing the samples
185 in hermetically sealed bags. These precautions reduce invaluable blood losses (such as
186 evaporation), making the measurement more reliable.

187 The median percentage of blood loss in the HF procedures (4.61 ± 4.18) was less than
188 the value mentioned elsewhere for the onset of volemic changes due to bleeding in dogs
189 (WESTPHAL et al., 2007). The value found in our study is also considerably below those
190 specified in a canine hemorrhage experiment, which revealed a 50% mortality rate in patients
191 with blood losses between 41-43% and in most patients who lost 45% or more than their total
192 blood volume (SWAN et al., 1959).

193 Procedures subjectively classified by surgeons as difficult due to bleeding (G1) bled
194 more than those where there was no intraoperative difficulty (G2) (10.3% and 2.96%,
195 respectively). In fact, the main concern regarding intraoperative bleeding in HF procedures is
196 not the total percentage of loss, as this is well below the limits to cause complications for the
197 patient. The relevance of studying transoperative bleeding in these procedures lies in the small
198 size of the surgical field: even small bleedings can hinder or even prevent the surgery
199 continuation. Excessive bleeding in these situations can impair a surgeon's visualization of the

200 surgical site, increase the prevalence of complications during the procedure, and result in
201 increased morbidity and mortality rates (ARAND & SAWAYA, 1986; RENKENS et al., 2001;
202 SHARP & WHEELER, 2005). In this study, iatrogenesis or other intraoperative implications
203 due to bleeding were not prevalent.

204 Vertebral venous plexus bleeding and bone bleeding are difficult to control, and
205 methods such as digital compression, clamping, or bipolar cautery are not feasible (ARAND &
206 SAWAYA, 1986; GERALD, 2007). The difficulty of hemostasis in these cases can hinder the
207 surgical performance. The use of macerated muscle fragments and synthetic absorbent
208 materials, such as gelatin-based hemostatic sponges, can be used for hemostasis of the spinal
209 canal (SAMUDRALA, 2008; BEHRENS et al., 2013). In our study, macerated muscle
210 fragments were sufficient to control bleeding, to a greater or lesser degree of difficulty, in all
211 patients. Furthermore, the absent correlation of incision size to blood loss strengthens the
212 hypothesis that bleeding from the vertebral venous plexus and bleeding from bone, which are
213 independent of incision size, are the real issues during HF.

214 There was no statistical difference in blood pressure and temperature among patients,
215 meaning that the animals were homogeneous regarding these parameters. When necessary,
216 hypotension was corrected using vasopressor drugs, increasing the rate of fluid therapy and
217 loading tests (WILSON & SHIH, 2015). We emphasize that not only blood loss but also the
218 anesthetic protocol itself, such as propofol, fentanyl, and isoflurane, can cause hypotension in
219 patients during surgery (IIZUKA et al., 2013).

220 The main limitations of this study were the number of dogs and the lack of other tests
221 to detect coagulopathies, such as thromboelastogram, rotational thromboelastometry and buccal
222 mucosa bleeding (KOL & BORJESSON, 2010; HACKNER & DIFAZIO, 2018). In addition to
223 those used in this study, these coagulation tests would reinforce the exclusion of coagulation
224 deficiencies and increase the chance that the measured blood loss was strictly due to the surgical

225 procedure. The standardization of the anesthetic protocol would also make the sample more
226 homogeneous. Moreover, the inclusion of a greater number of surgeons, at all levels of the
227 learning curve, would also make our results more reliable to be used in general.

228 The clinical relevance of this research is in the validation of data that, although
229 estimated, can be considered less subjective in measuring blood loss in the HF procedures.
230 Thus, a constant check of bleeding during surgery can help in the decision of volume correction
231 maneuvers and the use of hemostasis methods, which will prevent or assist in the control of
232 bleeding. In addition, the values obtained can serve as a reference for future research on
233 hemorrhage and hemostatic methods.

234

235 **CONCLUSION**

236 The estimated median blood loss of dogs with IVDE that underwent hemilaminectomy
237 and intervertebral disc fenestration was 4.61% (± 4.18) of the total blood volume. There was no
238 interference of epidemiological factors in the amount of intraoperative bleeding. There was a
239 correlation between bleeding and difficulty in intraoperative visualization.

240

241 **ACKNOWLEDGEMENTS**

242 To the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and
243 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES.

244

245 **DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS**

246 All authors have no potential conflicts of interest.

247

248 **ETHICS COMMITTEE**

249 This study was approved by the Institutional Ethics Committee on Animal Use of the
250 Universidade Federal de Santa Maria (3512090617).

251

252 REFERENCES

253 ARAND, A.G.; SAWAYA, R. Intraoperative chemical hemostasis in Neurosurgery.
254 **Neurosurgery**, v.18, p.223-233, 1986. Available from:<
255 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2421194/>>. Accessed: Feb. 12, 2021. doi: 10.1227/00006123-
256 198602000-00022.

257 BEHRENS, A.M., et al. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding.
258 **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v.11, p.4182-4194, 2014. Available
259 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307256/>>. Accessed: Jan. 12, 2021. doi:
260 10.1002/jbm.a.35052.

261 BRISSON, B.A. Intervertebral disc fenestration. In: SHORES, A.; BRISSON, B.A.
262 **Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery**. New Jersey: Wiley Blackwell,
263 2017. Cap.22. p.191-198.

264 DOWNES, C.J., et al. Hemilaminectomy and vertebral stabilization for the treatment
265 of thoracolumbar disc protrusion in 28 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.50, p.525-
266 535, 2009. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19796311/>>. Accessed: Nov. 22,
267 2020. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00808.x.

268 GERDESSEN, L., et al. Comparison of common perioperative blood loss estimation
269 techniques: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Monitoring and**
270 **Computing**, v.35, p.245-258, 2021. Available from:<
271 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32815042/>>. Accessed: Aug. 14, 2021. doi: 10.1007/s10877-
272 020-00579-8.

273 GERALD, G.A. Update on hemostasis: neurosurgery. **Surgery**, v.142, p.55-60, 2007.

274 Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18019938/>>. Accessed: Aug. 20, 2021. doi:
275 10.1016/j.surg.2007.06.030.

276 HACKNER, S.G.; DIFAZIO, J.M. Bleeding and hemostasis. In: JHONSTON, S.A.;
277 TOBIAS, K.M. **Veterinary Surgery: Small Animal**. St. Louis: Elsevier, 2018. Cap.7, p.374-
278 440.

279 IIZUKA, T., et al. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl
280 and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. **The Veterinary Journal**, v.198, p.289-291, 2013.
281 Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23938002/>>. Accessed: Dec. 10, 2020. doi:
282 10.1016/j.tvjl.2013.06.021.

283 JARAMILLO, S., et al. Agreement of surgical blood loss estimation methods.
284 **Transfusion**, v.59, p.508-515, 2019. Available from:<
285 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488961/>>. Accessed: Jan. 12, 2021. doi: 10.1111/trf.15052.

286 JARAMILLO, S., et al. Perioperative blood loss: estimation of blood volume loss or
287 haemoglobin mass loss? **Blood Transfusion**, v.18, p.20-29, 2020. Available from:<
288 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855150/>>. Accessed: May. 7, 2021. doi:
289 10.2450/2019.0204-19.

290 KOL, A.; BORJESSON, D.L. Application of thrombelastography/thromboelastometry
291 to veterinary medicine. **Veterinary Clinical Pathology**, v.39, p.405-416, 2010. Available
292 from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20969608/>>. Accessed: Dec. 10, 2020. doi:
293 10.1111/j.1939-165X.2010.00263.x.

294 LEE, M.H., et al. Quantification of Surgical Blood Loss. **Veterinary Surgery**, v. 35,
295 p.388-393, 2006. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756621/>>. Accessed:
296 Sep. 10, 2020. doi: 10.1111/j.1532-950X.2006.00162.x.

297 LOPES, S.T.A., et al. Valores de referência do tempo de protrombina (TP) e tempo de
298 tromboplastina parcial ativada (TTPa) em cães. **Ciência Rural**, v.35, p.381-384, 2005.

299 Available

300 from:<<https://www.scielo.br/j/cr/a/3LMcygSM4qpMTJYDQfhKZ8C/abstract/?lang=pt>>.

301 Accessed: Dec. 11, 2020. doi: 10.1590/S0103-84782005000200021.

302 MOORE, S.A., et al. Current Approaches to the Management of Acute Thoracolumbar
303 Disc Extrusion in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. e610, 2020. Available
304 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117847/>>. Accessed: Oct. 10, 2021. doi:
305 10.3389/fvets.2020.00610.

306 PLATT, S.R.; DA COSTA, R.C. Cervical vertebral column and spinal cord. In:
307 JHONSTON, S.A.; TOBIAS, K.M. **Veterinary Surgery: Small Animal**. St. Louis: Elsevier,
308 2018. Cap.31, p.1328-1433.

309 RENKENS Jr, K.L., et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new
310 hemostatic agent for spinal surgery. **Spine**, v.26, p.1645-1650, 2001. Available from:<
311 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11474348/>>. Accessed: Nov. 21, 2020. doi:
312 10.1097/00007632-200108010-00002.

313 RISSELADA, M., et al. Comparison of 5 surgical techniques for partial liver lobectomy
314 in the dog for intraoperative blood loss and surgical time. **Veterinary Surgery**, v.39, p.856-
315 962, 2009. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673274/>>. Accessed: Jan. 5,
316 2021. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00719.x.

317 SAMUDRALA, S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective.
318 **Association of perioperative Registered Nurses Journal**, v.88, p.S2-S11, 2008. Available
319 from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790097/>>. Accessed: Mar. 03, 2021. doi:
320 10.1016/S0001-2092(08)00586-3.

321 SHARP, N.J.H.; WHEELER, S.J. **Small Animal Spinal Disorders, Diagnosis and**
322 **Surgery**. Edinburgh: Elsevier, 2005. p.388.

323 SHAW, A.; LEWIS, R.B. Methods of measuring blood loss during surgery. **Journal of**

324 **Medical Engineering & Technology**, v. 5, p.196-197, 1981. Available from:<
325 <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03091908109064288>>. Accessed: May. 7, 2021.
326 doi: 10.3109/03091908109064288.

327 SHORES, A. Thoracolumbar hemilaminectomy. In: SHORES, A.; BRISSON, B.A.
328 **Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery**. New Jersey: Wiley Blackwel;
329 2017. Cap.20, p.179-182.

330 SWAN, H., et al. Experimental Hemorrhage: Prediction of Mortality Following Acute
331 Measured Hemorrhage in the Dog. **Journal of the American Medical Association-Surgery**,
332 v. 79, p. 176-184, 1959. Available from:<
333 <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/557888>>. Accessed: Feb. 16,
334 2021. doi: 10.1001/archsurg.1959.04320080012002.

335 TOOMBS, J.P.; BAUER, M.S. Afecção do Disco Intervertebral. In: SLATTER, D.
336 **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole; 1998. Cap.5, 1287-1305.

337 VASANJEE, S.C., et al. Evaluation of hemorrhage, sample size, and collateral damage
338 for five hepatic biopsy methods in dogs. **Veterinary Surgery**, v.35, p.86-93, 2006. Available
339 from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409415/>>. Accessed: Feb. 6, 2021. doi:
340 10.1111/j.1532-950X.2005.00117.x.

341 VITELLO, D.J., et al. Blood Density Is Nearly Equal to Water Density: A Validation
342 Study of the Gravimetric Method of Measuring Intraoperative Blood Loss. **Journal of**
343 **Veterinary Medicine**, 2015:152730, 2015. Available from:<
344 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590883/>>. Accessed: Apr. 10, 2021. doi:
345 10.1155/2015/152730.

346 WELLMAN, M.L., et al. Applied physiology of body fluids in dogs and cats. In:
347 DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**.
348 Philadelphia: Saunders; 2006. Cap.1, p.3-26.

349 WESTPHAL, G., et al. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac
350 output fall in experimental hemorrhagic shock. **Artificial Organs**, v.31, p.284-289, 2007.
351 Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437497/>>. Accessed: May. 10, 2021. doi:
352 10.1111/j.1525-1594.2007.00377.x.

353 WILSON, D.V.; SHIH, A.C. Anesthetic Emergencies and Resuscitation. In: GRIMM,
354 K.A., et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The fifth Edition of Lumb and Jones**.
355 Indiana: Jhon Wiley & Sons; 2015. Cap.5, 114-129.

356

357

358 Dênis Antonio **Ferrarin**: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5398>

359 Alexandre **Mazzanti**: <https://orcid.org/0000-0002-1330-2142>

360

361

362

363

364

365

366

367

368

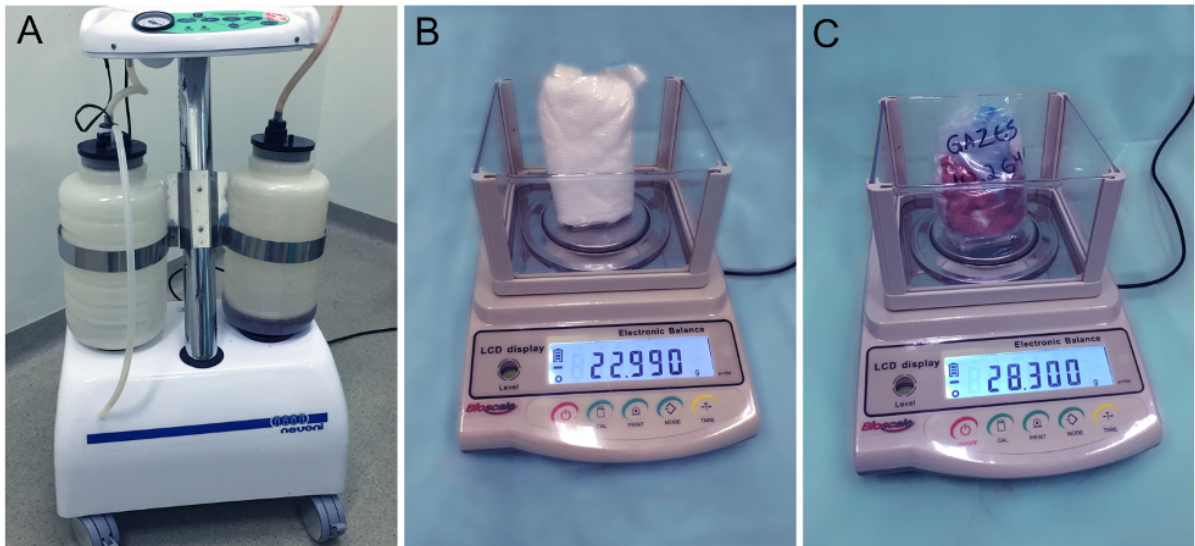
369

370

371

372

373 Figure 1 - Methodology used to measure transoperative bleeding in dogs undergoing
374 hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration. In A, surgical aspirator bottle containing
375 blood collected during the operation. In B, weighing the gauzes before and, in C, during the
376 surgical procedure.



377

378

379

380

381

382

383

384

385

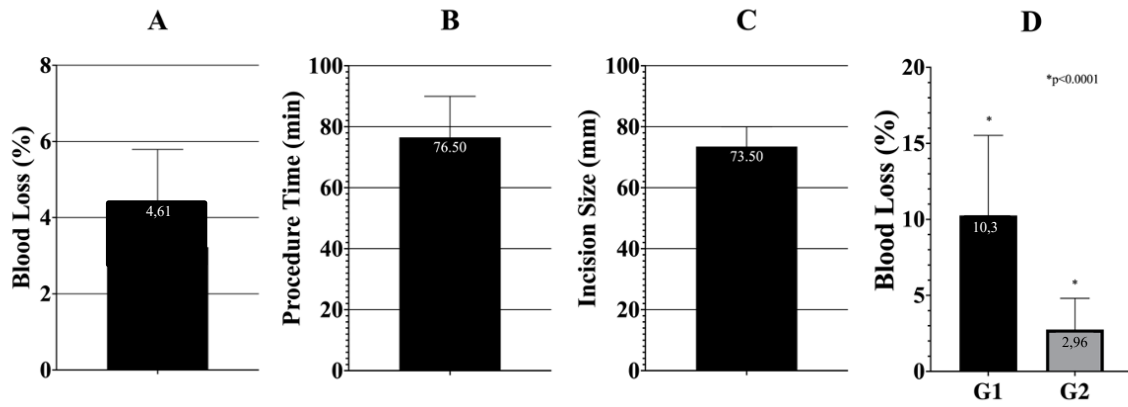
386

387

388

389

390 Figure 2 - Median \pm SD of blood loss (A), procedure time (B), and incision size (C) of dogs
391 undergoing hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration procedures. D shows
392 difference in blood loss between animals from G1 and G2.



393 * $p=0.0001$; mm: millimeters; min: minutes; %: percentage; SD: standard deviation; G1:
394 animals where there was intraoperative difficulty due to bleeding; G2: no intraoperative
395 difficulty due to bleeding.

4 ARTIGO 3

Ácido tranexâmico na redução do sangramento transoperatório em cães submetidos à hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral toracolombar e lombar

Dênis Antonio Ferrarin, Alexandre Mazzanti

Artigo a ser submetido à Ciência Rural

1 **Ácido tranexâmico na redução do sangramento transoperatório em cães submetidos**
2 **à hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral toracolombar e lombar**
3 **Tranexamic acid in reducing intraoperative bleeding in dogs undergoing**
4 **thoracolumbar and lumbar hemilaminectomy and intervertebral disc fenestration**

5
6 **Dênis Antonio Ferrarin¹, Alexandre Mazzanti^{2*}**
7

8 **RESUMO**

9 A hemilaminectomia associada à fenestração do disco intervertebral (HF) é o método de
10 descompressão medular mais utilizado por cirurgiões para o tratamento da extrusão do disco
11 intervertebral (EDIV). O procedimento cirúrgico pode ser dificultado pelo sangramento em
12 excesso, sendo o ácido tranexâmico intravenoso um possível adjunto à hemostasia nestes
13 pacientes. O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia do ácido tranexâmico na redução
14 do sangramento transoperatório de cães com EDIV toracolombar e lombar submetidos à HF.
15 Foram incluídos 16 cães com EDIV submetidos à HF. Estes foram distribuídos em grupo
16 TXA (ácido tranexâmico em bolus 20mg/kg IV, associado à 2mg/kg/h IV infusão contínua)
17 (n=8) e grupo controle, com solução fisiológica (n=8). A perda sanguínea foi mensurada
18 pelo método gravitacional. A dificuldade de visualização operatória devido ao sangramento
19 foi classificada pelo cirurgião. A perda sanguínea mediana (%) em pacientes do grupo TXA
20 foi menor do que aqueles do grupo controle (2,75±1,23 e 4,99±4,44, respectivamente)
21 (p=0,028). A dificuldade de visualização transoperatória devido ao sangramento ocorreu em
22 62,5% dos pacientes do grupo controle e em nenhum paciente do grupo TXA. Houve uma

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

²Departamento de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, UFSM, Av. Roraima 1000, Prédio 97, CEP 97105900, RS, BR. E-mail: alexamazza@yahoo.com.br *Corresponding author.

23 complicação tromboembólica arterial registrada, entretanto não foi possível estabelecer
24 causalidade entre esta e o ácido tranexâmico. O uso do ácido tranexâmico transoperatório
25 foi eficaz em reduzir o sangramento e facilitar a visualização operatória em cães com EDIV
26 submetidos à hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral.

27 **Palavras-chave:** ácido tranexâmico, hemilaminectomia, fenestração, hemostasia, extrusão
28 de disco intervertebral, perda sanguínea.

29

30 **INTRODUÇÃO**

31 A doença do disco intervertebral é alvo de intensa pesquisa dentro da neurologia
32 veterinária desde o século dezenove, sendo a doença da medula espinhal mais prevalente em
33 cães (OLBY & TIPOLD, 2021). Diversos artigos já foram publicados em relação a
34 patogênese, classificação, diagnóstico e tratamento desta doença. Para a extrusão de disco
35 intervertebral (EDIV) a hemilaminectomia associada a fenestração (HF) é a cirurgia
36 descompressiva mais utilizada (MOORE et al., 2020).

37 Neste procedimento, vasos sanguíneos de pele, subcutâneo e camadas musculares
38 são seccionados ou rompidos para acessar o espaço intervertebral desejado (BRISSON,
39 2017; SHORES, 2017). Além disso, o desgaste ósseo com possível lesão ao plexo venoso
40 vertebral e a dissecação tecidual para a fenestração também são fontes de sangramento
41 (LAPIERRE et al., 2012). Vários métodos de hemostasia cirúrgica na medicina humana e
42 veterinária já foram descritos (MOAK, 1991; GERALD, 2007; MARQUES et al., 2009;
43 PAULO et al., 2019; SCHONAUER et al., 2021). Todos estes objetivam minimizar a perda
44 de sangue e, assim, facilitar a visualização transoperatória, reduzir o risco anestésico-
45 cirúrgico e facilitar a recuperação do paciente.

46 O ácido tranexâmico é um fármaco antifibrinolítico sintético, análogo à lisina. Ele

47 age prevenindo a ligação da plasmina com a fibrina, estabilizando assim o coágulo e
48 dificultando o sangramento (ASTEDT, 1987). Existem evidências substanciais da eficácia
49 do ácido tranexâmico na redução de sangramento trans e pós-operatório na medicina
50 humana, incluindo procedimentos eletivos (KER et al., 2013; BROWN et al., 2021; HEYNS
51 et al., 2021). Evidências mais escassas sugerem efeitos semelhantes na medicina veterinária,
52 contudo ainda não exploradas em cirurgias neurológicas (FLETCHER et al., 2014;
53 OSEKAVAGE et al., 2018). Seu uso no transoperatório de cirurgias da coluna vertebral em
54 cães tem o potencial de evitar sangramentos que outrora ocorreriam e dificultariam a
55 visualização do sítio operatório, acarretando em maior número de lesões iatrogênicas e
56 tempo cirúrgico.

57 Portanto, este estudo objetiva verificar a eficácia do ácido tranexâmico na redução
58 do sangramento transoperatório de cães submetidos às técnicas de HF para o tratamento da
59 EDIV toracolombar e lombar. Além disso, verificar a relação da administração do ácido
60 tranexâmico com o tempo, visualização transoperatória e com a ocorrência de complicações.
61 Nossa hipótese estabelece que o uso do ácido tranexâmico é capaz de reduzir a perda
62 sanguínea transoperatória e facilita a execução do procedimento, além de não oferecer riscos
63 ou complicações adicionais aos animais quando comparado ao grupo controle.

64

65 **MATERIAL E MÉTODOS**

66 **Animais**

67 Este estudo foi conduzido prospectivamente, entre outubro de 2020 a novembro de
68 2021, com animais atendidos pelo Serviço de Neurologia e Neurocirurgia Veterinária
69 (SNNV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). O cálculo para decisão do
70 tamanho amostral foi realizado por meio da calculadora de poder de Lamorte, estabelecendo

71 valores de $p < 0,05$, poder de 95% e valores antecipados de redução sanguínea de 45% do
72 grupo tratado em relação ao grupo controle (KIM et al., 2018). Esta pesquisa foi aprovada
73 pelo comitê de ética no uso de animais da instituição sob o número CEUA 5044020520.

74

75 **Manejo pré-operatório**

76 No atendimento inicial os animais foram submetidos à exames físico geral e
77 neurológico. Foram realizados hemograma e testes bioquímicos, incluindo a contagem total
78 de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).
79 Os cães passaram por exame de imagem avançado (mielografia ou ressonância magnética)
80 para localização da lesão, avaliação e planejamento cirúrgico.

81

82 **Procedimento anestésico e cirúrgico**

83 Após jejum sólido (8h) e líquido (6h), foram utilizados o diazepam ($0,5\text{mg/kg}^{-1}$ IV)
84 e o propofol (5mg/kg^{-1} IV) como medicação pré-anestésica e indutor anestésico,
85 respectivamente. Posterior a intubação orotraqueal, a anestesia transoperatória foi mantida
86 por meio de isoflurano em oxigênio 100%, ao efeito. A analgesia transoperatória ocorreu
87 por meio de infusão contínua de fentanil ($10\ \mu\text{g/kg/h}^{-1}$, IV, precedida por um bolus de 2
88 $\mu\text{g/kg}^{-1}$, IV). A cefalotina sódica ($30\ \text{mg/kg}^{-1}$, IV, a cada 2h) foi utilizada como antibiótico
89 profilático em todos os pacientes.

90 Os animais iniciaram o transoperatório com fluidoterapia na taxa de 7ml/kg/h .
91 Parâmetros de frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), temperatura esofágica ($T^{\circ}\text{E}$)
92 pressão arterial média (PAM), saturação de oxigênio e pressão parcial de gás carbônico
93 ($p\text{CO}_2$) foram mensurados e registrados. A temperatura da sala cirúrgica foi controlada entre
94 22°C e 24°C . Os animais foram aquecidos com colchão e bolsas térmicas, para que sua
95 temperatura corpórea se mantesse entre 37°C e 39°C . A PAM foi aferida de modo invasivo,

96 através da canulação da artéria femoral esquerda, com cateter 22G.

97 As técnicas de hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral foram
98 realizadas envolvendo um único espaço e disco intervertebral, conforme descritos por
99 SHORES (2017) e BRISSON (2017). O tempo do procedimento cirúrgico foi mensurado
100 em minutos, desde a incisão até o fechamento do último ponto de pele. O tamanho da incisão
101 foi determinado após a extubação do animal, em milímetros. Os procedimentos foram
102 realizados por três médicos veterinários, todos com mais de 5 anos de experiência em
103 neurocirurgia.

104 A hemostasia transoperatória foi realizada mediante tamponamento compressivo
105 por compressas e gazes, além de cautério bipolar, instilação de solução salina refrigerada, e
106 posicionamento de esponja hemostática à base de gelatina no canal vertebral (SHARP &
107 WHEELER, 2005; HOWE & CHERPELIS, 2013).

108

109 **Distribuição dos grupos e mensuração da perda sanguínea**

110 Os animais foram distribuídos aleatoriamente por sorteio (software online
111 *random.org*) e de maneira cega ao cirurgião, auxiliar, instrumentador e anestesista. Também
112 foram distribuídos em dois grupos de igual número, denominado de grupo TXA (ácido
113 tranexâmico) e grupo controle.

114 Os cães do grupo TXA receberam um bolus de 20 mg/kg⁻¹ de ácido tranexâmico
115 (Transamin®, Zydus) (Figura 1-A) diluído em solução fisiológica (NaCl 0,9%), por via
116 intravenosa (IV), três minutos antes do início da incisão de pele. Após, os cães foram
117 acoplados à infusão contínua IV de ácido tranexâmico por meio de bomba de infusão, na
118 dosagem de 2 mg/kg/h⁻¹, durante todo o procedimento cirúrgico. Aos cães do grupo controle
119 foi aplicada a mesma metodologia descrita para grupo TXA, porém com o emprego de
120 solução fisiológica (NaCl 0,9%) ao invés de ácido tranexâmico.

121 A perda sanguínea foi estimada conforme metodologia gravitacional, adaptada de
122 GUEDES et al. (2017). Foram pesadas em balança de precisão (Bioscale® BL-320AB-BI)
123 as gazes, compressas, campos (plástico e tecido) e aventais cirúrgicos utilizados no ato (1 g
124 de sangue = 1 mL de sangue), segundo VITELLO et al. (2015), além do sangue aspirado
125 com solução fisiológica (Figura 1). No transoperatório, gazes e compressas foram
126 armazenadas em recipientes hermeticamente fechados até sua pesagem (RISSELADA et al.,
127 2009) (Figura 1).

128 O sangue total do animal foi estimado de acordo com seu peso (77,5 mL/kg)
129 (WELLMAN et al., 2006) e a perda sanguínea como porcentagem do sangue total. Após o
130 procedimento, o cirurgião foi questionado sobre: 1) a origem do sangramento, podendo esta
131 ser oriunda de: a) pele/subcutâneo, b) musculatura, c) plexo venoso vertebral ou d)
132 sangramento difuso; e sobre: 2) a dificuldade de visibilização do sítio operatório devido ao
133 sangramento, podendo a resposta ser positiva ou negativa.

134

135 **Avaliação e manejo pós-operatório**

136 Após o procedimento cirúrgico os animais permaneceram internados por 72h,
137 recebendo analgesia por metadona 0,3 mg/kg⁻¹ (via intramuscular, 4/4h, durante 24h),
138 associada à dipirona 25 mg/kg⁻¹ (via subcutânea, 8/8h, durante 72h) e ao meloxicam 0,1
139 mg/kg⁻¹ (via subcutânea, 24/24h, também por 72h). Efeitos adversos como vômito, diarreia,
140 náusea, sedação, deiscência da sutura, seroma, drenagem de líquido da ferida cirúrgica e
141 complicações tromboembólicas foram monitorados. Novas colheitas de sangue (2mL) para
142 hemograma total e bioquímica sérica foram realizadas 24h após a cirurgia.

143

144 **Análise estatística**

145 Os dados obtidos foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação de

146 normalidade. A descrição dos dados normais se deu por média \pm desvio padrão, enquanto
147 dados anormais foram descritos por mediana \pm desvio padrão. O teste U de Mann-Whitney
148 foi utilizado para comparação entre grupos nas variáveis não-paramétricas, enquanto o teste
149 t de student foi utilizado para comparação entre variáveis paramétricas. Para avaliação da
150 T^oE, FC e PAM entre grupos ao longo do procedimento foi utilizado o teste de Friedman. O
151 teste de Spearman foi utilizado para correlacionar dados entre perda sanguínea e tempo de
152 procedimento, tamanho da incisão, TP, TTPa e plaquetas. Os programas estatísticos
153 utilizados foram Jamovi® versão 1.6.23 e GraphPad Prism® (versão 5.01). A significância
154 estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

155

156 **RESULTADOS**

157 Foram incluídos 16 cães com peso mediano de $7,7 \pm 5,31$ kg e idade mediana de
158 $5 \pm 3,65$ anos. Destes, 56,25% eram fêmeas (n=9, 6 castradas e 3 inteiras) e 43,75% eram
159 machos (n=7, 5 castrados e 2 inteiros). Nenhuma das fêmeas incluídas estava em período de
160 cio. As raças envolvidas foram sem raça definida (37,5%, n=6), Dachshund (25%, n=4),
161 Lhasa apso (12,5%, n=2), Spitz alemão (12,5%, n=2), um Buldogue francês (6,25%) e um
162 Shih-tzu (6,25%). O espaço intervertebral mais prevalente foi o T12-T13 (43,75%, n=7),
163 seguido pelo T11-T12 (18,75%, n=3), L1-L2 e L4-L5 (12,5%, n=2 cada), L2-L3 e T13-L1
164 (7,14%, n=1 cada).

165 Os 16 cães foram distribuídos em grupo TXA (n=8) e grupo controle (n=8). Os
166 animais do grupo TXA tiveram perda sanguínea (%) menor do que aqueles do grupo controle
167 ($2,75 \pm 1,23$ e $4,99 \pm 4,44$, respectivamente) ($p=0,028$) (Figura 2). Não houve diferença entre
168 grupos em relação a idade, peso, sexo, tempo de procedimento e tamanho da incisão ($p=$
169 $0,490, 0,636, 1,0, 0,663, 0,916$, respectivamente) (Figura 2) (Tabela 1). O valor de plaquetas,
170 hematócrito e hemoglobina pré e pós-cirúrgico (24h), além dos valores de TP e TTPa, não

171 apresentaram diferença entre grupos e entre as avaliações seriadas ($p= 0,443$ a $0,953$) (Tabela
172 1). Nenhum paciente apresentou número de plaquetas ou valores de TP e TTPa fora dos
173 valores de referência (LOPES et al., 2005; CORNELL UNIVERSITY, 2008).

174 Os valores transoperatórios de PAM, T°E e FC não apresentaram diferença ente
175 grupos ($p=0,758$, $0,196$, $0,769$, respectivamente). Animais do grupo controle apresentaram
176 maior dificuldade de visualização do sítio operatório ao cirurgião ($62,5\%$, $n=5/8$) do que
177 aqueles do grupo TXA (0% , $n=0/8$) ($p=0,001$) (Figura 2) (Tabela 1). No grupo TXA, $37,5\%$
178 ($n=3$) dos animais tiveram maior origem de sangramento do plexo venoso vertebral, $37,5\%$
179 ($n=3$) da pele/subcutâneo e 25% ($n=2$) da musculatura. Já no grupo controle, 50% ($n=4$)
180 tiveram sangramento difuso, 25% ($n=2$) do plexo venoso vertebral e 25% ($n=2$) da
181 musculatura. Não houve diferença entre local de sangramento e grupos ou entre local de
182 sangramento e dificuldade de visualização transoperatória ($p=0,06$ e $0,438$,
183 respectivamente). Não houve diferença entre valores de hematócrito, hemoglobina e
184 plaquetas analisados no período pré e pós-operatório.

185 Um cão do grupo controle ($6,25\%$) apresentou diarreia no pós-operatório imediato.
186 Um paciente do grupo TXA ($6,25\%$) desenvolveu um evento tromboembólico arterial. Após
187 24h do procedimento, apresentou dor a manipulação do membro pélvico esquerdo, abaixo
188 da porção distal da tíbia. Foi utilizado doppler vascular e verificada ausência de pulso abaixo
189 desta região, irrigada pelos ramos caudal e cranial da safena e porção distal da artéria tibial
190 cranial. Após 72 h de tratamento clínico com heparina 200 UI/kg^{-1} (via subcutânea, 8/8 h) e
191 ácido acetilsalicílico $0,5 \text{ mg/kg}^{-1}$ (via oral, 24/24 h), a ausência de pulso arterial persistiu, e
192 o animal foi encaminhado para amputação parcial do membro e colocação de prótese.

193

194 **DISCUSSÃO**

195 O ácido tranexâmico é amplamente utilizado na medicina humana para redução de
196 sangramento trans e pós-operatório, mas pouco explorado na medicina veterinária. Nosso
197 estudo indicou uma redução no sangramento transoperatório de 44,88% no grupo TXA
198 quando comparado ao grupo controle ($p=0,028$). Esta redução também foi encontrada
199 quando se avaliou a dificuldade de visualização do sítio cirúrgico pelo cirurgião, sendo
200 apontada em 62,5% dos cães do grupo controle e em nenhum daqueles que receberam ácido
201 tranexâmico ($p=0,001$).

202 Acredita-se que mesmo pequenos sangramentos podem dificultar a realização de
203 procedimentos cirúrgicos da coluna vertebral, devido a limitação de espaço de acesso ao
204 tecido nervoso, que muitas vezes não suporta métodos de hemostasia convencionais, como
205 eletrocautério, pinçamento ou tamponamento compressivo com gazes (GERALD, 2007).

206 Tanto os valores de perda sanguínea encontrados nos grupos TXA e controle não
207 ofereceram risco no trans pós-operatório. Estudos em volemia indicam que apenas perdas
208 superiores a cerca de 9% e 18% começam a alterar parâmetros anestésicos, como volume
209 sistólico e débito cardíaco, e que perdas superiores a 36-41% do volume de sangue total
210 ocasionariam em implicações graves, como queda da pressão arterial média e óbito (SWAN
211 et al., 1959; WESTPHAL et al., 2007). Outros estudos já relataram hemorragia em pacientes
212 submetidos a procedimentos na coluna vertebral, mas esta estimativa não teve base em
213 valores quantitativos, e sim com base na opinião do cirurgião (DOWNES et al., 2009). Em
214 nosso estudo o método gravitacional (objetivo) de avaliação, associado a opinião do
215 cirurgião (subjetivo) foi utilizado (LEE et al., 2006; VASANJEE et al., 2006; RISSELADA
216 et al., 2009), possibilitando associar valores numéricos (%) à dificuldade de visualização
217 cirúrgica pelo sangramento transoperatório.

218 A dose do ácido tranexâmico utilizada nesse estudo de 20mg/kg^{-1} IV, em bolus,
219 seguida de infusão contínua intravenosa de 2mg/kg/h^{-1} está dentro do intervalo utilizado em

220 cirurgias da medula espinhal em humanos e experimentais em cães (OSEKAVAGE et al.,
221 2018; KO et al., 2019; COLOMINA et al., 2021). A dosagem e via de administração
222 empregada foram eficazes para diminuir o sangramento transoperatório na
223 hemilaminectomia e fenestração do disco. Por outro lado, RIZZO et al. (2014) ao utilizar
224 ácido tranexâmico no transoperatório de cirurgias ortopédicas em cães na dose de 10 mg/kg⁻¹
225 ¹ IV (bolus) e 1mg/kg/h⁻¹ IV (infusão contínua) não verificaram diminuição da perda
226 sanguínea. A diferença entre o resultado deste trabalho e o de RIZZO et al. (2014) pode
227 recair sobre a dosagem utilizada da droga. Sendo assim, há necessidade de mais estudos
228 determinando a dose, via ou método ideal para a administração do ácido tranexâmico em
229 cães (bolus único/múltiplos e/ou infusão contínua).

230 Mesmo que a dose e via de administração possam influenciar na eficácia do ácido
231 tranexêmico, FLETCHER et al. (2014) apontaram a característica hiperfibrinolítica em
232 determinados cães como outro fator, sugerindo que doses maiores do que as utilizadas em
233 humanos são necessárias para impedirem a fibrinólise de maneira eficiente e consequente
234 redução da perda sanguínea.

235 Um animal do grupo TXA apresentou um evento tromboembólico arterial que
236 culminou com a amputação parcial de seu membro pélvico esquerdo. Um tromboembolismo
237 arterial ocorre quando há lesão isquêmica devido a um agregado intravascular de fibrina e
238 plaquetas, a qual se transfere do seu local de origem até outros locais do corpo (WILLIAMS
239 et al., 2016). Alguns estudos em humanos já correlacionaram o uso do ácido tranexâmico na
240 ocorrência de tromboembolismo aórtico ou venoso (JHONSTON et al., 2017; MYERS et
241 al., 2019). Contudo, evidências mais abundantes indicam não haver maiores morbidades
242 tromboembólicas com o uso do ácido tranexâmico comparado aos que não receberam a
243 medicação, incluindo pacientes cirúrgicos e com histórico de tromboembolismo (SABBAG
244 et al., 2017; CHORNENKI et al., 2019; KO et al., 2019; XIAO et al., 2019; COLOMINA et

245 al., 2021; TAEUBER et al., 2021). Na literatura veterinária, o ácido tranexâmico já foi
246 utilizado para prevenir a dissolução de trombos ou êmbolos em cães como modelos
247 experimentais para o estudo de tromboembolismo pulmonar crônico (MOSER, 1990).
248 Apesar disso, não há relatos de complicações tromboembólicas arteriais ou venosas pelo uso
249 do ácido tranexâmico nesta espécie, somente conjecturas (KUTTER et al., 2019). As
250 complicações mais relatadas em cães são vômito, náusea e crises epiléticas (ORITO et al.,
251 2017; OSEKAVAGE et al., 2018).

252 Não é possível afirmar que o evento tromboembólico arterial do cão deste estudo
253 foi provocado ou facilitado pelo ácido tranexâmico, já que esta complicação ocorre tanto em
254 humanos quando em animais mesmo sem a utilização desta droga (AGENO & DENTALI,
255 2008; WILLIAMS et al., 2016). Em um relato na medicina humana, um paciente que recebeu
256 ácido tranexâmico no transoperatório desenvolveu trombose arterial ulnar distal (CHUNG
257 & KARLBERG, 2019). Semelhante ao cão deste estudo, o trombo desenvolveu-se no mesmo
258 local do acesso arterial (artéria femoral) utilizado para monitoração anestésica, o que poderia
259 inferir relação da complicação *in situ* com o acesso arterial. Sugerem-se estudos com maior
260 número de animais utilizando ácido tranexâmico como droga antifibrinolítica
261 transoperatória para verificar a prevalência destas complicações.

262 As limitações deste estudo incluem o número da amostra e a ausência de testes mais
263 avançados para verificar coagulopatias. Embora o número de animais tenha sido concebido
264 com base em cálculo amostral, a determinação da prevalência de complicações decorridas
265 da administração desta medicação, incluindo eventos tromboembólicos, será melhor
266 caracterizada quando uma grande amostra, multicêntrica, for estudada. Além dos testes de
267 plaquetas, TP, e TTPa, os testes viscoelásticos de tromboelastografia e tromboelastometria
268 poderiam endossar o perfil de coagulação dos cães aqui incluídos. Contudo, estes testes ainda
269 não estão disponíveis para uso veterinário em nossa região. Optou-se por não utilizar o teste

270 de tempo de sangramento de mucosa devido às limitações deste, como sofrer influência pelo
271 hematócrito, viscosidade sanguínea, espessura e temperatura da mucosa, idade, sexo, e
272 variabilidade inter e intra operador (HACKNER & DIFAZIO, 2018).

273 Este estudo clínico mostra-se relevante porque: a) determina estimativas de perda
274 sanguínea para a cirurgia de HF em cães, b) demonstra a exequibilidade da mensuração
275 sanguínea gravitacional na rotina cirúrgica, e c) apresenta evidências da eficácia do ácido
276 tranexâmico transoperatório para redução da perda sanguínea e facilitação da visualização
277 cirúrgica em cães submetidos à descompressão medular por HF.

278

279 **CONCLUSÃO**

280 Este estudo demonstra que o ácido tranexâmico foi capaz de reduzir o sangramento
281 transoperatório em cães com EDIV submetidos à hemilaminectomia e fenestração do disco
282 intervertebral, além de facilitar a visualização do sítio operatório. Foi descrito um evento
283 tromboebólico arterial, com relação indeterminada ao ácido tranexâmico.

284

285 **AGRADECIMENTOS**

286 Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e
287 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

288

289 **COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA**

290 O estudo foi aprovado pela instituição regulatória após consideração científica, ética
291 e de bem-estar animal (CEUA 5044020520/UFSM/2020).

292

293 **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

294 Os autores declaram não haver conflito de interesse.

295

296 **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

297 Todos os autores contribuíram igualmente para execução do estudo.

298

299 **REFERÊNCIAS**

300 AGENO, W.; DENTALI, F. Venous thromboembolism and arterial
301 thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. **Thrombosis and**
302 **Haemostasis**, v.100, p.181-183, 2008. Available
303 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690335/>>. Accessed: Oct. 20, 2021.

304 ANGELOS, M.G.; HAMILTON, G.C. Coagulation studies: prothrombin time,
305 partial thromboplastin time, bleeding time. **Emergency Medicine Clinics of North**
306 **America**, v.4, p.95-113, 1986. Available from:<
307 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3512249/>>. Accessed: Jan. 19, 2021.

308 ASTEDT, B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. **Scandinavian Journal of**
309 **Gastroenterology**, v. 137, p. 22-25, 1987. Available
310 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3321402/>>. Accessed: Oct. 9, 2021.

311 BRISSON, B.A. Intervertebral disc fenestration. In: SHORES, A.; BRISSON, B.A
312 (Ed.), **Current techniques in canine and feline neurosurgery**. 1. ed. New Jersey: Wiley
313 Blackwell, 2017. Cap. 22, p.191-198.

314 BROWN, N.J., et al. Association of tranexamic acid with decreased blood loss in
315 patients undergoing laminectomy and fusion with posterior instrumentation: a systematic
316 review and meta-analysis. **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 5, p.1-8, 2021. Available
317 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740174/>>. Accessed: Nov. 20, 2021. doi:
318 10.3171/2021.7.SPINE202217.

319 CHORNENKI, N. L. J. et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical
320 patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis.
321 **Thrombosis Research**, v. 179, p. 81-86, 2019. Available from:<
322 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100632/>>. Accessed: Oct. 21, 2021. doi:
323 10.1016/j.thromres.2019.05.003.

324 CHUNG, E.; KARLBERG, H.I. Ulnar Artery Thrombosis Following Tranexamic
325 Acid Administration for Craniostomosis Repair. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 30,
326 p. 186-187, 2019. Available from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444787/>>. Accessed:
327 Oct. 20, 2021. doi: 10.1097/SCS.0000000000004905.

328 COLOMINA, M.J., et al. Clinical use of tranexamic acid: evidences and
329 controversies. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, Article In Press, 2021. Available from:
330 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001421003699>>. Accessed: Nov.
331 23, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022>.

332 CORNELL UNIVERSITY. **Hematology (Advia 2120)**. Animal Health Diagnostic
333 Center, Ithaca, NY, 23 nov. 2008. Online. Available
334 from:<[https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-](https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-pathology/reference-intervals/hematology)
335 [pathology/reference-intervals/hematology](https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/clinical-pathology/reference-intervals/hematology)>. Accessed: Nov. 21, 2021.

336 DOWNES, C. J. et al. Hemilaminectomy and vertebral stabilization for the treatment
337 of thoracolumbar disc protrusion in 28 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.50,
338 p.525-535, 2009. Available from: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796311>>.
339 Accessed: mar. 12, 2020. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00808.x.

340 FLETCHER D. J. et al. Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid
341 concentrations required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans. **American**
342 **Journal of Veterinary Research**, v. 75, p. 731-738, 2014. Available from:<
343 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061704/>>. Accessed: Jan. 30, 2021. doi:

344 10.2460/ajvr.75.8.731.

345 GAITERO, L; BRISSON, B.A. Minimum Database: Spinal Surgery. In: SHORES,
346 A.; BRISSON, B.A. **Current techniques in canine and feline neurosurgery**. 1. ed. New
347 Jersey: Wiley Blackwell, 2017. Cap. 6, p.59-69.

348 GAL A., et al. Aortic thromboembolism associated with *Spirocerca lupi* infection.
349 **Veterinary Parasitology**, v. 130, p. 331-335, 2005. Available
350 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893430/>>. Accessed: Oct. 17, 2021. doi:
351 10.1016/j.vetpar.2005.03.037.

352 GERALD, G.A. Update on hemostasis: neurosurgery. **Surgery**, v.142, p.55-60,
353 2007. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18019938/>>. Accessed: Aug. 20,
354 2021. doi: 10.1016/j.surg.2007.06.030.

355 GUEDES, R. L. et al. Evaluation of electrosurgery and titanium clips for ovarian
356 pedicle haemostasis in video-assisted ovariohysterectomy with two portals in bitches.
357 **Ciência Rural**, v. 47, p. 1-6, 2017. Available from:<
358 <https://www.scielo.br/j/cr/a/ncVpGmXvMpm8BkCwzfNxcgHh/?lang=en>>. Accessed: Jun.
359 12, 2021. doi: 10.1590/0103-8478cr20151245 .

360 HACKNER, S.G.; DIFAZIO, J.M. Bleeding and hemostasis. In: JHONSTON, S.A.;
361 TOBIAS, K.M. **Veterinary Surgery: Small Animal**. St. Louis: Elsevier, 2018. Cap.7,
362 p.374-440.

363 HEYNS, M., et al. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces
364 Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. **Annals of Surgery**, v. 273, p. 75-81, 2021.
365 Available from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224739/>>. Accessed: Nov. 17, 2021.
366 doi: 10.1097/SLA.0000000000003793.

367 HOWE, N.; CHERPELIS, B. Obtaining rapid and effective hemostasis: Part I.
368 Update and review of topical hemostatic agents. **Journal of the American Academy of**

369 **Dermatology**, v. 69, p. e1-e17, 2013. Available from:<
370 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124834/>>. Accessed: Jun. 12, 2021. doi:
371 10.1016/j.jaad.2013.07.014.

372 JHONSTON, L.R., et al. Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and
373 Associated Thromboembolic Events. **Journal of the American Medical Association-**
374 **Surgery**, v. 153, p. 169-175, 2018. Available
375 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071337/>>. Accessed: Oct. 12, 2021. doi:
376 10.1001/jamasurg.2017.3821.

377 KER, K.; PRIETO-MERINO, D.; ROBERTS, I. Systematic review, meta-analysis
378 and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. **British Journal**
379 **of Surgery**, v. 100, p. 1271-1279, 2013. Available from:<
380 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839785/>>. Accessed: Jun. 12, 2021. doi:
381 10.1002/bjs.9193.

382 KIM, K.; KIM, H. J.; KIM, G. B.; BAE, S. H. Tranexamic acid is effective for blood
383 management in open-wedgehigh tibial osteotomy. **Orthopaedics & Traumatology:**
384 **Surgery & Research**, v. 104, p. 1003-1007, 2018. Available from:<
385 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245067/>>. Accessed: Jun. 13, 2021. doi:
386 10.1016/j.otsr.2018.07.019.

387 KO, B.S., et al. Does Tranexamic Acid Increase the Incidence of Thromboembolism
388 After Spinal Fusion Surgery? **Clinical Spine Surgery**, v. 33, p. 71-75, 2020. Available
389 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385850/>>. Accessed: Oct. 20, 2021. doi:
390 10.1097/BSD.0000000000000860.

391 KUTTER, A. et al. Effect of 50 mg/kg intravenous tranexamic acid on coagulation
392 assessed by rotational thromboelastometry (ROTEM) in healthy Beagle dogs. **Schweiz Arch**
393 **Tierheilkd**, v. 161, p. 369-376, 2019. Available from:<

394 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145679/>. Accessed: Aug. 15, 2021. doi:
395 10.17236/sat00209.

396 LAPIERRE, F., et al. Hemostatic Agents in Neurosurgery. In: SIGNORELLI, F.
397 **Explicative Cases of Controversial Issues in Neurosurgery**. 1. Ed. Rijeka-Croatia:
398 InTech, 2012, Cap. 22, p. 505-518.

399 LEE, M.H., et al. Quantification of Surgical Blood Loss. **Veterinary Surgery**, v. 35,
400 p.388-393, 2006. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756621/>>. Accessed:
401 Sep. 10, 2020. doi: 10.1111/j.1532-950X.2006.00162.x.

402 LOPES, S.T.A., et al. Valores de referência do tempo de protrombina (TP) e tempo
403 de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em cães. **Ciência Rural**, v.35, p.381-384, 2005.
404 Available
405 from:<<https://www.scielo.br/j/cr/a/3LMcygSM4qpMTJYDQfhKZ8C/abstract/?lang=pt>>.
406 Accessed: Dec. 11, 2020. doi: 10.1590/S0103-84782005000200021.

407 MANN, F.A. Surgical tubes and drains. In: MANN, F.A.; CONSTANTINESCU,
408 G.M.; YOON, H.Y. **Fundamentals of small animal surgery**, 1 ed, Chincheste: Wiley-
409 Blackwell, 2011. Cap. 17, p.208-276.

410 MARQUES, N. B.; VIEIRA, M. O. A.; TUDURY, E. A. Hemostasia cirúrgica. In:
411 TUDURY, E. A.; POTIER, G. M. A. **Tratado de técnica cirúrgica veterinária**. 1. ed. São
412 Paulo: MedVet, cap. 9. 2009. p. 117-140.

413 MOAK, E. Hemostatic agents. Adjuncts to control bleeding. **Todays OR Nurse**, v.
414 13, p. 6-10. 1991. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1771661/>>. Accessed:
415 Jan. 12, 2021.

416 MOORE, S.A., et al. Current Approaches to the Management of Acute
417 Thoracolumbar Disc Extrusion in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. e610,
418 2020. Available from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117847/>>. Accessed: Oct. 10,

419 2021. doi: 10.3389/fvets.2020.00610.

420 MOSER, K.M., et al. Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with
421 tranexamic acid. **Circulation**, v. 83, p. 1371-1379, 1991. Available
422 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2013154/>>. Accessed: Nov. 20, 2021. doi:
423 10.1161/01.cir.83.4.1371.

424 MYERS, S.P., et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased
425 risk of posttraumatic venous thromboembolism. **Journal of Trauma and Acute Care**
426 **Surgery**, v. 86, p. 20-27, 2019. Available
427 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239375/>>. Accessed: Oct. 11, 2021. doi:
428 10.1097/TA.0000000000002061.

429 OLBY, N.J.; TIPOLD, A. Editorial: Canine Intervertebral Disc Disease: The Current
430 State of Knowledge. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. e656764, 2021. Available
431 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33796581/>>. Accessed: Nov 10, 2021. doi:
432 10.3389/fvets.2021.656764.

433 ORITO K. et al. Safety and efficacy of intravenous administration for tranexamic
434 acid-induced emesis in dogs with accidental ingestion of foreign substances. **The Journal**
435 **of Veterinary Medical Science**, v. 79, p. 1978-1982, 2017. Available from:<
436 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745175/>>. Accessed: Feb. 12, 2021. doi:
437 10.1292/jvms.17-0463.

438 OSEKAVAGE, K. E. et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in healthy dogs and
439 assessment of its antifibrinolytic properties in canine blood. **American Journal of**
440 **Veterinary Research**, v. 79, p. 1057-1063, 2018. Available from:<
441 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256146/>>. Accessed: Jun. 22, 2021. doi:
442 10.2460/ajvr.79.10.1057.

443 PAULO, D., et al. History of Hemostasis in Neurosurgery. **World Neurosurgery**, v.

444 19, p. 237-250, 2019. Available from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579020/>>.
445 Accessed: Oct. 19, 2021. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.015.

446 RISSELADA, M., et al. Comparison of 5 surgical techniques for partial liver
447 lobectomy in the dog for intraoperative blood loss and surgical time. **Veterinary Surgery**,
448 v.39, p.856-962, 2009. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673274/>>.
449 Accessed: Jan. 5, 2021. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00719.x.

450 RIZZO, M.F.C.I. **Emprego do ácido tranexâmico em cães submetidos à**
451 **osteotomias corretivas**. 2014. 82f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária)
452 – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

453 SABBAG, O.D., et al. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a
454 History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. **The Journal of**
455 **Arthroplasty**, v. 32, p. 246-250, 2017. Available
456 from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262452/>>. Accessed: Nov. 20, 2021. doi:
457 10.1016/j.arth.2017.02.008.

458 SCHONAUER, C., et al. Topical hemostatic agents in neurosurgery, a
459 comprehensive review: 15 years update. **Neurosurgical Review**, In Press Article, 2021.
460 Available from:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734343/>>. Accessed: Nov. 23, 2021.
461 doi: 10.1007/s10143-021-01684-1.

462 SHARP, N. J. H.; WHEELER, S. J. **Small Animal Spinal Disorders, Diagnosis and**
463 **Surgery**. 2. ed. Edinburgh: Elsevier, 2005. 379p.

464 SHORES, A. Thoracolumbar hemilaminectomy. In: SHORES, A.; BRISSON, B.A.
465 **Current techniques in canine and feline neurosurgery**. 1. ed. New Jersey: Wiley
466 Blackwell, 2017. Cap. 20, p.179-182.

467 SWAN, H., et al. Experimental Hemorrhage: Prediction of Mortality Following
468 Acute Measured Hemorrhage in the Dog. **Journal of the American Medical Association-**

469 **Surgery**, v. 79, p. 176-184, 1959. Available from:<
470 <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/557888>>. Accessed: Feb. 16,
471 2021. doi: 10.1001/archsurg.1959.04320080012002.

472 TAEUBER, I., et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With
473 Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-
474 regression. **Journal of the American Medical Association-Surgery**, v. 156, p. e210884,
475 2021. Available from:<<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2778639>>. Accessed: Oct. 20, 2021. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0884.

477 VASANJEE, S.C., et al. Evaluation of hemorrhage, sample size, and collateral
478 damage for five hepatic biopsy methods in dogs. **Veterinary Surgery**, v.35, p.86-93, 2006.
479 Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409415/>>. Accessed: Feb. 6, 2021. doi:
480 10.1111/j.1532-950X.2005.00117.x.

481 VITELLO, D.J., et al. Blood Density Is Nearly Equal to Water Density: A Validation
482 Study of the Gravimetric Method of Measuring Intraoperative Blood Loss. **Journal of**
483 **Veterinary Medicine**, 2015:152730, 2015. Available from:<
484 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590883/>>. Accessed: Apr. 10, 2021. doi:
485 10.1155/2015/152730.

486 WELLMAN, M.L., et al. Applied physiology of body fluids in dogs and cats. In:
487 DIBARTOLA, S.P. **Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal**
488 **Practice**. Philadelphia: Saunders; 2006. Cap.1, p.3-26.

489 WESTPHAL, G., et al. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of
490 cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. **Artificial Organs**, v.31, p.284-289,
491 2007. Available from:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437497/>>. Accessed: May. 10,
492 2021. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00377.x.

493 WILLIAMS, T.P.E., et al. Aortic thrombosis in dogs. **Journal of Veterinary**

494 **Emergency and Critical Care**, v. 27, p. 9-22, 2017. Available
495 from:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vec.12527>>. Accessed: Nov. 11,
496 2021. doi: 10.1111/vec.12527.

497 XIAO, C., et al. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture
498 surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of**
499 **Orthopaedic and Trauma Surgery**, v. 139, p. 893-902, 2019. Available from:
500 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637503/>>. Accessed: Nov. 23, 2021. doi:
501 10.1007/s00402-019-03118-6.

502

503

504 Denis Antonio Ferrarin: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5398>

505 Alexandre Mazzanti: <https://orcid.org/0000-0002-1330-2142>

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519 Tabela 1 - Comparação entre grupo TXA e grupo controle quanto ao perfil dos animais e
 520 dados coletados no período perioperatório.

Variável	Grupo TXA	Grupo Controle	Valor de p
Idade (anos)	5 ± 3,24	5,5 ± 4,10	0,490
Peso (kg)	7,7 ± 4,61	8,3 ± 6,16	0,636
Fêmeas (n)	5	4	1
Machos (n)	3	4	1
Perda Sanguínea (%)	2,75 ± 1,23*	4,99 ± 4,44*	0,028
Tempo de procedimento (min)	103,5 ± 16,36	107 ± 21,44	0,663
Tamanho da incisão (mm)	106,5 ± 13,13	107,5 ± 22,51	0,916
Dificuldade transoperatória (%)	0*	62,5*	0,011
Hematócrito pré-operatória (%)	53,2 ± 8,82	51,25 ± 6,69	0,902
Hematócrito pós-operatória	38,5 ± 9,27	41,5 ± 10,57	0,885
Hemoglobina pré-operatória (g/dL)	18,2 ± 2,89	18,2 ± 2,99	0,608
Hemoglobina pós-operatória	14 ± 3,31	16,5 ± 3,36	0,801
Plaquetas (10 ³ , µl)	327 ± 40,41	287 ± 36,23	0,068
TP (seg)	8,26 ± 1,66	6,94 ± 1,75	0,902
TTPa (seg)	13,25 ± 1,52	12 ± 2,3	0,398

521

522 *representa diferença entre grupos na mesma variável. TXA=ácido tranexâmico. TP=
 523 Tempo de protrombina. TTPa= Tempo de tromboplastina parcial ativada.

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535 Figura 1 – Ácido tranexâmico e método de pesagem gravitacional para mensuração da
536 sanguínea transoperatória.

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

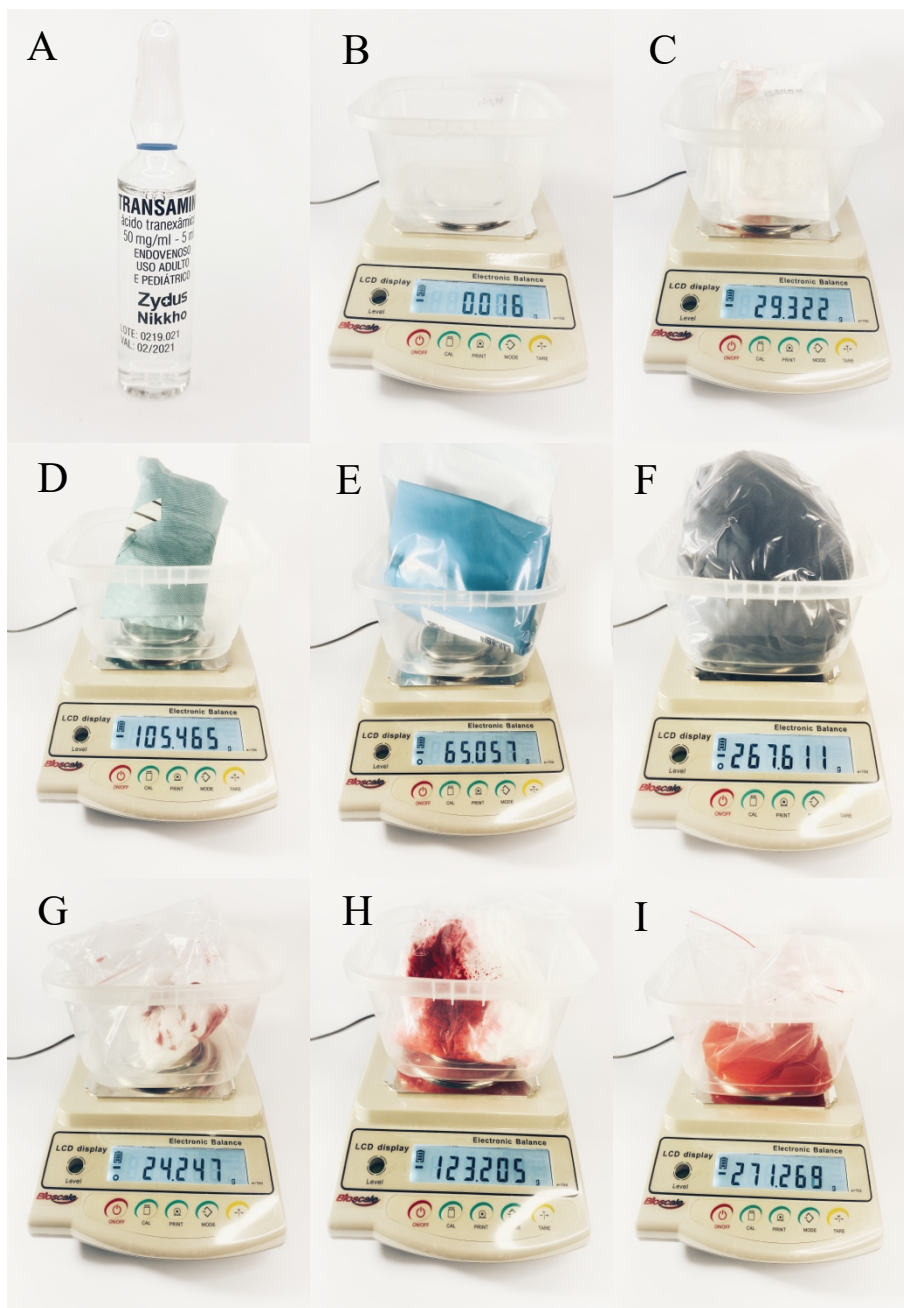
550

551

552

553

554



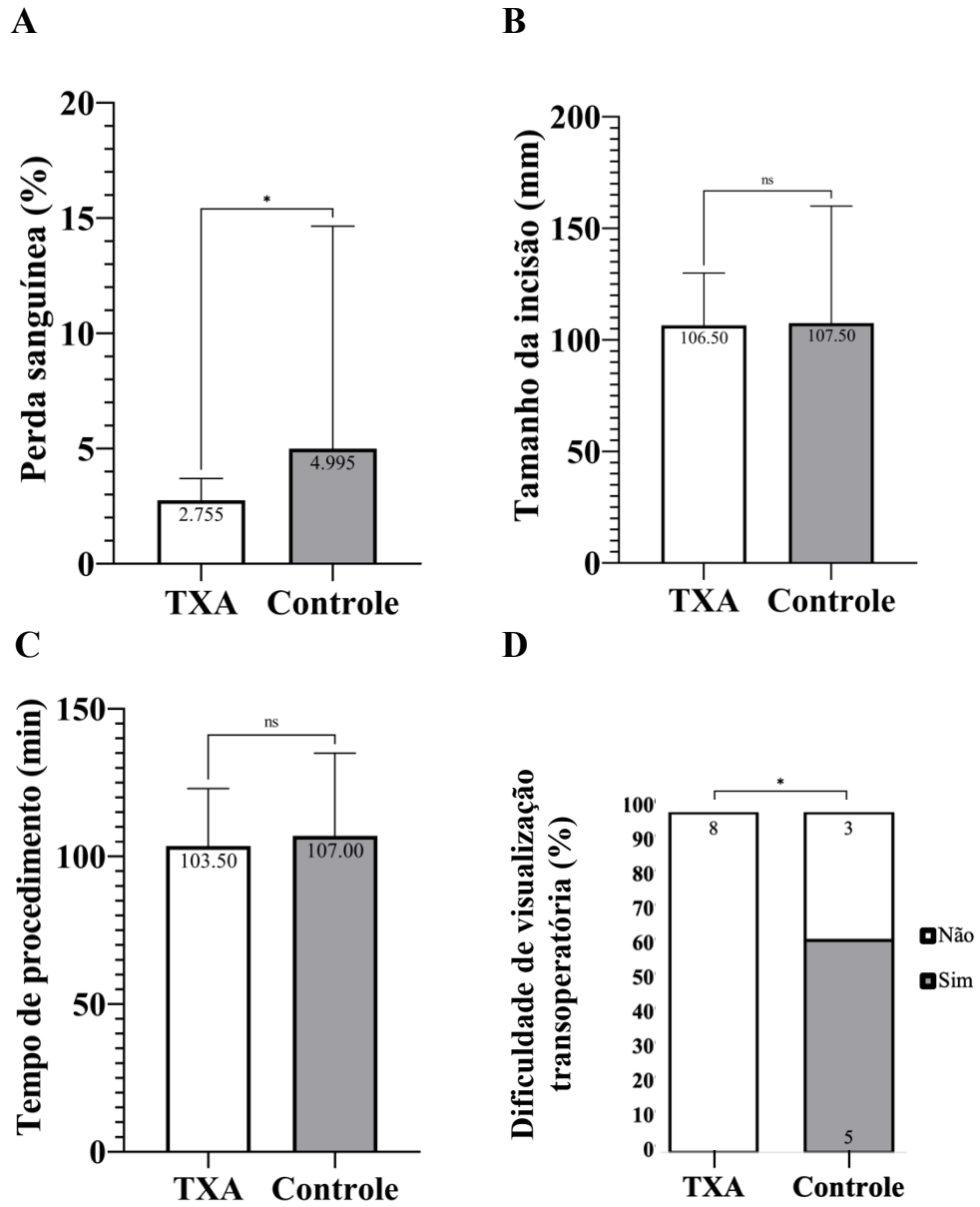
555

556 A=Ácido tranexâmico na formulação para uso intravenoso (Transamin®, Zydus). B=Balança de
557 precisão para pesagem (Bioscale®, BL-320AB-BI). C=Pesagem de gases em suas embalagens
558 originais, antes do procedimento cirúrgico. D=Pesagem de compressas estéreis, antes do
559 procedimento cirúrgico. E=Pesagem de pano de campo estéril plástico, antes do procedimento
560 cirúrgico. F=Pesagem de avental cirúrgico, após o procedimento cirúrgico. G=Pesagem de gases
561 embebidas em sangue, após o procedimento cirúrgico. H=Pesagem de compressas embebidas em
562 sangue, após o procedimento cirúrgico. I=Pesagem do líquido aspirado no transoperatório.

563

564 Figura 2 - Gráfico de comparação entre Grupos TXA e Controle em relação a perda
 565 sanguínea (A), tamanho da incisão (B), tempo de procedimento (C) e dificuldade de
 566 visualização transoperatória devido ao sangramento (D).

567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603



*=representa diferença entre grupos (<0,05). ns=não houve diferença entre grupos.

5 DISCUSSÃO

Diferentemente dos cistos sinoviais extradurais (CSE), os quais não possuem estimativas de prevalência na população geral ou na rotina neurológica veterinária, pacientes com EDIV são muito comuns, perfazendo cerca de 2,8% do volume total de atendimentos de emergência (ROSSI et al., 2020). Com origens totalmente diferentes entre si, as compressões medulares causadas por estas doenças originam sinais clínicos distintos por sua localização anatômica de predileção, sendo o cisto sinovial mais comum nas regiões cervical e lombossacra, enquanto a EDIV prevalece na região toracolombar (DA COSTA e COOK, 2016; FENN et al., 2020). Na EDIV, sinais neurológicos de paresia ou paraplegia aguda associadas a dor espinhal são comuns, enquanto no CSE os casos tendem a ser mais brandos e crônicos (DA COSTA e COOK, 2016; MOORE et al., 2020).

Para reconhecimento destas afecções, além do exame neurológico, os exames de imagem avançadas como mielografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são fundamentais (MAI, 2018; DA COSTA et al., 2020). Todas estas modalidades possuem suas restrições, porém a mielografia é o exame mais limitado (DA COSTA et al., 2020). No cão com CSE (Artigo 1), a mielografia foi capaz de identificar o local de compressão para o tratamento cirúrgico, porém não a doença específica. Contudo, mesmo em imagens de ressonância magnética ou mielo-tomografia, nem sempre é possível identificar a afecção com exatidão, principalmente diferenciá-la entre outras doenças císticas ou que mimetizam cistos (MAI, 2018).

O tratamento cirúrgico de descompressão é amplamente preconizado em ambas doenças aqui descritas (DA COSTA e COOK, 2016; MOORE et al., 2020). A laminectomia dorsal cervical foi a técnica performada no cão do Artigo 1, enquanto a HF (torácica e lombar) foi a técnica base utilizada nos Artigos 2 e 3 desta tese. Qualquer procedimento cirúrgico espinhal ocasionará sangramento de vasos (OWEN e BOWIE, 1979; TOOMBS e BAUER, 1998). Mesmo em descrições minimamente invasivas, há ruptura dos vasos e perda sanguínea do lúmen para o espaço extra vascular, o que pode inferir na dificuldade operatória, principalmente pela visualização do campo (OPPENHEIMER et al., 2009; MCAFEE et al., 2010; GUEVAR e OLBY, 2018).

O Artigo 1 proporciona considerações sobre a inclusão do diagnóstico diferencial de CSE em cães com manifestação espinhal cervical crônica, principalmente os de raças grandes e gigantes, além de reiterar a técnica de mielografia, embora não conclusiva, mas como auxiliar no diagnóstico do CSE. Além disso, este relato se soma a literatura já existente, ratificando a técnica de laminectomia dorsal para o tratamento efetivo da doença, já que o cão apresentou melhora e nenhum sinal de recidiva mesmo após 4 anos do procedimento (DICKINSON et al., 2001). Acredita-se que com o avanço da disponibilidade do diagnóstico por imagem, uma maior quantidade de cães com doenças císticas seja identificada na rotina clínica, principalmente naqueles que são submetidos ao tratamento conservativo em detrimento do cirúrgico.

Os Artigos 2 e 3 surgiram da dificuldade transoperatória devido ao sangramento em cães submetidos a cirurgias de coluna. Logo, dados quanto a estimativa de perda sanguínea decorrentes da técnica tradicional precisavam ser definidos, a fim de que fossem confrontados com aqueles provenientes de métodos hemostáticos ainda não habitualmente utilizados. Verificou-se que a perda mediana destes cães não foi alta o suficiente para causar alterações hemodinâmicas (WESTPHAL et al., 2007), porém relevantes quando o quesito foi a dificuldade de visualização do campo operatório pelo cirurgião. Além disso, estes dois artigos demonstraram a viabilidade do método gravitacional para mensurar a perda sanguínea nestes procedimentos, corroborado pela literatura já existente (LEE et al., 2006; RISSELADA et al., 2009).

Por fim, foi comprovada a eficácia do ácido tranexâmico iniciado em bolus e seguido por infusão contínua para a diminuição do sangramento transoperatório nas técnicas de HF (Artigo 3). Este resultado satisfatório, aliado a facilitação de visualização do campo operatório devido ao menor sangramento nos pacientes que receberam o fármaco, permitem presumir bons resultados também em outras cirurgias de coluna vertebral em cães, como a fenda ventral cervical e estabilizações vertebrais. Estudos futuros são necessários para verificar esta hipótese.

6 CONCLUSÃO

O cisto sinovial espinhal extradural (CSE) e a extrusão de disco intervertebral (EDIV) são doenças que afetam a medula espinhal de cães e têm indicação cirúrgica como tratamento. O CSE tem progressão lenta, acometendo cães de raças grandes ou gigantes. Embora seja incomum, sempre deve ser incluída no diferencial diagnóstico de pacientes com o perfil e sinais clínicos compatíveis. Seu diagnóstico é idealmente feito pela ressonância magnética (RM), mas a mielografia pode auxiliar na localização da lesão, mesmo sem oferecer exatidão da patologia. A laminectomia dorsal é um tratamento efetivo e que oferece resolução dos sinais clínicos.

A hemilaminectomia e fenestração do disco intervertebral (HF) afetado são os procedimentos cirúrgicos mais utilizados por cirurgiões para tratamento da EDIV. O sangramento mediano desta cirurgia como verificado nesta pesquisa não oferece riscos anestésicos ao paciente, mas pode dificultar a visualização do campo pelo cirurgião dependendo da quantidade perdida. O ácido tranexâmico é um fármaco antifibrinolítico que se mostrou eficaz na redução da perda sanguínea transoperatória da HF, facilitando a visualização cirúrgica. Seu uso pode estar associado a efeitos colaterais tromboembólicos, contudo mais estudos são necessários neste campo. O método gravitacional para mensuração da perda sanguínea é facilmente executável na rotina cirúrgica.

7 REFERÊNCIAS

- ARAND, A. G.; SAWAYA, R. Intraoperative chemical hemostasis in neurosurgery. **Neurosurgery**, v. 18, p. 223-233, 1986. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2421194/>>. Acesso em: 21 nov. 2021. DOI: 10.1227/00006123-198602000-00022.
- BEHRENS, A. M.; SIKORSKI, M. J.; KOFINAS, P. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 102, p. 4182-4194, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307256/>>. Acesso em: 20 nov. 2021. DOI: 10.1002/jbm.a.35052.
- BLEY, T. et al. Lumbar Spinal 'Juxtaarticular' Cyst in a Gordon Setter. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 54, p. 494-498, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17931223/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1439-0442.2007.00965.x.
- BRISSON, B.A. Intervertebral disc disease in dogs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 40, p. 829-858, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732594/>>. Acesso em: 18 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.06.001.
- CHORNENKI, N. L. J. et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 179, p. 81-86, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100632/>>. Acesso em: 24 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.05.003.
- COATES, J. R. Paraparesis. In: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**. 4. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, cap. 16, 2013. p.297-337.
- DA COSTA, R. C. et al. Diagnostic Imaging in Intervertebral Disc Disease. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 22, p. e 588338, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33195623/>>. Acesso em: 28 nov. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2020.588338.
- DA COSTA R. C.; MOORE S. A. Differential diagnosis of Spinal diseases, **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.40, p.755-763, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732590/>>. Acesso em: 20 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.06.002.
- DA COSTA, R. C. Ventral Cervical Decompression. In: SHORES, A.; BRISSON, B. A. **Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery**. New Jersey: Wiley Blackwell, cap. 17, 2017. p.157-162.
- DA COSTA, R.C., COOK, L.B. Cystic Abnormalities of the Spinal Cord and Vertebral Column. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p.277-293, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706913/>>. Acesso em: 4 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.cvsm.2015.10.010.

DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. 3. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2016. 688p.

DICKINSON P. J., et al. Extradural spinal synovial cysts in nine dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p. 502-509, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11688527/>>. Acesso em: 24 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb02458.x.

DOWNES, C.J. et al. Hemilaminectomy and vertebral stabilization for the treatment of thoracolumbar disc protrusion in 28 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p. 525-535, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19796311/>>. Acesso em: 20 out. 2021. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2009.00808.x.

FENN, J. et al. Classification of Intervertebral Disc Disease. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, p.e 579025, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134360/>>. Acesso em: 29 out. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2020.579025.

FLETCHER D. J. et al. Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid concentrations required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, p. 731-738, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061704/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.2460/ajvr.75.8.731.

FURIE, B.; FURIE, B.C. Mechanisms of thrombus formation. **The New England Journal of Medicine**, v.9, p. 938-49, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753650/>>. Acesso em: 22 nov. 2021. DOI: 10.1056/NEJMra0801082.

FURTMÜLLER, R. et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 301, p. 168-173, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907171/>>. Acesso em: 21 nov. 2021. DOI: 10.1124/jpet.301.1.168.

GAUSDEN, E. B. et al. Tranexamic Acid in Orthopaedic Trauma Surgery: A Meta-Analysis. **Journal of Orthopaedic Trauma**, v. 31, p. 513-519, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938281/>>. Acesso em: 25 nov. 2021. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000913.

GERALD, G. A. Update on hemostasis: neurosurgery. **Surgery**, v. 142, p. 55-60, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18019938/>>. Acesso em: 21 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.surg.2007.06.030.

GUEVAR, J.; OLBY, N. Minimally invasive microsurgical decompression of an intervertebral disc protrusion in a dog. **Veterinary Surgery**, v. 49, p. O86-O92, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237005/>>. Acesso em: 30 nov. 2021. DOI: 10.1111/vsu.13263.

HACKNER, S. G.; DIFAZIO, J. M. Bleeding and Hemostasis. In: JHONSTON, S. A.; TOBIAS, K. M. **Veterinary Surgery: Small Animal**. 2. ed., Missouri: Elsevier, cap. 7, 2018, p. 373-466.

HANSEN, H. J. A pathologic-anatomical interpretation of disc degeneration in dogs. **Acta Orthopaedica Scandinavica**, v.20, p.280–293, 1951. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14894198/>>. Acesso em: 27 nov. 2021. DOI: 10.3109/17453675108991175.

HERNDON, J. H. et al. Compression of the brain and spinal cord following use of gelfoam. **Archives of Surgery**, v. 104, p. 107, 1972. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5007299/>>. Acesso em: 20 nov. 2021. DOI: 10.1001/archsurg.1972.04180010101027.

HO, K. M.; ISMAIL, H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. **Anaesthesia and Intensive Care Journal**, v. 31, p. 529-537, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14601276/>>. Acesso em: 22 nov. 2021. DOI: 10.1177/0310057X0303100507.

HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. A cell-based model of hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 85, p. 958-965, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434702/>>. Acesso em: 22 nov. 2021.

HOWE, N.; CHERPELIS, B. Obtaining rapid and effective hemostasis: Part I. Update and review of topical hemostatic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, p. e1-e17, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124834/>>. Acesso em: 26 out. 2021. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.014.

JEFFERY, N. D. Vertebral fracture and luxation in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 809-828, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732593/>>. Acesso em: 27 set. 2021. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.05.004.

JERATH, A. et al. Tranexamic Acid Pharmacokinetics and Dosing in Prolonged Cardiac Surgery. **D35-Testing, procedures, and outcomes in pulmonary and critical care medicine**, A6202, 2019. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6202>. Acesso em: 28 nov. 2021. DOI: doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6202.

JONES, K. E. et al. Tranexamic Acid Reduced the Percent of Total Blood Volume Lost During Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery. **International Journal of Spine Surgery**, v. 11, p.1-6, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372131/>>. Acesso em: 28 nov. 2021. DOI: 10.14444/4027.

KAKIUCHI, H. et al. Efficacy and safety of tranexamic acid as an emetic in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, p.1099-1103, 2014. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25419810/>>. Acesso em: 28 nov. 2021. DOI: 10.2460/ajvr.75.12.1099.

KELMER, E. et al. Effects of intravenous administration of tranexamic acid on hematological, hemostatic, and thromboelastographic analytes in healthy adult dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, p. 495-501, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088425/>>. Acesso em: 22 set. 2021. DOI: 10.1111/vec.12319.

KER, K.; PRIETO-MERINO, D.; ROBERTS, I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. **British Journal of Surgery**, v. 100, p. 1271-1279, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839785/>>. Acesso em: 25 nov. 2021. DOI: 10.1002/bjs.9193.

KHAMBATTA, H. J.; STONE, J. G.; MATTEO, R. S. Hypotensive anesthesia for spinal fusion with sodium nitroprusside. **Spine Journal**, v. 3, p. 171-174, 1978. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/663768/>>. Acesso em: 25 nov. 2021. DOI: 10.1097/00007632-197806000-00014.

KLAASSEN, R. A. et al. Tranexamic acid therapy for postoperative bleeding after bariatric surgery. **BMC Obesity**, v. 5, n. 36, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276262/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.1186/s40608-018-0213-5.

KOO, J. R. et al. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, p. 750-752, 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193833/>>. Acesso em: 28 out. 2021. DOI: 10.1093/ndt/14.3.750.

KUTTER, A. et al. Effect of 50 mg/kg intravenous tranexamic acid on coagulation assessed by rotational thromboelastometry (ROTEM) in healthy Beagle dogs. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 161, p. 369-376, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145679/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.17236/sat00209.

LEE, M. H. et al. Quantification of surgical blood loss. **Comparative Study**, v. 53, p. 388-393, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756621/>>. Acesso em: 28 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2006.00162.x.

LIN, Z. X.; WOOLF, S. K. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. **Orthopedics**, v. 39, p. 119-130, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26942474/>>. Acesso em: 22 nov. 2021. DOI: 10.3928/01477447-20160301-05.

LIPSITZ, D. et al. Magnetic resonance imaging features of cervical stenotic myelopathy in 21 dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 42, p. 20-27, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11245233/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00899.x.

LOWRIE, M. L., et al. Extramedullary Spinal Cysts in Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 43, p. 650-662, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798122/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2014.12200.x.

MAI, W. Extramedullary Cyst-Like Conditions of the Spine. In: MAI, W. **Diagnostic MRI in Dogs and Cats**. Taylor & Francis, cap. 7.8, 2018, 33p.

MARQUES, N. B.; VIEIRA, M. O. A.; TUDURY, E. A. Hemostasia cirúrgica. In: TUDURY, E. A.; POTIER, G. M. A. **Tratado de técnica cirúrgica veterinária**. 1. ed. São Paulo: MedVet, cap. 9. 2009. p. 117-140.

MARTIN-VAQUERO, P.; DA COSTA, R. C. Magnetic resonance imaging features of Great Danes with and without clinical signs of cervical spondylomyelopathy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, p. 393-400, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213553/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.2460/javma.245.4.393.

MCAFEE, P. C. et al. Minimally Invasive Spine Surgery. **SPINE**, v. 35, p. 5271-5273, 2010. Disponível em: <https://journals.lww.com/spinejournal/FullText/2010/12151/Minimally_Invasive_Spine_Surgery>. Acesso em: 30 nov. 2021. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31820250a2.

MCCORMACK, P. L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. **Drugs**, v. 72, p. 585-617, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397329/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.2165/11209070-000000000-00000.

MCPHAIL, C. M. Biomaterials, Suturing, and Hemostasis. In: FOSSUM, T. W. et al. **Small Animal Surgery**. 4. ed. Missouri: Elsevier, cap. 8, 2013. p.64-83.

MOAK, E. Hemostatic agents. Adjuncts to control bleeding. **Todays OR Nurse**, v. 13, p. 6-10. 1991. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1771661/>>. Acesso em: 25 nov. 2021.

MOORE, S. A., et al. Current Approaches to the Management of Acute Thoracolumbar Disc Extrusion in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. e610, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117847/>>. Acesso em: 10 out. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2020.00610.

MOORE, S. A. et al. Practice patterns in the management of acute intervertebral disc herniation in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, p. 409-415, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256593/>>. Acesso em: 23 out. 2021. DOI: 10.1111/jsap.12496.

MYLES, P. S. et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 136-148, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774838/>>. Acesso em: 23 out. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.

NA, J. I. et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological

evaluation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, p. 1035-1039, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22329442/>>. Acesso em: 24 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x.

NYKAMP, S. Advanced imaging: spinal surgery. In: SHORES, A.; BRISSON, B.A. **Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery**. 1. ed. New Jersey: Wiley Blackwell, cap. 7, 2017. p.71-84.

OERTLI, D. et al. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. **British Journal of Surgery**, v. 81, p. 856-859, 1994. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044602/>>. Acesso em: 24 set. 2021. DOI: 10.1002/bjs.1800810621.

OPPENHEIMER, J. H. et al. Minimally invasive spine technology and minimally invasive spine surgery: a historical review. **Journal of Neurosurgery**, v. 27, p. 1-15, 2009. Disponível em: <<https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/27/3/article-pE9.xml?body=pdf-22255>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3171/2009.7.FOCUS09121>.

ORITO K. et al. Safety and efficacy of intravenous administration for tranexamic acid-induced emesis in dogs with accidental ingestion of foreign substances. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, p. 1978-1982, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745175/>>. Acesso em: 24 nov. 2021. DOI: 10.1292/jvms.17-0463.

OSEKAVAGE, K. E. et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid in healthy dogs and assessment of its antifibrinolytic properties in canine blood. **American Journal of Veterinary Research**, v. 79, p. 1057-1063, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256146/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.2460/ajvr.79.10.1057.

OWEN, A. C.; BOWIE, E. J. W. Surgical Hemostasis. **Journal of Neurosurgery**, v. 51, p. 137-146, 1979. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/376788/>>. Acesso em: 29 nov. 2021. DOI: 10.3171/jns.1979.51.2.0137.

PLATT, S. R.; DA COSTA, R. C. Cervical vertebral column and spinal cord. In: JHONSTON, S. A.; TOBIAS, K. M. **Veterinary Surgery: Small Animal**. 2. ed., Missouri: Elsevier, cap. 31, 2018, p. 1327-1451.

POERAN, J. et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. **The British Medical Association Journal**, v. 349, p. g4829, 2014. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/349/bmj.g4829>>. Acesso em: 26 out. 2021. DOI: 10.1136/bmj.g4829.

PORTER, S. B. et al. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. **The Journal of Arthroplasty**, v. 35, p. 45-51, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522854/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.arth.2019.08.015.

RAJESPARAN, K. et al. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement. **The Journal of bone and joint surgery**, v. 91, p. 776-783, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19483232/>>. Acesso em: 23 set. 2021. DOI: 10.1302/0301-620X.91B6.22393.

RALLEY, F. E. et al. One intraoperative dose of tranexamic Acid for patients having primary hip or knee arthroplasty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 468, p. 1905-1911, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063079/>>. Acesso em: 17 nov. 2021. DOI: 10.1007/s11999-009-1217-8.

RENKENS, K. L. Jr. et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. **Spine**, v. 26, p. 1645-1650, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11474348/>>. Acesso em: 13 nov. 2021. DOI: 10.1097/00007632-200108010-00002.

RISSELADA, M., et al. Comparison of 5 surgical techniques for partial liver lobectomy in the dog for intraoperative blood loss and surgical time. **Veterinary Surgery**, v.39, p.856-962, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673274/>>. Acesso em: 5 jan. 2021. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2010.00719.x.

ROBBINS, K. A.; KEET, C. A. Intraoperative anaphylaxis likely due to Gelfoam in a pediatric patient undergoing liver biopsy. **Letters / Ann Allergy Asthma Immunology**, v. 114, p. 531-532, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886695/>>. Acesso em: 24 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.anai.2015.03.016.

SALE, C. S. H.; SMITH, K. C. Extradural spinal juxtafacet (synovial) cysts in three dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, p. 116-119, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17286667/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2006.00205.x.

SAMUDRALA, S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. **Intraoperative bleeding and hemostasis in surgical procedures**, v. 88, p. S2-S10, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790097/>>. Acesso em: 16 nov. 2021. DOI: 10.1016/S0001-2092(08)00586-3.

SHARP, N. J. H.; WHEELER, S. J. **Small Animal Spinal Disorders, Diagnosis and Surgery**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. 722p.

SHORES, A. Thoracolumbar hemilaminectomy. In: SHORES, A.; BRISSON, B. A. **Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery**, New Jersey: Wiley Blackwell, cap. 20, 2017. p.179-182.

SIGRIST, N.; OLGATI, L.; JUD SCHEFER, R. S. Effect of tranexamic acid on intra- and postoperative haemorrhage in dogs with surgically treated hemoperitoneum. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 160, p. 305-312, 2018. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29717984/>>. Acesso em: 25 nov. 2021. DOI: 10.17236/sat00160.

SIMONAZZI, G. et al. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 95, p. 28-37, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698831/>>. Acesso em: 13 nov. 2021. DOI: 10.1111/aogs.12798.

SMITH, B. A.; HOSGOOD, G.; KERWIN, S. C. Ventral slot decompression for cervical intervertebral disc disease in 112 dogs. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 27, p. 58-64, 1997.

SPENCER, H. T. et al. Intraoperative anaphylaxis to gelatin in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. **Spine Journal**, v. 12, p. 1-6, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021035/>>. Acesso em: 17 nov. 2021. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.08.425.

SWAN, H. et al. Experimental Hemorrhage. **A.M.A Archives of Surgery**, v. 79, p. 22-30, 1959.

TAPARIA, M.; CORDINGLEY, F. T.; LEAHY, M. F. Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia. **European Journal of Haematology**, v. 69, p. 307-309, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12144537/>>. Acesso em: 23 nov. 2021. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2002.01607.x.

TAEUBER, I., et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. **Journal of the American Medical Association-Surgery**, v. 156, p. e210884, 2021. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2778639>>. Acesso em: 20 out. 2021. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0884.

TOOMBS, J. P.; BAUER, M. S. Afecção do Disco Intervertebral. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. ed., Manole, cap. 80, 1998, p. 1193-1208.

WESTPHAL, G. et al. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. **Artificial Organs**, v. 31, p. 284-289, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437497/>>. Acesso em: 3 nov. 2021. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2007.00377.x.

YANIV, E.; SHVERO, J.; HADAR, T. Hemostatic effect of tranexamic acid in elective nasal surgery. **American Journal of Rhinology**, v. 20, p. 227-229, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16686395/>>. Acesso em: 4 nov. 2021.

