



## HEMOSTASIA E PROCEDIMENTOS ANTI-HEMORRÁGICOS

Tales Dias do Prado<sup>1</sup>, Rejane Guerra Ribeiro<sup>2</sup>, Adilson Donizeti Damasceno<sup>3</sup>,  
Andrigo Braboza de Nardi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias,  
Jaboticabal, SP

<sup>2</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias,  
Jaboticabal, SP

<sup>3</sup> Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária, Goiânia, GO

<sup>4</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias,  
Jaboticabal, SP

Recebido em: 03/01/2014 – Aprovado em: 04/04/2014 – Publicado em: 12/04/2014

### RESUMO

A hemostasia é um processo fisiológico complexo que resulta no fim da hemorragia no local de injúria de um vaso. O dano vascular desencadeia o início da formação do coágulo com o objetivo de produzir um tampão de fibrina e plaquetas, para prevenir a perda sanguínea. Ao considerar as ferramentas que os cirurgiões dispõem para combater as hemorragias, é importante enfatizar a necessidade de um conhecimento profundo da anatomia e experiência cirúrgica. Historicamente, as suturas têm sido a principal forma de tratamento das hemorragias, contudo dispõe-se ainda de diversas técnicas para hemostasia trans-cirúrgica, incluindo as mecânicas, térmicas e químicas. Esta revisão tem, por objetivo, proporcionar ao cirurgião uma visão geral do processo de hemostasia e abordar as principais técnicas e materiais utilizados com esta finalidade, com intuito de oferecer mais alternativas, para o sucesso do procedimento final.

**PALAVRAS-CHAVE:** coágulo, fibrina, hemorragia

### HEMOSTASIS AND ANTIHAEMORRHAGIC PROCEDURES

#### ABSTRACT

Hemostasis is a complex physiological process that results in the end of the hemorrhage at the site of injury of a vessel. The vascular damage triggers the onset of clot formation with the goal of producing a plug of fibrin and platelets, to prevent blood loss. When considering the tools that surgeons have to fight the bleeding, it is important to emphasize the need for a thorough knowledge of anatomy and surgical experience. Historically, the sutures have been the main form of treatment for bleeding, however there are still several techniques for trans-surgical hemostasis, including mechanical, thermal and chemical ones. The aim of this review is to provide the surgeon with an overview of the process of hemostasis and address key techniques and materials used for this purpose, in order to offer more alternatives for the ultimate success of the procedure.

**KEYWORDS:** clot, fibrin, haemorrhage

## INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo fisiológico complexo que resulta no fim da hemorragia no local de injúria de um vaso. Três componentes principais participam do processo de hemostasia: parede endotelial, plaquetas e fatores plasmáticos para formação do coágulo (SAVILLE & BROWN, 2007).

O dano vascular desencadeia o início da formação do coágulo com o objetivo de produzir um tampão de fibrina e plaquetas, para prevenir a perda sanguínea. Este processo é acompanhado por uma sequência de eventos que leva à contenção do coágulo, cicatrização da ferida, dissolução do coágulo, regeneração tecidual e remodelamento (KRIZ et al., 2009).

Após o estabelecimento de uma via aérea segura e certificação de adequadas oxigenação e ventilação, a maior prioridade no manejo do paciente traumatizado é o controle da hemorragia. Devido ao fato de que as hemorragias podem apresentar-se em locais múltiplos e simultaneamente, é imperativo ao cirurgião, o desenvolvimento de estratégias que contemplem o controle de todas as fontes de perda sanguínea (PLAISIER, 2001).

Ao considerar as ferramentas que os cirurgiões dispõem para combater as hemorragias, é importante enfatizar a necessidade de um conhecimento profundo da anatomia e experiência cirúrgica. Por meio do conhecimento de onde os vasos principais estão e onde as anormalidades tendem ocorrer, o cirurgião pode evitar grandes perdas sanguíneas (TORRE et al., 2007).

Historicamente, as suturas tem sido a principal forma de tratamento das hemorragias (TORRE et al., 2007). Contudo, SAMUDRALLA (2008) descreveu diversas técnicas para hemostasia durante os procedimentos cirúrgicos, incluindo mecânicas (pressão direta, sutura, ligaduras, aplicação de cliques e outros implantes), térmicas (eletrocoagulação, eletrocauterização e laser) e químicas com destaque para farmacoterapia (desmopressina, ácido aminocapróico, ácido tranexâmico), agentes tópicos (colagenase, celulose, gelatinas) e os selantes tópicos (selante de fibrina).

Os cirurgiões são dependentes de uma hemostasia bem sucedida, para que a cirurgia seja conduzida com segurança. Assim, nas duas últimas décadas observou-se um substancial crescimento no uso de bioadesivos, selantes de tecidos e agentes hemostáticos nas disciplinas de prática cirúrgica. Tal crescimento foi encorajado por duas tendências principais: uma expansão das cirurgias minimamente invasivas e o aumento dos procedimentos reconstrutivos complexos. As técnicas de cirurgias minimamente invasivas são mais limitadas que as cirurgias abertas, em relação à realização da hemostasia. Agentes hemostáticos podem ajudar a minimizar esse déficit. O crescimento da realização de procedimentos reconstrutivos complexos se deve ao uso de bioadesivos e selantes de tecidos. A grande utilidade desses agentes, entretanto, está associada à combinação das duas vertentes, possibilitando a realização de cirurgias reconstrutivas complexas minimamente invasivas. Esses procedimentos são possíveis devido ao desenvolvimento de novos materiais que ajudam no controle da perda sanguínea e promovem cicatrização do tecido (WHEAT & WOLF, 2009).

Esta revisão tem, por objetivo, proporcionar ao cirurgião uma visão geral do processo de hemostasia, em suas diversas etapas. Provendo, assim, conhecimento sobre onde e como os agentes hemostáticos podem atuar. Pretende, ainda, abordar as principais técnicas e materiais utilizados para manutenção da

hemostasia em medicina e/ou medicina veterinária, com intuito de oferecer mais alternativas ao cirurgião, para que a hemostasia possa ser realizada com sucesso.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **HEMOSTASIA**

Segundo CHEVILLE (2009), a hemostasia consiste no bloqueio do sangramento pela vasoconstrição e formação de coágulo ou por meios físicos. Na hemostasia, objetiva-se reduzir ou interromper o fluxo sanguíneo no lúmen vascular até o reparo da lesão, de modo que o sangue fique contido dentro do lúmen vascular e seja preservado em estado líquido.

O processo de hemostasia é muito eficiente e necessita das proteínas circulantes, dos elementos celulares sanguíneos e do endotélio, para sua realização (PLAISIER, 2001). A sequência de eventos que contribuem para a hemostasia é: vasoconstrição transitória e agregação plaquetária, para formar um tampão de plaquetas no local de injúria (hemostasia primária); coagulação, objetivando formar uma malha de fibrina (hemostasia secundária); fibrinólise, para a remoção das plaquetas e tampão de fibrina (retração do trombo); e reparo tecidual do local da lesão (MOSIER, 2007).

#### **Hemostasia primária**

A primeira resposta à injúria vascular é um espasmo ou vasoconstrição, que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo distal ao local da lesão (PLAISIER, 2001; CHEVILLE, 2009). Esta fase inicial corresponde a uma resposta transitória resultante de mecanismos neurogênicos reflexos (resposta central) e, no local da lesão, pelas endotelinas, potentes vasoconstritores derivados das células endoteliais (resposta local). A redução do fluxo sanguíneo diminui a perda de sangue além de possibilitar uma reação enzimática mais eficaz nos processos de coagulação e agregação plaquetária (CHEVILLE, 2009).

Numa etapa seguinte, as plaquetas circulantes são expostas ao colágeno subendotelial e, rapidamente, se aderem ao mesmo e à parede do vaso (PLAISIER, 2001). Podem aderir também a fibronectina e outras glicoproteínas e proteoglicanos. Entretanto, a adesão mais eficiente ocorre quando o fator de Von Willebrand (FvW) é liberado. O FvW age como uma ponte entre o colágeno e o receptor Gplb da membrana das plaquetas (PLAISIER, 2001; MOSIER, 2007; CHEVILLE, 2009).

Neste estágio e sem estimulação mais profunda, as plaquetas aderidas e agregadas podem se separar. Entretanto, as plaquetas agregadas secretam o conteúdo dos seus corpos densos e  $\alpha$ -grânulos para acelerar a hemostasia. A adenosina-difosfato (ADP) liberada dos grânulos densos faz a ligação do fibrinogênio ao receptor GpIIb-IIIa das plaquetas, resultando na formação de pontes que ligam as plaquetas à rede de fibrina frouxa. A contração plaquetária promove a retração desse coágulo frouxo, formando um tampão denso, que encobre a área danificada. Quando a injúria vascular é mínima, os tampões de plaquetas são suficientes para resolver o dano. Caso contrário, o colágeno exposto e os fosfolípídeos plaquetários agregados promovem a hemostasia secundária do local (MOSIER, 2007).

#### **Hemostasia secundária**

A hemostasia secundária culmina com a ativação dos fatores de coagulação. McFarlane, Davie e Ratnoff, em 1964, foram os primeiros a descreverem o mecanismo de formação do coágulo, como uma série de conversões de proteínas ou

zimógenos conectados, para ativar outras proteínas ou enzimas (ISKANDER & CHENG, 1999).

À primeira vista, as muitas interações, retroalimentações, ativadores, aceleradores e inibidores dos fatores de coagulação parecem complicadíssimos, entretanto, os eventos relacionados a esta fase podem ser didaticamente categorizados numa estruturação básica, em que os fatores da coagulação são diferenciados *in vitro* num sistema intrínseco, num sistema extrínseco e, finalmente, num sistema comum. Reforça-se que tais categorias são, estritamente, tratadas separadamente *in vitro*, uma vez que, quando um destes sistemas é ativado *in vivo*, o outro sistema também sofre ativação em virtude da ativação cruzada dos sistemas (BALDWIN et al., 1998).

Os fatores de coagulação são formados por uma família de proteínas que possuem similaridade em suas seqüências, estruturas e, em certo grau, função. Há aproximadamente 50 membros nesta família. As proteases, em geral, clivam cadeias de polipeptídeos das moléculas, quebrando o elo que mantém as proteínas da coagulação em estado inativo, sendo denominadas pró-proteínas ou zimógenos (MORAN & VIELE, 2005).

Para facilitar o entendimento da hemostasia, o Comitê de Nomenclatura de Fatores de Coagulação Sanguínea determinou que cada proteína envolvida na cascata de coagulação fosse designada por um numeral romano (ISKANDER & CHENG, 1999). A letra “a” deve ser colocada depois do numeral romano para indicar que a proteína está na forma ativa. Observa-se que, embora os fatores sejam designados por numerais romanos, os mesmos podem ser designados por outros nomes (MORAN & VIELE, 2005).

Todas as proteínas plasmáticas envolvidas no processo de coagulação são sintetizadas no fígado. Os fatores II, VII, IX e X são dependentes da vitamina K e circulam na forma inativa (SOLIMAN & BROADMAN, 2006). Todos os fatores que participam do processo de coagulação estão listados no Quadro 1 (MORAN & VIELE, 2005). O fator VI foi desconsiderado com a descoberta de que era igual ao fator V ativado (ISKANDER & CHENG, 1999).

MORAN & VIELE (2005) descreveram que além dos fatores de coagulação, existem outras proteínas regulatórias que são essenciais para formação do coágulo, dentre elas, as principais são a Antitrombina III, proteína C, proteína S, trombomodulina e fator de von Willebrand (FvW).

A fibrina é o produto final de uma série de reações enzimáticas que envolvem fatores de coagulação, co-fatores não-enzimáticos, cálcio e fosfolípidos derivados de membrana, principalmente de plaquetas (MOSIER, 2007).

### **Via intrínseca**

A coagulação intrínseca é um processo complexo e altamente interdependente que se inicia pelo grupo de fatores de coagulação. A pré-caliceína e o fator XI normalmente circulam em direção ao cininogênio de alto peso molecular (HMWK), que age como catalisador para ativação dos mesmos. Seguindo a injúria vascular, a pré-caliceína, o HMWK e o fator XII formam um complexo na superfície endotelial ou subendotelial negativamente carregada, que resulta na ativação do fator XII (fator XIIa). O fator XIIa inicia uma complexa série de reações que ativa, as cininas do sistema complemento e a fibrinólise. O fator XIIa ativa o fator XI (XI a) e interage com pré-caliceína para formar a caliceína que interage com HMWK para formar cininas. A clivagem do fator XIIa pela caliceína, plasmina e outras enzimas proteolíticas forma fragmentos, que possuem atividade similar, porém bem mais fraca

que a do fator XIIIa. Ambos calicreína e fator XIIIa com o  $Ca^{2+}$  podem ativar o fator IX (IXa). O fator IXa, então, liga os fosfolípidos de plaquetas em um complexo com  $Ca^{2+}$  e fator VIII. Após a modificação do fator VIII em VIIIa, pela trombina, o complexo VIIIa-fator IXa/  $Ca^{2+}$ -fosfolípido ativa o fator X para iniciar a via de coagulação comum (BALDWIN et al., 1998; MOSIER, 2007; CHEVILLE, 2009).

**QUADRO 1** - Fatores de coagulação, vias ou sistemas em que participam e suas respectivas funções.

FATOR	NOME COMUM	VIA	FUNÇÃO
I	Fibrinogênio	Comum	Forma o coágulo (fibrina)
II	Protrombina	Comum	Ativa I, V, VII, XII, proteína C e plaquetas
III	Fator tecidual	Extrínseca	Cofator de VIIa
IV	Pro-acelerina, Acelerador do fator I, globulina	Comum	Requerido por fatores de coagulação para ligar-se a fosfolípidos
V	Acelerina	Comum	Cofator X, com o qual forma o complexo protrombinase
VII	Pro-convertina, acelerador de conversão da protrombina sérica, cotromboplastina	Extrínseca	Fator VIIa
VIII	Fator A anti-hemofílico, globulina anti-hemofílica	Intrínseca	Cofator IX
IX	Fator Christmas, fator B anti-hemofílico, componente de tromboplastina plasmática	Intrínseca	Ativa o fator X
X	Fator Stuart-Power	Comum	Ativa o fator II, forma o complexo protrombinase com o fator V
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Intrínseca	Ativa os fatores XII, IX e precalicreína
XII	Fator Hageman	Intrínseca	Ativa precalicreína e fibrinólise
XIII	Pro-transglutaminase, fator estabilizador de fibrina ou FAF, fibrinoligase	Comum	Ligações cruzadas da fibrina
Pré-calicreína	Fator Fletcher	Intrínseca	Ativa XII e calicreína e cliva HMWK
HMWK*	Cofator de ativação de contato; Fitzgerald, Flauejac, Williams	Intrínseca	Dá suporte à ativação dos fatores XII, XI e pré-calicreína

\*Abreviação: high-molecular-weight kininogen (cininogênio de alto peso molecular)

Fonte: Adaptado de MORAN & VIELE (2005)

### Via extrínseca

A liberação do fator III (FT) pelas células que circundam o endotélio lesionado, ou do endotélio ativado inicia a via extrínseca. FT é um fosfolípido que contém glicoproteína de alto peso molecular encontrado na membrana plasmática de muitas células, incluindo o endotélio ativado. A produção do FT pelas células endoteliais é estimulada por substâncias como endotoxinas, FNT, IL-1, fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) e trombina. Quando o fator circulante VII entra em contato com o FT, ocorre a formação do complexo FT:VII  $Ca^{2+}$ -dependente na

superfície do FT expresso. Apesar desse complexo possuir alguma atividade enzimática, a ativação do fator VII por substâncias como os fatores XIIa, XIIf, IXa, IIa e calicreína, resulta em muito mais atividade do complexo FT:VIIa. Este fator, unido ao  $\text{Ca}^{2+}$  ativa o fator X, para dar início à via comum (BALDWIN et al., 1998; MOSIER, 2007; CHEVILLE, 2009).

### Via comum

Segundo MOSIER (2007), as vias intrínseca e extrínseca se fundem com a ativação do fator X. O fator Xa é encontrado no endotélio ou membrana fosfolipídica de plaquetas, onde pode converter o fator II em IIa (trombina). Entretanto, quando o fator Xa é combinado com o fator Va e  $\text{Ca}^{2+}$  (complexo protrombinase), esta reação ocorre mais rapidamente. A trombina é um mediador multifuncional, cuja principal função é clivar os fibrinopeptídeos A e B do fator I (fibrinogênio), para formar monômeros de fibrina. A remoção destes fibrinopeptídeos reduz as forças repulsivas intermoleculares, assim, os monômeros de fibrina espontaneamente formam elos com  $\text{H}^+$  e transformam em polímeros solúveis de fibrina.

O fator XIIIa, formado pela ação conjunta dos fatores Xa e IIa, junto ao  $\text{Ca}^{2+}$ , catalisa a formação de elos covalentes que ligam as moléculas de fibrina para formar um polímero insolúvel. O elemento de ligação transversal da rede de fibrina, aliado a contração das plaquetas e à presença abundante de cálcio, trombina e adenosina-trifosfato (ATP), causa a retração do trombo de fibrina-plaqueta. A retração reduz o tamanho do trombo para permitir que o fluxo sanguíneo continue e ocorra a união dos bordos da lesão, para uma cicatrização eficiente (BALDWIN et al., 1998; MOSIER, 2007; CHEVILLE, 2009).

### Fibrinólise

Segundo CARLSON & DESANCHO (2010), a deposição de fibrina é limitada por um sistema anticoagulante endógeno, composto por:

- Antitrombina - proteína plasmática, membro da família das serpinas (inibidores de proteases séricas), que inibe a atividade de todas as outras proteases ativadas.
- Proteína C - proteína dependente da vitamina K que age sobre os fatores Va e VIIIa para inativar fragmentos. Liga-se a um receptor de proteína C endotelial (EPCR) e é ativada pela trombina, gerando trombomodulina, outra proteína de base da membrana celular endotelial, em uma reação modulada por um cofator, a proteína S.
- Inibidor do Fator Tecidual - proteína plasmática que forma um complexo quaternário com o fator tecidual, fator VIIa e fator Xa promovendo, assim, a inibição da via de coagulação extrínseca.

O coágulo plaquetário primário é reforçado pela formação da fibrina. A força elástica é aumentada pelas malhas cruzadas do polímero de fibrina, mediadas pelo fator XIIIa, que converte  $\alpha$ 2-antiplasmina em fibrina, além de proteger o coágulo contra fibrinólise. Entretanto, a fibrinólise constitui um pré-requisito para a hemostasia, por uma possível tendência à formação de trombos em indivíduos com deficiência de plasminogênio. O Ativador de Plasminogênio Tecidual (APT) é liberado pelas células endoteliais e converte plasminogênio em plasmina, uma protease. Esta reação é promovida quando o APT é liberado da fibrina e submetido a *feedback* positivo. A plasmina quebra o APT em uma molécula de duas cadeias, aumentando a exposição de sítios de exposição e promovendo a formação do complexo. A plasmina hidrolisa os elos da arginina e lisina, resultando na proteólise de vários substratos, incluindo o fibrinogênio, a fibrina e os fatores V, VIII e XIII. A clivagem da fibrina e do fibrinogênio

geram os fragmentos X e Y, que inibem a polimerização da trombina e da fibrina, respectivamente. A excessiva fibrinólise resulta no consumo do fibrinogênio. A hemorragia é prevenida pela inibição do APT e da plasmina, pelo Ativador de Inibidor de Plasminogênio (AIP) e pela  $\alpha$ 2-antiplasmina (ALLFOR & MACHIN, 2004).

### **Técnicas de hemostasia no trans-cirúrgico**

A hemorragia intra-operatória em animais não portadores de distúrbios de coagulação é comumente causada pela hemostasia local ineficaz. A hemostasia local pode ser conseguida mediante a oclusão do defeito em uma parede de vaso sanguíneo, ou mediante a interrupção do fluxo sanguíneo para a área afetada (BALDWIN et al., 1998).

Os cirurgiões dispõem de varias opções para o controle das hemorragias, que incluem as técnicas mecânicas, térmicas, farmacoterapia e agentes tópicos (SAMUDRALA, 2008).

### **TÉCNICAS MECÂNICAS**

Alguns métodos de controle hemostático definitivo podem ser muito simples como, por exemplo, aplicação direta de pressão ao local da lesão (BALDWIN et al., 1998; PLAISER, 2001; SAMUDRALA, 2008).

BALDWIN et al. (1998) relataram que a pressão digital ou mesmo instrumentos cirúrgicos podem ser utilizados para o controle temporário da hemorragia local. A pressão digital pode ser aplicada sobre o vaso, proximal ao local que está sangrando, ou mesmo diretamente sobre o local. Este procedimento é menos traumático à íntima da parede vascular que os instrumentos. Por outro lado, os instrumentos permitem a compressão mais precisa dos vasos hemorrágicos.

As ligaduras são utilizadas em substituição à pressão digital e dos instrumentos, e também para proporcionar controle permanente da hemorragia. As ligaduras simples podem ser aplicadas aos vasos menos calibrosos, entretanto, suturas de transfixação devem ser feitas para ligadura das artérias pulsantes (BALDWIN et al. 1998). Contudo, os vasos grandes devem ser sempre ligados. As ligaduras duplas são recomendadas para os maiores, particularmente as artérias. As ligaduras de transfixação podem ser indicadas para os vasos mais calibrosos, para prevenir a movimentação do nó. (FOSSUM, 2007).

### **Abraçadeiras de náilon**

As braçadeiras de náilon têm sido amplamente empregadas em várias especialidades cirúrgicas (PAIVA et al., 2004; MIRANDA et al., 2006; SILVA et al., 2006).

De acordo com MIRANDA et al. (2006), a braçadeira é constituída por uma fita de náilon 6.6 (poliamida). Em comparação como os fios de aço, apresenta como vantagens a praticidade na sua aplicação e menor injúria causada ao tecido mole circunvizinho (SCHIMIDT & DAVIS, 1978).

MIRANDA et al. (2006) apontaram sua excepcional tenacidade, alta resistência ao desgaste, baixo coeficiente de atrito, alta rigidez dielétrica e resistência química excelente. O material pode ser utilizado em equipamentos mecânicos e elétricos, utilidades domésticas e peças para indústrias. Segundo os autores, outras vantagens da braçadeira de náilon, tais como o baixo custo, resistência à alta pressão, amortecedor de vibrações e pesos, elevada resistência ao corte e resistência a agentes químicos, também devem ser consideradas.

A braçadeira de náilon além de resistente à tração apresenta um sistema de trava eficiente. O material é de fácil manuseio e esterilização, baixo custo e bem tolerado pelo organismo (SILVA et al., 2006).

SILVA et al., (2009) utilizaram a braçadeira como forma de hemostasia preventiva em orquiectomias em bovinos com resultados satisfatórios. Utilizadas em orquiectomias em eqüinos, foram subjetivamente avaliadas e mostraram-se resistentes à tração exercida no local de aplicação, não apresentando sinais de fragilização. Quando comparadas ao uso do emasculador e do categute apresentaram menor custo e reduziram o tempo de duração do procedimento (SILVA et al., 2006). O dispositivo também foi utilizado com sucesso em cirurgias na cavidade abdominal, na hemostasia preventiva de ovariosterectomia em cadelas (SILVA et al., 2004) e ainda como método hemostático em cirurgias videoendoscópicas (SORBELLO et al., 1999).

PAIVA et al. (2004), conduziram um estudo da ovariosterectomia laparoscópica com 10 gatas, distribuídas em dois grupos iguais, onde os vasos do complexo artério-venoso ovariano foram obliterados com o auxílio de cauterização. No primeiro grupo, a artéria e a veia uterina foram ligadas em conjunto na porção proximal da cérvix, com a aplicação de dois cliques metálicos. No segundo grupo, o corpo uterino foi ligado em conjunto com os vasos uterinos por meio de uma braçadeira de poliamida. Em duas gatas do primeiro grupo, foi necessária a colocação de um clipe extra para que a hemostasia fosse eficiente. No entender dos autores, tanto o clipe como as abraçadeiras poderiam ser utilizadas, seguramente, para ligadura uterina.

## **TÉCNICAS TÉRMICAS**

### **Eletrocauterização, Eletrocoagulação e Laser**

Em cirurgia, a ligação dos vasos é método mais confiável para conseguir hemostasia, entretanto, a hemorragia de pequenos vasos é freqüentemente tratada por métodos de cauterização. Nestes casos, é necessário enxugar ou sugar o sangue e fluidos do local da lesão, para que o tecido seja cauterizado com propriedade (MITSUKAWA et al., 2006).

A eletrocoagulação ou coagulação vascular é amplamente utilizada para hemostasia. É geralmente aplicada em vasos menores que 1,5 a 2mm de diâmetro. O termo eletrocautério é usado, com frequência, erroneamente para designar eletrocoagulação. Eletrocauterização é referente a uma corrente direta (elétrons fluindo em uma direção) enquanto que a eletrocoagulação usa corrente alternada. Durante a eletrocauterização, a corrente não entra no corpo do paciente, somente o arame quente entra em contato com o tecido. Já na eletrocoagulação, o paciente é incluído no circuito e a corrente atravessa seu corpo (FOSSUM, 2007).

O eletrocautério funciona pelo uso de intenso calor local para destruir os tecidos e causar coagulação obliterativa. O cautério monopolar usa dois eletrodos posicionados separados, no paciente. A energia elétrica deve percorrer o corpo entre os dois eletrodos. A densidade da corrente elétrica está relacionada ao tamanho do eletrodo (PARSONS et al., 2006).

Com o eletrocautério monopolar, a ponta do eletrodo pode ser aplicada diretamente sobre o vaso. O eletrodo ou a hemostática deve ser mantido perpendicularmente à superfície da ferida, para que se torne reduzida a possibilidade de lesão térmica aos tecidos circunjacentes. Ao utilizar um eletrocautério bipolar, o tecido a ser cauterizado é comprimido entre as duas pontas do eletrodo (BALDWIN et al., 1998).

De acordo com FOSSUM (2007), a coagulação monopolar é o método de eletrocirurgia mais usado. Envolve um fluxo de energia de um eletrodo ativo (peça manual) para uma placa. A pequena área cortante concentra a densidade corrente, aumentando a temperatura do tecido e causando a coagulação. A coagulação bipolar envolve o uso de uma peça manual semelhante a uma pinça. A corrente passa de uma ponta, pela pinça, até a ponta oposta. Para gerar a corrente, deve-se segurar as pontas em um intervalo de aproximadamente 1 mm. Usa-se a coagulação bipolar quando se torna necessária uma coagulação precisa para evitar danos em estruturas adjacentes (por exemplo, tireoidectomia ou procedimentos oftalmológicos).

Observou-se redução da dor, no período pós-operatório, em pacientes submetidos à colecistectomia quando a incisão foi realizada com o eletrocautério, em comparação ao bisturi convencional. O uso do eletrocautério diminuiu hemorragias possibilitou uma incisão mais rápida (FRANCHI et al., 2001).

Vários tipos de laser podem ser utilizados no controle da hemorragia local. A energia do laser rompe os eritrócitos, lesiona as plaquetas e ativa a cascata de coagulação, daí resultando a formação do trombo. A hemostasia é ajudada pela lesão endotelial induzida pelo laser, desnaturação das proteínas e edema perivascular (BALDWIN et al., 1998).

Para compreender a aplicação de laser em cirurgias, é necessário entender os princípios fundamentais da luz de laser. Ao contrário das outras fontes, os lasers emitem radiação coerente, monocromática e eletromagnética colimada. Tais características dotam os lasers de aplicações exclusivas. Um sistema de laser é apropriado para incisões, vaporização ou coagulação dependendo de várias características, que incluem, comprimento de onda, fluência da energia, características ópticas dos tecidos e como o laser é operado. A maioria dos lasers cirúrgicos é classificado como lasers térmicos. A luz desses lasers é rapidamente convertida em energia térmica causando desnaturação de proteínas, decomposição tecidual, exposição da água das células e queimadura (HORCH & DEPPE, 2005).

O laser e o eletrocautério constituem alternativas amplamente utilizadas em substituição ao bisturi por melhorarem a hemostasia e oclusão linfática, devido aos seus efeitos na coagulação e vaporização. São utilizados, especialmente nas endoscopias e neurocirurgias, assim como nas cirurgias dos tecidos altamente vascularizados (FUKUDA et al., 2002).

## **FARMACOTERAPIA**

### **Desmopressina**

O acetato de desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou dDAVP) é um sintético análogo do hormônio antidiurético vasopressina (DOOLEY & PAPADAKOS, 1999; OLIVER, et al., 2000), que foi inicialmente utilizado para o tratamento de diabetes insípido central (OZIER & BELLAMY, 2010) e doença de von Willebrand (FvW), em homens e cães (HERMO et al., 2008).

Por meio de uma ação direta sobre os receptores  $V_2$  endoteliais, a desmopressina aumenta a concentração plasmática do fator VIII e FvW (OZIER & BELLAMY, 2010; SCHRIJVER et al., 2012). Além disso, aumenta os níveis séricos de ativador de plasminogênio tecidual e, também, de adesão plaquetária ao vaso (HERMO et al., 2008). Além disso, melhora a hemostasia em pacientes que apresentam desordens congênitas ou adquiridas da função das plaquetas (DOOLEY & PAPADAKOS, 1999; OLIVER et al., 2000). Foi ainda demonstrado que

desmopressina reduz a hemorragia em pacientes com uremia e cirrose (DOOLEY & PAPADAKOS, 1999).

De acordo com OZIER & BELLAMY (2010), a desmopressina tem sido usada desde os anos 30, para prevenir e controlar hemorragias em pacientes com hemofilia A branda e com doença de von Willebrand tipo 1, submetidos a extrações dentárias e pequenos procedimentos cirúrgicos.

OLIVER et al. (2000), conduziram um estudo prospectivo randomizado envolvendo 60 pacientes, com até 40 anos de idade, com indicação de cirurgia cardíaca por alteração congênita. A desmopressina e placebo foram administrados. O requerimento de transfusão e a perda de sangue pós-operatório foram registrados. Ao final, concluíram que os esforços para reduzir a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgias cardíacas foram mais benéficos aos adultos que às crianças. Embora alguns pacientes de risco excessivo de hemorragias se beneficiarem da administração da desmopressina, a droga não reduziu a necessidade de transfusão em crianças e adultos que passaram por cirurgias cardíacas. Os dados sugerem que o uso rotineiro da desmopressina seja abandonado e que os esforços sejam redirecionados para o uso de hemofiltração, agentes antifibrinolíticos e terapias com plaquetas.

DOOLEY & PAPADAKOS (1999) referiram quatro estudos baseados na utilização da desmopressina, como fator de redução de hemorragia e/ou da necessidade de transfusão sanguínea. Em nenhum dos estudos relatados, foram evidentes e significativos tais efeitos. Assim, concluiu-se que o uso da desmopressina não é indicado para controle de hemorragias no período trans-operatório e que seu uso deveria limitar-se aos pacientes com doença de von Willebrand, hemofilia A e condições associadas a disfunções plaquetárias.

### **Ácido epsilon-aminocapróico**

O ácido epsilon-aminocapróico (ACEA) é uma lisina análoga que antecede o ácido tranexâmico. Exerce sua função pela união aos sítios de ligação da lisina prevenindo, assim, a fibrinólise. Pequena quantidade do ACEA é metabolizada sendo excretada, primariamente, pela urina. Possui curta meia vida e sua ação é de sete a 10 vezes menos potente que a do ácido tranexâmico (DOOLEY & PAPADAKOS, 1999).

O ACEA pode potencialmente alcançar a hemostasia quando a fibrinólise contribui para o sangramento. É indicada especificamente como um agente antifibrinolítico para hemorragias resultantes do sistema fibrinolítico e fibrinólise urinária (FRANCK & SLADEN, 1999).

DOOLEY & PAPADAKOS (1999) mencionam um estudo retrospectivo realizado onde 350 prontuários de pacientes submetidos a bypass da artéria coronária, que receberam o ACEA. Observou-se significativa redução (53%) dos pacientes que receberam bolsas de células vermelhas sanguíneas, do número de bolsas de células vermelhas por paciente (57%) e do número de pacientes que receberam transfusão de plaquetas.

O ACEA tem sido amplamente utilizado em cirurgias cardíacas desde os anos 60, logo após o reconhecimento da excessiva fibrinólise que contribuía para hemorragia após bypass cardiopulmonar. Numerosos estudos têm documentado uma redução variável na perda de sangue pós-operatória, de aproximadamente 200 mL, em média. O potencial para reduzir o requerimento de elementos sanguíneos é, entretanto, inconsistente. Alguns estudos indicam nenhum ou limitados benefícios (OZIER & BELLAMY, 2010).

## **Ácido tranexâmico**

O ácido tranexâmico (AT) é um aminoácido sintético que inibe a fibrinólise através do bloqueio reversível dos sítios de ligação da lisina às moléculas de plasminogênio (KUMAR et al., 2013). Isto impede a ligação da plasmina ao fibrinogênio e as estruturas da fibrina após a formação do coágulo. Em altas concentrações, o AT pode ser um inibidor direto não-competitivo de plasmina. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados de cinco a 15 minutos após a administração intravenosa (MACGILLIVRAY et al., 2010, VANEK & STRAKA, 2012).

O AT pode prover um benefício hemostático em hemorragias excessivas ou recorrentes devido à estabilização das estruturas de fibrina e prevenção da dissolução do coágulo, especialmente quando a formação da fibrina é defeituosa. Seu efeito na preservação da matriz de fibrina pode, ainda, intensificar a síntese de colágeno e aumentar a força elástica do tecido (FRANCK & SLADEN, 1999).

Acredita-se que a inibição da fibrinólise atue mais nos mecanismos primários, devido a seu efeito. Alguns autores sugerem que a atenuação da disfunção plaquetária plasmino-induzida constitua outro potencial mecanismo de ação. O uso do AT para redução da perda sanguínea trans e pós-operatória é descrito em vários estudos (DOOLEY & PAPADAKOS, 1999).

ZELLIN et al. (2004) relataram o uso regular do AT em pacientes que apresentam pequenos problemas de coagulação após cirurgias maxilofaciais. Além disso, o AT demonstrou reduzir a perda sanguínea, em pacientes saudáveis, após a remoção dos terceiros molares. Em seu estudo retrospectivo, concluíram que a perda de sangue durante intervenção cirúrgica ortognática foi reduzida, quando aliados anestesia hipotensiva e, concomitantemente, AT e desmopressina.

CHAUHAN & DAS (2004) conduziram um estudo que comparou a eficácia do ACEA e do AT na redução da perda sanguínea pós-operatória, assim como a necessidade de sangue e produtos sanguíneos, em crianças com doença congênita do coração. Conclui-se que o ACEA e o AT são igualmente efetivos na redução da perda sanguínea pós-operatória e da necessidade de sangue e produtos sanguíneos, quando comparados com o grupo controle.

FRANCK & SLADEN (1999) observaram hipotensão, causada pela injeção intravenosa rápida, como principal efeito colateral associado à administração do AT. Acreditam, também, que as principais preocupações devem ser em relação ao risco trans-operatório do aumento de tromboembolismo, trombose arterial, infarto do miocárdio e embolismo pulmonar. É descrito que o AT, em altas doses e em terapias muito prolongadas, pode levar à hemorragia subaracnóide.

## **HEMOSTÁTICOS TÓPICOS**

### **Colágeno**

De acordo com TORRE et al., (2007) e WHEAT & WOLF (2009), o colágeno hemostático é um derivado do colágeno dérmico ou do tendão de Aquiles de bovinos que, posteriormente, é purificado. Várias apresentações de colágeno hemostático estão disponíveis, incluindo pó, espuma e folhas.

O colágeno é capaz de proporcionar uma matriz estável para formação do coágulo e, além disso, possuem a característica adicional de aumentar a agregação plaquetária, degranulação e aumento dos fatores coagulogênicos para formação mais efetiva do coágulo (WHEAT & WOLF, 2009). De acordo com TORRE et al. (2007), a absorção do colágeno ocorre dentro de três meses.

Um estudo realizado por WAGNER et al. (1996), comparou agentes hemostáticos em um modelo *in vitro* e concluiu que os produtos a base de colágeno induzem ativação e agregação plaquetária mais rápidas e em mais completas, quando comparados com a gelatina e a celulose.

### **Celulose**

Os produtos a base de celulose contém celulose oxidada regenerada. Iniciam a formação do coágulo via ativação por contato, entretanto, o mecanismo não está completamente elucidado. Os produtos de celulose podem ser cortados no tamanho que melhor se adequa à ferida e quando em pequenos pedaços se moldam a diferentes formatos. São facilmente manipulados e não aderem aos instrumentos (SAMUDRALA, 2008). Além disso, são relativamente inertes, causam pequena reação tecidual local e possuem efeito bactericida (PLAISIER, 2001; WHEAT & WOLF, 2009).

Sugere-se que a celulose oxidada não seja tão facilmente absorvida quanto os outros produtos. Alguns relatos de caso referem presença da celulose em reintervenções. Essas diferenças na biodegradação podem depender da quantidade utilizada, do local de implante ou ainda fatores ambientais. Por isto, recomenda-se que a quantidade mínima de material seja utilizada e, se possível, que seja removida do local de implante após completa hemostasia (SAMUDRALA, 2008).

### **Gelatinas**

A gelatina desnaturada é um produto de origem animal que não possui atividade coagulogênica, mas promove uma barreira mecânica para a hemorragia, servindo como esqueleto onde as plaquetas podem aderir, simulando o mecanismo de coagulação próprio do organismo (PLAISIER, 2001; WHEAT & WOLF, 2009).

Geralmente, dois produtos de gelatina suína estão disponíveis: Gelfoam<sup>®</sup> (Pfizer, New York, New York, USA) e Surgifoam<sup>®</sup> (Johnson and Johnson, West Somerville, New Jersey, USA). Gelfoam<sup>®</sup> está disponível na forma de uma esponja comprimida, enquanto Surgifoam<sup>®</sup> apresenta-se tanto como esponja quanto como uma matriz fluida. Todos estes produtos podem ser usados secos, com solução salina ou em conjunto a trombina tópica. Quando aplicada seca, a esponja é capaz de absorver sangue até 45 vezes seu peso (WHEAT & WOLF, 2009).

Acredita-se que o mecanismo de ação seja primariamente de suporte e mecânico (WHEAT & WOLF, 2009), entretanto, um dos estudos originais conduzidos por JAKINS et al. (1946) sugeriu que o efeito hemostático pode ser causado pela liberação de tromboplastina das plaquetas, que adentram a matriz irregular.

As propriedades da gelatina permitem sua adequação a superfícies de geometrias irregulares (OZ et al., 2003; SABEL & STUMMER, 2004). Quando aplicada ao local da hemorragia, a gelatina adquire conformação da ferida e expande, promovendo tamponamento efetivo da lesão. A gelatina expandida reduz o fluxo sanguíneo local e proporciona uma matriz estável, onde o coágulo pode se formar (OZ et al., 2003). O coágulo se inicia via ativação por contato (OZ et al., 2003; GABAY, 2004).

Após aplicação, a esponja de gelatina é absorvida dentro de quatro a seis semanas (WHEAT & WOLF, 2009).

## **SELANTES TÓPICOS**

### **Selantes de fibrina**

A mistura de fatores de coagulação tem sido usada em procedimentos cirúrgicos por quase um século. Bergel, em 1909, já usava emulsão de fibrina para

promover cicatrização de feridas. A trombina purificada tornou-se disponível em 1938 e foi, pela primeira vez, combinada ao fibrinogênio em 1994, para aumentar a adesão de enxertos de pele em soldados queimados. Apesar do selante de fibrina comercial ter sido amplamente utilizado na Europa desde os anos 70, a suspeita de uma possível transmissão viral limitou seu uso nos Estados Unidos (EVANS & MOREY, 2006). Tal suspeita se deve ao fato de que os selantes de fibrina comerciais são constituídos por plasma e trombina humanos, assim, existe potencial para transmissão de vírus. Muitas intervenções reduzem esse risco, incluindo ultrafiltração, tratamentos por calor e detergentes de purificação (SPOTNITZ, 2007; WHEAT & WOLF, 2009).

Os selantes de fibrina servem tanto como tampão hemostático quanto como matriz, para aumentar a cicatrização de feridas. Existem dois tipos de selantes de trombina disponíveis no mercado: a trombina purificada, que promove a conversão do fibrinogênio do próprio paciente em fibrina e uma combinação altamente purificada de uma mistura de fibrinogênio humano + fator XIII e solução de trombina humana (PICK et al., 2011). A trombina bovina já se encontra disponível no mercado e a trombina humana pode ser encontrada em fontes comerciais ou mesmo em bancos de sangue locais (RYOU & THOMPSON, 2006).

O fibrinogênio e a trombina constituem as principais proteínas de coagulação plasmática que compõem o selante de fibrina (ALBALA, 2003; WHEAT & WOLF, 2009). São depositados simultaneamente no sítio de lesão, por meio de uma seringa dupla. Esses componentes, mediante a presença de íons de cálcio divalentes, iniciam a formação do coágulo em poucos segundos. Os coágulos são reabsorvidos em uma a duas semanas. As propriedades do selante e do coágulo podem ser afetadas por variações na concentração de fibrinogênio e trombina. A força mecânica do coágulo de fibrina é influenciada pela proporção de fibrinogênio, fator XIII e proteínas de adesão no selante (ALBALA, 2003). Altas concentrações de fibrinogênio tendem a produzir coágulos mais fortes, enquanto que altas concentrações de trombina tendem a formar coágulos mais rapidamente, aumentando a adesão do coágulo (ALBALA, 2003; HONG & LOUGHLIN, 2006).

WHEAT & WOLF (2009) descreveram que todos os selantes de fibrina são contra-indicados para o uso intravascular, pois a combinação do fibrinogênio e trombina pode induzir à trombose sistêmica. Os autores relataram ainda, que os selantes funcionam melhor quando aplicados a superfícies cirúrgicas secas, ou com baixa ou nenhuma presença de sangue.

Os selantes de fibrina são usados em um crescente número de procedimentos cirúrgicos, particularmente aqueles com grande risco de hemorragia pós-operatória. Em muitos casos, oferecem um reforço adjuvante às técnicas convencionais de hemostasia como sutura e grampeamento. Para tecidos difíceis de serem alcançados, cauterizados ou muito delicados para serem suturados, os selantes constituem fonte útil de hemostasia (MARTINOWITZ & SALTZ, 1996).

SPOTNITZ (2007) observou que as indicações para o uso de selante de fibrina incluem hemostasia em cirurgias cardíacas, trauma esplênico, cirurgias hepáticas, anastomoses entéricas e renais. FORTELYNY et al. (2011) empregaram selante de fibrina em herniorrafias laparoscópicas e abertas e WONG et al. (2011) utilizaram o mesmo material em hernioplastias inguinais.

ALBALA (2003) descreveu a utilização de selante de fibrina em cirurgias cardiovasculares, gastrointestinais, pneumotorácicas, neurocirurgias, cirurgias do trato urogenital e cirurgias reconstrutivas. Ressaltou que a ampla utilização de selantes de fibrina comercial irá, sem dúvida, fazer de seu uso uma nova alternativa nos campos da cirurgia.

Em relação ao custo, GONZÁLES & FELIP (2009) afirmaram que apesar da fibrina ser um recurso bastante caro, é amplamente utilizado como modalidade terapêutica.

De acordo com MANKAD & CODISPOT (2001), os selantes de fibrina podem reduzir as complicações pós-operatórias por promoverem hemostasia e evitarem a perda sanguínea, reduzindo, assim a necessidade de transfusões sanguíneas, que potencialmente podem aumentar o risco de infecções virais. Por auxiliarem na cicatrização das feridas, os selantes de fibrina reduzem a necessidade de procedimentos repetidos, que podem envolver hospitalização prolongada e terapia intensiva reduzindo, assim, os custos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na prática cirúrgica veterinária a maioria das formas de hemostasia mecânica é aplicada, incluindo suturas, ligadura de vasos e compressão, seja manual direta, com gazes ou compressas. As abraçadeiras de náilon também têm sido amplamente utilizadas e estudos ainda são conduzidos para provar sua segurança e eficácia.

Indubitavelmente, dentre as técnicas térmicas, a eletrocoagulação monopolar é reconhecida como a forma mais difundida entre os médicos veterinários. É um recurso pouco oneroso e acessível, quando comparado às formas químicas de hemostasia.

O uso da desmopressina e do ácido épsilon-aminocapróico devem ser melhor considerados, visto que, os resultados dos trabalhos já realizados se mantêm, ainda, inconsistentes.

O ácido tranexâmico é o recurso hemostático farmacológico mais difundido na prática cirúrgica de pequenos animais. Vários estudos, em seres humanos, comprovam sua eficácia, além do baixo índice de efeitos adversos. Contudo, pesquisas mais aprofundadas no âmbito veterinário deveriam ser conduzidas, visto que, sempre há diferenças fisiológicas entre espécies.

Os agentes hemostáticos tópicos e selantes constituem, obviamente, uma grande evolução da ciência frente a hemorragias difusas de órgãos e tecidos. Entretanto, trata-se, ainda, de um recurso bastante oneroso e, infelizmente, muitas vezes, indisponível em nosso país. Espera-se que, em breve, o acesso a tais materiais torne-se uma realidade na rotina dos cirurgiões veterinários.

### REFERÊNCIAS

ALBALA, D. M. Fibrin sealants in clinical practice. **Cardiovascular surgery**, v. 11, p. 5-11, 2003.

ALLFORD, S. L.; MACHIN, S. J. **Hemostasis. Surgery**, v.22, n. 8, p. 200a-200d, 2004.

BALDWIN, C. J.; COWELL, R. L.; KOSTOLICH et al. Hemostasia: fisiologia e tratamento dos distúrbios hemorrágicos em paciente cirúrgicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2. ed, São Paulo: Manole, 1998. Cap. 3, p. 36-65.

CARLSON, K. S.; DESANCHO, M. T. Hematological issues in critical patients with cancer III. **Critical Care Clinics**, v. 26, p. 107-132, 2010.

CHAUHAN, S.; DAS, S. N. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, Philadelphia, v. 18, n.2, p. 141-143, 2004.

CHEVILLE, N. F. Hemostasia e trombose. In: CHEVILLE, N. F. **Introdução à patologia Veterinária**. 3 ed, Barueri, São Paulo: Manole, 2009, Cap. 6, p. 146-151.

DOOLEY, J.; PAPADAKOS, P. J. Surgical field hemostasis. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 17, n.4, p. 881-894, 1999.

EVANS, L. A.; MOREY, A. F. Hemostatic agents and tissue glues in urologic injuries and wound healing. **Urologic clinics of north america**, v. 33, p. 1-12, 2006.

FORTELNY, R. H.; PETTER-PUCHNER, A. H.; FERGUSON et al. A comparative biomechanical evaluation of hernia mesh fixation by fibrin sealant. **Journal of Surgical Research**, v. 171, p. 576–581, 2011.

FRANCHI, M. F.; GHEZZI, BEBEDETTI-PANICI, MELPIGNANO et al. A multicentre collaborative study on the use of cold scalpel and electrocautery for midline abdominal incision. **American Journal of Surgery**, v. 181, p. 128-132, 2001.

FRANCK, M.; SLADEN, R. N. Drugs to prevent and regulate anticoagulation. **Anesthesiology Clinics of North America**, v. 17, n. 4, p. 799-811, 1999.

FOSSUM, T. W. Biomaterials, suturing, and hemostasis. In: FOSSUM, T. W. **Small animal surgery**. 3. ed, St. Louis: Mosby Elsevier, 2007, Cap. 9, p. 57-78.

FUKUDA, Y.; AMUZI, H.; MARUMO et al. Cell death and proliferation in nd-yag laser, electrocautery, and scalpel on mice skin. **Journal of dermatological science**, v. 28, p. 106-118, 2002.

GABAY, M. Absorbable hemostatic agents. **American journal of health-system pharmacy**, v. 63, n. 13, p. 1244-1253, 2004.

GONZÁLEZ, H. D.; FELIP, J. F. Hemostáticos tópicos en cirugía: entre la ciencia y el marketing. **Cirugía Española**, v. 85, p. 23-28, 2009.

HERMO, G. A.; TORRES, P. V.; Rippol et al. Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: A pilot study. **The Veterinary Journal**, v. 178, p. 103-108, 2008.

HORCH, H. H, DEPPE, H. New aspects of lasers in oral and craniomaxillofacial surgery. **Medical laser application**, v. 20, p. 7-11, 2005.

HONG, Y, M, LOUGHLIN, K. R. The use of hemostatic agents in urology. **The Journal of Urology**, v. 176, p. 2367-2374, 2006.

ISKANDER, G. P.; EY Cheng. Fundamentals of normal hemostasis. **Anesthesiology clinics of north america** , v. 17, n. 4, p. 715-731, 1999.

JAKINS H. P.; SENZ, A. Z.; OWEN, H. Present status of gelatin sponge for control of hemorrhage. **Journal of the American Medical Association**, v.132, p. 124-132, 1946.

KRIZ, N.; RINDER, C. S.; RINDER, H. M. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory tests. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 29, p. 159-174, 2009.

KUMAR, S.; RANDHAWA, M. S.; GANESAMONI, R et al. Tranexamic acid reduces blood loss in percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized controlled study. **The journal of urology**, v. 189, p. 1-5, 2013.

MACGILLIVRAY, R. G.; TARABICHI, S. B.; HAWARY et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study. **The journal of arthroplasty**, v.0, n. 0, p.1-5, 2010.

MANKAD, P, S.; CODISPOTI, M. The role of fibrine sealants in hemostasis. **American Journal of Surgery**, v. 182, p. 21-28, 2001.

MARTINOWITZ, U.; SALTZ, R. Fibrine sealant. **Current Opinion in Hematology**, v.72, p.663-667, 1996.

MIRANDA, A. F.; SILVA, L. A. F et al. Abraçadeiras de náilon: resistência à tração em testes físicos e seu emprego como cerclagem no fêmur de cães. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.7, n.3, p, 299-307, jul/set. 2006.

MITSUKAUA N, H. K.; SATO.;HOSAKA, Y. Hemostasis by means of cauyetry knife equipped with an air spray for burns over large areas. **Burns**, v. 32, p. 695-697, 2006.

MORAN,T. A.; VIELE, C. S. Normal clotting. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 21, n. 4, p. 1-11, 2005.

MOSIER, D. A. Vascular disorders and thrombosis. In: MACGRAVIN, Z. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4. ed, St. Louis: Mosby Elsevier, 2007, Cap. 2, p. 74-82.

OLIVER, W. C.; SANTRACH, P. J.; DANIELSON, G. K et al. Desmopressin does not reduce bleeding and transfusion requirements in congenital heart operations. **Journal of Thoracic Surgery**, v.70, p. 1923-1930, 2000.

OZ, M. C.; RONDINONE, J. F.; SHARGILL, N. S. FloSeal matrix: new generation topical hemostatic sealant. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 18, n, 6, p. 486-493, 2003.

OZIER, Y.; BELLAMY, L. Pharmacological agents: antifibrinolytics and desmopressin. Best Practice & Research. **Clinical Anesthesiology**, v. 24, p.107-110, 2010.

PAIVA, V. C.; RAHAL, S.; KOZU, F. O. Ovarioisterectomia laparoscópica em gata. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VIDEOCIRURGIA VETERINÁRIA, 1., 2004, Porto Alegre. **Anais...** Porto Alegre: CBVV, 2004. p.40. (Resumo).

PARSONS, S.P.; CORDES, S. R.; COMER, B. Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v.134, p. 106-113, 2006.

PLAISIER, B. R. Surgical perspectives to control bleeding in trauma. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 20, n. 1, p. 11-17, 2001.

PICK, D. L.; KOLLA, S. B.; MUCKSAVAGE, P et al. Sprayed fibrin sealant as the sole hemostatic agent for porcine laparoscopic partial nephrectomy. **Journal of Urology**, v. 185, p. 291-297, 2011.

RYOU, M.; THOMPSON, C. C. Tissue adhesives: a review. **Techniques in Gastrointestinal Endoscopy**, v. 8, p. 33-37, 2006.

SABEL, M.; STUMMER, W. The use of local agents: Surgicel and Surgifoam. **European Spine Journal**, v. 13, sup. 1, p. 97-101, 2004.

SAMUDRALLA, S. Topic hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. **Association of Operating Room Nurses Journal**, v. 88, n.3, September, p.2-11, 2008.

SAVILLE, M.; BROWN, V. Clinical aspects of coagulation. **Anesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 8, n. 6, p. 234-238, 2007.

SCHMIDT, T. L.; DAVIS, W. M. Intraoperative use of nylon bands in fracture fixation. **Clinical Orthopaedics**, v. 154, n. 341, p. 341-343, 1978.

SCHRIJVER, E. J. M.; DEENIK, W.; CHON, H et al. An unusual case of abdominal arterial thrombosis in a young woman using desmopressin. **Clinical Biochemistry**, v. 45, p. 165–167, 2012.

SILVA, L. A. F.; ARAÚJO, G. R. S.; MIRANDA, A. H. Ovariohisterectomia em cadelas: uso da abraçadeira de náilon da hemostasia preventiva. **Ciência Animal Brasileira**, v. 5, suplemento, p. 100-102, 2004.

SILVA, L. A. F.; FRANÇA, R. O.; VIEIRA, D.; SOUSA, V. R.; FRANCO, L. G.; MOURA, M. I.; SILVA, M. A. M.; TRINDADE, B. R.; COSTA, G. L.; BERNARDES, K. M. **Emprego da abraçadeira de náilon na orquiectomia em equinos**. Porto Alegre, v. 34, p. 261-266, 2006.

SILVA, L. A. F.; COSTA, A. C.; SOARES, L. K.; BORGES, N. C.; FERREIRA, J. L.; CARDOSO, L. L. Orquiectomia em bovinos empregando abraçadeiras de náilon na hemostasia preventiva: efeito da estação do ano, método e contenção cirúrgica. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 1, p.261-270, jan./mar, 2009.

SOLIMAN, D. E.; BROADMAN, L. M. Coagulation defects. **Anesthesiology Clinics**, v. 24, p. 549-578, 2006.

SORBELLO, A. A.; GIUDUGLI, J. N.; ANDRETTO, R. Nova alternativa para ligaduras em cirurgias videoendoscópicas ou convencionais, com emprego de fitas de nylon em estudo experimental. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 19, n. 1, p. 24-26, 1999

SPOTNITZ, W. D. Active and mechanical hemostatic agents. **Surgery**, v. 142, p. 34-38, 2007.

TORRE, R. A.; BACHMAN, S. L.; WHEELER, A. A et al. Hemostasis and hemostatic agents in minimally invasive surgery. **Surgery**, v. 142, p. 39-45, 2007.

VANEK, T.; STRAKA, Z. Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery: A review and meta-analysis of four randomized controlled trials. **Cor et Vasa**, p. 1-6, 2012.

WAGNER, W. R.; PACHENCE, J. M.; RISTISH, J et al. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. **Journal of Surgical Research**, v. 66, p. 100-108, 1996.

WHEAT, J. C.; WOLF, J. S. Advances in bioadhesives, tissue sealants, and hemostatic agents. **Urologic Clinics of North America**, v. 36, p. 265-275, 2009.

WONG, J. U.; LEUNG, T. H.; HUANG, C. C et al. Comparing chronic pain between fibrin sealant and suture fixation for bilayer polypropylene mesh inguinal hernioplasty: a randomized clinical Trial. **The American Journal of Surgery**, v. 202, p. 34-38, 2011.

ZELLIN, G.; RASMUSSEN, L.; PALSSON, J et al. Evaluation of hemorrhage depressors on blood loss during orthognatic surgery: A retrospective study. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 62, p.662-666, 2004.