

# DISTÚRBIOS DE HEMOSTASIA EM CÃES COM NEOPLASIA DO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNICESUMAR: DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DE EXAMES LABORATORIAIS

Viviane Sayuri Mizutani Sagawa<sup>1</sup>, Arícia Gomes Sprada<sup>2</sup>, André Ribeiro da Costa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Medicina Veterinária, Campus Maringá/Paraná, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UNICESUMAR. vivisms@hotmail.com

<sup>2</sup>Orientadora, Doutora, Departamento de Medicina Veterinária, UNICESUMAR. aricia.sprada@unicesumar.edu.br

<sup>3</sup>Coorientador, Doutor, Departamento de Agronomia e Medicina Veterinária, UNICESUMAR. andre.costa@unicesumar.edu.br

## RESUMO

Na rotina médica veterinária observa-se frequentemente alterações de coagulação em cães com neoplasias, que podem cursar com trombocitopenia, trombocitose ou alterações plaquetárias e na cascata de coagulação. Neoplasias podem acarretar alterações hemostáticas, sejam por fatores envolvidos no crescimento e disseminação tumoral ou, pela presença de síndromes paraneoplásicas, com potencial para coagulações intravasculares disseminadas (CID) ou hemorragias. Portanto, exames laboratoriais, principalmente testes de coagulação, são necessários para avaliação da hemostasia. Contudo, esses testes raramente são requeridos. O presente projeto pretende estabelecer na rotina clínica do médico veterinário exames e avaliações da capacidade de coagulação de pacientes oncológicos, prevenindo piora no quadro clínico e prescrevendo assim um tratamento que melhore o prognóstico. O estudo objetiva analisar o estado de coagulação de cães com câncer, em diferentes estágios, do hospital veterinário da Unicesumar. Serão incluídos como grupo controle, cães hígidos. Serão excluídos animais que, após exames PCR para hemaparasitose: erliquiose canina, babesiose e anaplasmose, testarem positivo. Serão realizados hemogramas com contagem de plaquetas, bioquímico incluindo albumina, ALT, FA e creatinina, TP e TTPA; além de informações da anamnese e do exame clínico. Após, serão feitas associações das alterações de coagulação entre pacientes hígidos e com câncer, bem como relação entre tipo histológico e coagulopatias. Serão selecionados por amostragem aleatória 24 cães: 12 para grupo controle e 12 para estudo, possibilitando correlacionar tipo de neoplasia e estadiamento da doença, dentre os que apresentarem coagulopatias através da correlação de Pearson. Espera-se que o grupo com câncer apresente alterações de coagulação quando comparado ao grupo controle.

**PALAVRAS-CHAVE:** Coagulopatia; Câncer; Testes de Coagulação.

## 1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios da hemostasia ocorrem quando há alterações patológicas congênitas ou adquiridas, que podem levar o indivíduo a apresentar quadros de hemorragias ou trombose (DALMOLIN et al., 2015). Na rotina médica veterinária, com frequência, observa-se alterações de coagulação em pacientes com neoplasia (DA SILVA et al., 2014). Comuns em animais de pequeno porte, principalmente na espécie canina, são verificadas com maior constância em cães com: mastocitoma, carcinoma inflamatório, hemangiossarcomas, carcinoma mamários e neoplasias hematopoiéticas, como linfomas, leucemias e o mieloma múltiplo (VITAL et al., 2014; PINAREL, 2015). Normalmente, essas neoplasias apresentam alterações hemostáticas por estarem associadas diretamente com o crescimento tumoral ou a síndromes paraneoplásicas (CHILDRESS, 2012). Assim, essas alterações podem estar relacionadas com o aumento de plaquetas, pois o crescimento tumoral pode corresponder ao desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade, o que indica que pacientes oncológicos apresentam continuamente a formação e remoção de fibrina em diferentes níveis. A fibrina e outros elementos desempenham função na trombogênese, na adesão e propagação de trombos, e no desenvolvimento de metástase tumorais (VITAL, et al. 2014). O estado de hipocoagulabilidade também pode ser observado, causado por uma redução na quantidade e modificação na função das plaquetas, diminuição nas concentrações ou alteração funcionais das proteínas plasmáticas da coagulação, produção tumoral de substâncias anticoagulantes (mastocitomas podem liberar heparina) e aumento

da viscosidade do plasma (linfomas e leucemias podem produzir imunoglobulinas excessivamente) (PINAREL, 2015).

As coagulopatias são comuns em pacientes oncológicos e geralmente estão associadas a tumores que causam trombocitopenia, trombocitose, alterações na função plaquetária e coagulação intravascular disseminada (CID) (North e Banks, 2009; Bergman, 2013 *apud* FERREIRA et. al., 2018). Segundo Pinarel (2015), a redução na produção, o aumento na utilização e no consumo de plaquetas, e o aumento no sequestro e destruição plaquetárias são mecanismo causadores da trombocitopenia. Embora, a trombocitose (aumento de plaquetas no sangue que podem estar associados a sinais clínicos de sangramento ou trombose) seja considerada rara na medicina veterinária, ela é frequentemente observada em humanos, demonstrando que pode estar ocorrendo uma subnotificação da verdadeira incidência de trombocitose em animais com neoplasia (CHILDRESS, 2012). Ainda de acordo com Childress (2012), a CID, dependendo da evolução da doença, pode estar associada tanto ao estado de hipercoagulabilidade quanto o de hipocoagulabilidade, possibilitando tendência à trombose e incidência de diátese hemorrágica, sendo secundária, por exemplo, a carcinomas e leucemias agudas. Em pacientes com neoplasia avançada ou com presença de metástase, a CID crônica é uma manifestação frequente de hipercoagulabilidade (THOMASON et al., 2005 *apud* VITAL et. al, 2014). Os sinais clínicos de CID são sangramento espontâneo, petéquias e equimoses. O diagnóstico acontece quando o indivíduo apresenta anemia, trombocitopenia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento dos produtos de degradação de fibrina e hipofibrinogenemia (FERREIRA et al, 2108).

Para estabelecer o diagnóstico de CID, além da contagem de plaquetas, é necessário determinar os valores de TP e TTPA, dentre outros exames. Além disso, observa-se que alterações hemostáticas podem não se manifestar clinicamente, justificando a necessidade da realização de testes de coagulação antes do distúrbio tromboembólico ou hemorragia se desenvolverem (VITAL et al, 2014; DALMOLIN, 2015). Com isso, além do diagnóstico baseado em exames citológicos e histopatológicos, outros exames laboratoriais, como o bioquímico, o hemograma e os de tempo de coagulação, são recomendados para a avaliação da hemostasia. A coleta de sangue para hemograma com contagem de plaquetas tem papel fundamental na fase inicial do mecanismo de coagulação (LOPES et al., 2005). A hemostasia secundária pode ser avaliada mediante obtenção do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP), em associação com a anamnese e o exame clínico do paciente (DALMOLIN, 2015; DUDA, 2017). Portanto, este trabalho tem por objetivo analisar o estado de coagulação em cães com câncer do hospital veterinário da Unicesumar, através da realização de hemograma, bioquímico, TP e TTPA, associando os resultados com exames clínicos destes cães e de outros pacientes hípidos submetidos a cirurgia eletiva. Ao final, serão comparados os resultados de ambos os grupos estatisticamente para verificar a predisposição do grupo com câncer, correlacionando assim o tipo de neoplasia e o estadiamento da doença dentre os cães que apresentarem coagulopatias.

Apesar da importância do diagnóstico das alterações hemostáticas em animais com neoplasias, os testes de coagulação dificilmente são solicitados. Com isso, justifica-se a necessidade de estabelecer na rotina clínica do médico veterinário exames e avaliação da capacidade de coagulação de pacientes com câncer, prevenindo uma piora no quadro clínico e obtendo recursos para a prescrição de um tratamento mais eficiente, melhorando assim o prognóstico.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi submetido para análise e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Unicesumar. Os proprietários de pacientes que se encaixarem nos fatores de inclusão preencherão um termo de consentimento livre e esclarecido. A população do estudo será de cães, sem restrição de raça, sexo ou gênero, que apresentem neoplasia em diferentes formas e estágios. O tipo de tumor e seu grau de malignidade será confirmado através do exame histopatológico. Também serão inclusos, como grupo controle, cães hígidos, isto é, sem histórico de doenças recentes e que possuam exame clínico e laboratoriais sem alterações, que serão submetidos à cirurgia eletiva de castração. Serão excluídos do estudo animais que, após exames PCR para hemoparasitoses, testarem positivo, a fim de descartar quaisquer influências dessas doenças nos resultados de coagulopatias.

Este estudo prospectivo será realizado no hospital veterinário da Unicesumar, no Campus Maringá/Paraná.

A coleta de sangue será realizada por um médico veterinário através da veia jugular, cefálica ou safena lateral, a depender do porte e temperamento do paciente, utilizando três tubos: tubo com edta, tubo com ativador de coágulo e tubo contendo citrato de sódio. Serão realizados hemogramas com contagem de plaquetas, bioquímico incluindo albumina, ALT, FA e creatinina, TP e TTPA, além de painel para PCR de hemoparasitoses, incluindo erliquiose canina, babesiose e anaplasmose. Também irão ser coletados, para ambos os grupos, dados da anamnese e exame clínico, como estado de hidratação, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, e históricos de sangramentos espontâneos e de ectoparasitas. Especificamente para o grupo com câncer, haverá investigação para evolução da neoplasia, localização, tamanho, alterações em linfonodos e presença de metástases em radiografia torácica ou ultrassom abdominal, bem como tipo histológico e grau de malignidade definidos através de exame histopatológico.

Após obtenção dos dados, será feita associação das alterações de coagulação entre pacientes hígidos e pacientes com câncer, bem como relação entre tipo histológico e alterações de coagulação. Da população de cães do hospital veterinário, serão selecionados por amostragem aleatória 24 cães, os quais serão divididos em 12 para o grupo controle e do 12 para o grupo de estudo. A determinação do número de animais participantes do experimento está associada com a metodologia de tamanho de amostra, a qual depende da estimativa de médias, sendo a metodologia aplicada para populações que seguem distribuição normal e que são finitas. Com os dados obtidos será possível identificar alteração de hemostasia em ambos os grupos e realizar a correlação entre o tipo de neoplasia e o estadiamento da doença dentre os cães que apresentarem coagulopatias, através da correlação de Pearson. Além disso, com a obtenção dos dados também será realizada uma análise descritiva referente às medidas de posição e dispersão. Em todas as análises serão utilizados os softwares Microsoft Excel e Sisvar.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Espera-se que o grupo de pacientes com câncer apresentem alterações de coagulação quando comparados com os animais do grupo controle, assim como haja maior alteração de coagulação em animais com mastocitoma, carcinoma inflamatório, hemangiossarcomas, carcinoma mamários e neoplasias hematopoiéticas, como linfomas, leucemias e o mieloma múltiplo, em estadiamento tumoral avançado ou em metástase.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que, apesar da importância do diagnóstico dos distúrbios hemostáticos em animais com neoplasias, os testes de coagulação raramente são requeridos. Com isso, justifica-se a necessidade de estabelecer na rotina clínica do médico veterinário exames e avaliação da capacidade de coagulação de pacientes com câncer, para prevenir piora no quadro clínico e prescrever um tratamento mais eficiente, melhorando assim o prognóstico.

#### REFERÊNCIAS

- CHILDRESS, M.O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient, **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.42, n.1, p.123–155, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22285162/> Acesso em: 10 abr. 2021.
- DA SILVA, A. H. C; DA SILVA, D. M; RIBAS, C. R; DITTRICH, R. L; DORNBUSCH, P. T; GUÉRIOS, S. D. **Alterações no Hemograma de Cadelas com Neoplasia Mamária**. Cienc. anim. bras., Goiânia, v.15, n.1, p. 87-92, jan./mar. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cab/v15n1/11.pdf> Acesso em: 01 abr. 2021.
- DALMOLIN, M. L, LASTA, C. S; LACERDA, L. A, ARAÚJO, E. R; COUTINHO, M. L; VAZ JUNIOR, I. S. **Valores de Referência para tempos de coagulação em uma população de cães de Porto Alegre, RS, Brasil**. Acta Scientiae Veterinariae, 43: 1308, 2015.
- DUDA, N. C. B; VALLE, S. F; MATHEUS, J. P; ANGELI, N. C; VIEIRA, L. C; OLIVEIRA, L. O; SONNE, L; GONZÁLES, F. H. D. **Anormalidade hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de origem paraneoplásica em fêmeas caninas com neoplasia mamária**. Pesq. Vet. Bras. Vol.37 n. 05. maio. Rio de Janeiro, 2017.
- FERREIRA, M. G. P. A; PASCOLI, A. L; RODIGHIERI, S. M; REIS FILHO, N. P; PAZZINI, J. M. MV, HUPPES, R. R; SILVA, A. R. S; NARD, A. B. **Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos: parte 2**. investigação, 17(1): 35-42, 2018. Disponível em: <http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/2103> Acesso em: 10 abr. 2021.
- FRANCO, R. F. **Fisiologia da Coagulação, Anticoagulação e Fibrinólise**. Medicina, Ribeirão Preto, 34:229-237, jul/dez. 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/3998/4689> Acesso em: 10 abr. 2021.
- LOPES, S. T. dos A; EMANUELLI, M. P; SCHMIDT, C; RAISER, A. G; MAZZANTI, A; ALVES, A. S. **Valores de Referência do Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) em Cães**. Ciência Rural, Santa Maria, v35, n.2, p.381-384, mar-abr, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cr/v35n2/a21v35n2.pdf> Acesso em: 03 abr. 2021
- PINAREL, A. G. **Alterações no Fenômeno da Coagulação na Vigência do Mastocitoma Cutâneo em Cães**. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Jaboticabal, 2015.
- VITAL, A. F; SOBREIRA, M.F.R.; CALAZANS, S. G. **Distúrbios hemostáticos em cães com neoplasia: revisão de literatura**. Medicina Veterinária, Recife, v.8, n.1, p.12-19,

2014. Disponível em:

<http://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/579> Acesso em: 31 mar. 2021.