



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

Viviane Sayuri Mizutani Sagawa¹, Arícia Gomes Sprada², André Ribeiro da Costa³

¹Acadêmica do curso de Medicina Veterinária, Campus Maringá/Paraná, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Bolsista PIBIC12/ICETI-UniCesumar. vivisms@hotmail.com

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

³Coorientador, 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 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 coagulação intravascular disseminada (CID) ou hemorragias. Portanto, exames laboratoriais, principalmente testes de coagulação, são necessários para avaliação da hemostasia. O objetivo deste trabalho foi avaliar o estado de coagulação de cães com câncer oriundos do atendimento clínico do hospital veterinário da Unicesumar. As avaliações foram realizadas através de hemograma, contagem de plaquetas, bioquímico, TP e TTPA. Os resultados laboratoriais foram associados aos achados de exame físico e laudo histopatológico da neoplasia. Foram selecionados 24 cães: 12 hígidos para grupo controle e 12 com neoplasias para o de estudo; excluindo-se pacientes que testaram positivo para erliquiose canina ou anaplasiose. As neoplasias encontradas através de exame histopatológico foram: carcinoma e carcinosarcoma mamários, linfoma, hemangiossarcoma, mastocitoma e carcinoma hepatocelular. No grupo controle, todos os indivíduos apresentaram resultados dentro dos valores de referência nos exames laboratoriais. No grupo de estudo, 2 cães demonstraram TTPA com tempo prolongado; em relação à hemostasia primária, 4 cães foram identificados com trombocitose e 2 com trombocitopenia. Conclui-se que o grupo de estudo apresentou alterações de coagulação quando comparado ao grupo controle, e que as solicitações dos testes de coagulação e contagem de plaquetas são exames fundamentais para cães com câncer, principalmente hemangiossarcoma e neoplasias hepáticas.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Coagulopatia; 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 domésticos, principalmente na espécie canina, as neoplasias verificadas com maior constância em cães são: mastocitomas, carcinomas inflamatórios, hemangiossarcomas, carcinomas 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 (VITAL, *et al.*, 2014). O estado de hipocoagulabilidade, também observado, é causado por uma redução na quantidade e modificação na função das plaquetas, diminuição nas concentrações ou alterações 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 normalmente estão associadas a tumores que causam trombocitopenia, trombocitose, alterações na função plaquetária e coagulação intravascular disseminada (CID) (BERGMAN, 2013 *apud* FERREIRA *et al.*, 2018). Segundo Pinarel (2015), os mecanismos causadores de trombocitopenia incluem redução na produção, aumento na utilização e consumo de plaquetas, sequestro e destruição plaquetárias. Embora a trombocitose, isto é, aumento de plaquetas no sangue, seja considerada rara na medicina veterinária, ela é frequentemente observada em humanos, demonstrando que pode estar ocorrendo uma subnotificação da verdadeira incidência 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 (VITAL *et al.*, 2014); sinais clínicos da CID são sangramento espontâneo, petéquias e equimoses (FERREIRA *et al.*, 2018).

Para estabelecer o diagnóstico de CID, além da contagem de plaquetas, é necessário determinar os valores de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (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 da hemorragia (VITAL *et al.*, 2014; DALMOLIN, 2015). Com isso, além do diagnóstico baseado em exames citológicos e histopatológicos, outros exames laboratoriais, como hemograma e de tempo de coagulação, são recomendados para a avaliação da hemostasia. A análise do hemograma com contagem de plaquetas é fundamental na fase primária da coagulação (LOPES *et al.*, 2005); já a hemostasia secundária pode ser avaliada mediante obtenção do TP e TTPA, em associação com a anamnese e o exame clínico do paciente (DALMOLIN, 2015; DUDA, 2017).

Portanto, este trabalho teve por objetivo analisar o estado de coagulação de cães com câncer do hospital veterinário da Unicesumar, através da realização de hemograma com contagem de plaquetas, bioquímico, TP e TTPA, associando os resultados com exames clínicos destes cães e de outros pacientes hípidos submetidos a cirurgia eletiva.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo prospectivo foi realizado no hospital veterinário da Unicesumar, no Campus Maringá/Paraná, com aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Unicesumar. Os proprietários dos pacientes selecionados preencheram um termo de consentimento livre e esclarecido. A população do estudo foi de cães, sem restrição de raça, sexo ou gênero, que tiveram neoplasias em diferentes formas e estágios. Para o grupo controle, foram incluídos cães hípidos, isto é, sem histórico de doenças recentes e com exames clínicos e laboratoriais sem alterações, que foram submetidos à cirurgia eletiva de castração. Foram excluídos do estudo animais que, após feito o teste SNAP 4Dx Plus da Idexx para hemoparasitoses (erliquiose canina, anaplasmose, doença de Lyme e dirofilariose), obtiveram resultado positivo, a fim de descartar quaisquer influências dessas doenças com alterações de coagulopatias.

A coleta de sangue foi realizada por um médico veterinário através das veias jugular, cefálica ou safena lateral, a depender do porte e temperamento do paciente, utilizando três tubos contendo



respectivamente: EDTA, ativador de coágulo e citrato de sódio. Foram realizados os seguintes exames: hemogramas com contagem de plaquetas; bioquímico incluindo albumina, ALT, FA e creatinina; TP e TTPA (método manual em banho maria digital e calibrado em temperatura de 37 °C, os reagentes e a amostra são incubados e pré-aquecidos por 5 minutos antes da realização dos testes); além do teste SNAP 4Dx Plus da Idexx para hemoparasitoses. Também foram coletados 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. Para o grupo de estudo com câncer, foi realizada a investigação da 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.

Dessa forma, foi feita associação das alterações de coagulação entre pacientes hígidos e pacientes com câncer, bem como relação entre tipo histopatológico e alterações de coagulação. Da população de cães do hospital veterinário, foram selecionados 24 cães, sendo 12 para o grupo controle e 12 para o de estudo. A determinação do número de animais participantes está associada com o tamanho de amostra, com a estimativa de médias, sendo a metodologia aplicada para populações que seguem distribuição normal e que são finitas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram avaliados 27 cães do hospital veterinário, destes 3 foram excluídos por testarem positivo no teste SNAP 4Dx Plus da Idexx, sendo 2 para erliquiose canina e 1 para anaplasmosose. Da população de 24 cães selecionados, 12 cães são do grupo controle, destes 11 fêmeas e 1 macho, com idade variando de 1 a 6 anos, média de 2,5 anos. No grupo de estudo, 9 cães eram fêmeas e 3 machos, idades entre 5 e 17 anos, com média de 11,4 anos. As raças identificadas do grupo controle e do grupo de estudo estão representadas no Gráfico 1.

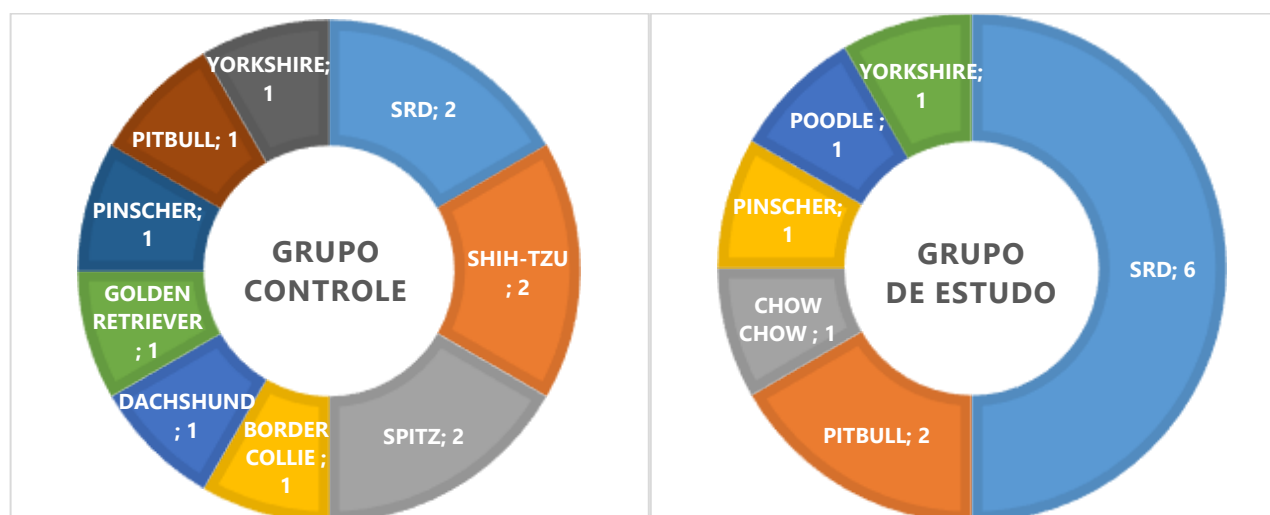


Gráfico 1: Raças do grupo controle e de estudo

Fonte: Dados da pesquisa

Após coleta dos resultados, foram relacionadas as neoplasias identificadas por meio do exame histopatológico, com a avaliação da hemostasia primária através da contagem de plaquetas. Dentre os 12 cães selecionados para o grupo de estudo, observou-se que: 5 cães apresentaram carcinoma mamário grau 1, destes 1 caso de trombocitose e 1 de trombocitopenia; 2 cães com



hemangiossarcoma dérmico, com 1 caso de trombocitopenia; 2 cães com mastocitoma grau 2 e baixo grau de malignidade, sendo 1 com trombocitose; 1 cão com carcinoma hepatocelular e trombocitose; 1 cão com neoplasia de células redondas (linfoma) com trombocitose; e 1 cão com carcinossarcoma mamário, sem alterações de contagem de plaquetas. Somente em 1 caso de mastocitoma, que também apresentou trombocitose, identificou-se metástase no linfonodo axilar esquerdo. Essa relação da trombocitose com as neoplasias são justificadas por Vital *et al.* (2014), expondo que as células neoplásicas podem ser protegidas do sistema imune pelas plaquetas, dentro do vaso sanguíneo, permitindo que elas sobrevivam até que alcancem o sítio secundário, ou seja, originando a metástase.

Referente aos exames de coagulação, 2 cães do grupo de estudo apresentaram um valor acima no TTPA (valor de referência 11,0 a 20,0 segundos), sendo 1 dos casos de 60,0 segundos: fêmea, 14 anos, SRD (sem raça definida), nódulos em região abdominal lateral direito (medindo 10 x 6 x 4 mm) e esquerdo (medindo 45 x 27 x 11 mm), exame histopatológico com conclusão hemangiossarcoma dérmico, hemograma demonstrando anemia e trombocitopenia; no bioquímico, creatinina, FA e uréia acima dos valores de referência; e alterações no ultrassom em pâncreas, coto/corpo uterino, baço, fígado e rins. Uma semana após realização das coletas a participante veio a óbito. A causa do óbito não foi determinada, porém pode estar correlacionada com CID. Pois, Ferreira *et al.* (2018) relata que o diagnóstico de CID acontece quando o indivíduo apresenta anemia, trombocitopenia, prolongamento do TTPA e hipofibrinogenemia. Além disso, um estudo traz que 50% dos cães com hemangiossarcoma desenvolveram CID, ao passo que 25% evoluíram ao óbito em decorrência de transtornos hemostáticos (VITAL *et al.*, 2014). Childress (2012) ainda explica que hemangiossarcomas são extremamente vascularizados, ocasionando sequestro de plaquetas e assim trombocitopenia, principalmente quando acometem fígado ou baço.

No outro caso, o valor do TTPA foi de 27,0 segundos: fêmea, 9 anos, Yorkshire, formação expansiva em lobo hepático medial direito, exame histopatológico conclusivo carcinoma hepatocelular. O prolongamento do TTPA pode ser explicado devido a participação integral do fígado no processo da hemostasia, pois além de outras funções é o responsável por sintetizar e ativar os fatores de coagulação (HOWES, 2011). Apresentou também trombocitose e aumento ALT, FA, Gama GT, colesterol, cálcio e triglicerídeos.

Os cães do grupo de estudo passaram por procedimento cirúrgico para a realização do histopatológico. Durante e no pós-cirúrgico, foram identificadas pela cirurgiaã hemorragias atípicas em 2 casos, mesmo sem alterações nos testes de coagulação, com apenas 1 caso apresentando trombocitose. Estes casos sugerem que investigações adicionais devem ser consideradas além dos exames de TP e TTPA. Dentre eles, podemos citar o de tempo de sangria (TS) e o tempo de sangria da mucosa oral (TSMO), ambos exames que avaliam defeitos na hemostasia primária, como a doença de von Willebrand ou trombostenina cíclica (BARBRY *et al.*, 2021).

Os participantes do grupo controle foram selecionados por não apresentarem alterações no exame físico, hemograma e bioquímico. Com isso, foram realizados os exames de coagulação TP e TTPA, e os resultados obtidos estavam dentro dos valores de referência.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que cães do grupo de estudo apresentaram alterações nos exames de hemostasia quando comparados ao grupo controle, e que a solicitação de testes de coagulação e contagem de plaquetas são fundamentais para cães com câncer, principalmente em casos de hemangiossarcoma



e neoplasia hepática, prevenindo piora no quadro clínico e, com um tratamento mais eficiente, melhorar o prognóstico. Contudo, mais estudos com pacientes em estadiamento tumoral mais avançado ou em metástase e de diferentes tipos de neoplasias são necessárias para uma maior investigação dos distúrbios de hemostasia relacionadas a essa patologia, bem como exames adicionais de hemostasia e coagulação devem ser aplicados.

REFERÊNCIAS

BARBRY, J. B.; POINSARD, A. S.; Bouzouraa, T.; DURAND, A.; BALLAND, O. Case report of unilateral retrobulbar hematoma associated with von Willebrand disease in a Doberman Pinscher dog. **Clinical case reports**, 9(3), 1235-1240. 2021.

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.

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.

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.**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 5, maio, 2017.

FERREIRA, M. G. P. A; PASCOLI, A. L; RODIGHERI, S. M; REIS FILHO, N. P; PAZZINI, J. M. M. V.; HUPPES, R. R.; SILVA, A. R. S.; NARD, A. B. Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos: parte 2. **Investigação**, 17(1): 35-42, 2018.

HOWES, F. **Hepatopatias crônicas em cães**. Monografia especialização (residência). Universidade Federal de Santa Maria, 2011.

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, v. 35, n. 2, p. 381-384, mar./abr. 2005.

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.