

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO RESIDÊNCIA
INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

GABRIELA OLIVEIRA NASCIMENTO

**TROMBOEMBOLISMO NEOPLÁSICO EM CÃO PORTADOR DE CARCINOMA
DIAGNOSTICADO *POST-MORTEM* - RELATO DE CASO**

**Belo Horizonte
2022**

Gabriela Oliveira Nascimento

**TROMBOEMBOLISMO NEOPLÁSICO EM CÃO PORTADOR DE CARCINOMA
DIAGNOSTICADO *POST-MORTEM* - RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado à UFMG, como requisito parcial para obtenção de título especialista - Residência em Medicina Veterinária em Clínica Médica de Pequenos Animais.

ORIENTADOR(a): Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

**BELO HORIZONTE
2022**

N244t Nascimento, Gabriela Oliveira, 1998-
Tromboembolismo Neoplásico em cão portador de Carcinoma diagnosticado Post-Mortem – Relato de caso / Gabriela Oliveira Nascimento. – 2022.
30f: il.

Orientadora: Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho
Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título Especialista – Residência em Medicina Veterinária.
Área de concentração: Clínica médica
Bibliografia: f. 28 - 30.

1. Cão - Doenças - Teses - 2. Linfoma - Teses - 3. Tumores em animais - Teses -
I. Costa Val, Adriane Pimenta da - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária - III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecário responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais

ATA DE DEFESA DE TCR DE Khalida Oliveira Nascimento (nome residente)

Às 13:30 horas do dia 24/11/22, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Tromboembolismo mesopláico em cães portadores de cardiomiopatia diagnosticada post-mortem - Relato de caso.

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>[Assinatura]</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>[Assinatura]</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>[Assinatura]</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 93,00

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2022.

Assinatura dos membros da Banca:

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)



AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me permitido chegar até aqui com saúde e força.

Aos meus pais, Edmar e Andréa, por todo apoio e amor incondicional, mesmo à distância se fizeram presentes em cada momento durante esses dois anos.

Ao meu irmão Éder, por toda paciência, amizade e motivação.

A minha avó Maria (em memória), que sempre me apoiou e motivou a ser uma pessoa melhor e conquistar os meus sonhos.

A minha avó Lêda, por todo amparo, amor e atenção.

Ao meu namorado Igor, por todo apoio, amor e paciência.

Aos meus amigos por todo suporte e companheirismo, em especial aos meus colegas da residência Daniel, Fernanda e Jordania, que sempre estiveram presentes em cada momento dessa jornada e fizeram tudo se tornar mais leve.

As minhas R1, Bruna, Bianca, Fernanda, Jullia e Laura, por todo carinho e companheirismo.

Aos professores da UFMG, em especial os professores da clínica médica Rubens, Luiz Eduardo, Fernanda, e Júlio por todo aprendizado e correções.

A minha professora e tutora, Adriane, por todos ensinamentos e suporte.

As minhas preceptoras, por toda disposição e aprendizado, em especial, Marina, Fernanda e Caroline.

A toda equipe do HV-UFMG, veterinários, direção, recepção, tesouraria, telefonia, farmácia, limpeza e enfermeiros, por toda dedicação e suporte.

RESUMO

As neoplasias são importantes causadoras de distúrbios hematológicos e tromboembolismo em cães. Dentre as causas desses distúrbios podem ser citadas a ação das células neoplásicas sobre os vasos sanguíneos, alterações plaquetárias, hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada. As neoplasias epiteliais malignas, também chamadas de carcinomas, são citadas entre as principais neoplasias causadoras de disfunções na coagulação e tromboembolismos, sendo essas de alto poder metastático. Com este trabalho, pretende-se discutir sobre as alterações hematológicas e metastáticas causadas pela neoplasia epitelial maligna, levando à formação de trombos neoplásicos e relatar o caso de um paciente canino diagnosticado com carcinoma de sítio primário indefinido *post-mortem*.

Palavras-chave: Tromboembolismo; neoplasia; metástase; coagulação.

ABSTRACT

Neoplasms are important causes of hematological disorders and neoplastic thromboembolisms in dogs. Among the causes of these disorders, the action of neoplastic cells on blood vessels, platelet changes, hypercoagulability and disseminated intravascular coagulation can be cited. Malignant epithelial neoplasms, also called carcinomas, are cited among the main neoplasms that cause coagulation disorders and thromboembolisms, which are of high metastatic power. With this work, we intend to discuss the hematological and metastatic alterations caused by malignant epithelial neoplasia, leading to the formation of neoplastic thrombi, and to report the case of a canine patient diagnosed with *post-mortem* carcinoma of undefined primary site.

Keywords: Thromboembolism; neoplasia; metastasis; coagulation.

LISTA DE ABREVIATURAS

- CID** Coagulação intravascular disseminada
TEG Tromboelastografia
TP Tempo de protrombina
TTPA Tempo de tromboplastina parcial ativada

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1. Mecanismo de formação de trombose em pacientes portadores de neoplasias.....	9
Fig. 2. Avaliação microscópica de neoplasia epitelial maligna.....	12
Fig. 3 - Mecanismos metastáticos.....	14
Figura 4 e Figura 5. Pulmão em necropsia realizada.....	21
Figura 6 e Figura 7. Rins em necropsia	21
Figura 8 e 9. Encéfalo em necropsia.....	22
Figura 10 e 11. Fígado em necropsia.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Evolução laboratorial do paciente.....	16
Tabela 2. Evolução em eritograma do paciente.....	23
Tabela 3. Evolução ultrassonográfica de vesícula urinária durante a internação.....	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
3 RELATO DE CASO	16
4 DISCUSSÃO	24
5 CONCLUSÃO	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1 INTRODUÇÃO

Distúrbios hemostáticos causadores de tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar e coagulação intravascular disseminada são frequentemente relatados em humanos e cães portadores de neoplasias, doenças infecciosas e doenças autoimunes. Dentre as principais alterações hematológicas apresentadas, são descritas trombocitose/trombocitopenia, elevação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e diminuição ou aumento do fibrinogênio (ANDREASEN et al., 2012).

As coagulopatias podem ser classificadas como primárias ou secundárias a depender da sua manifestação. Em alterações hemostáticas primárias, não há formação do tampão plaquetário primário, sendo normalmente causado por trombocitopenias ou distúrbios plaquetários, causando múltiplas hemorragias de curta duração até formação do tampão secundário pela formação da fibrina. Já em distúrbios hemostáticos secundários, as plaquetas estão funcionais, há formação do tampão primário, mas não há deposição de fibrina para formação do tampão secundário, causando hemorragias tardias (NELSON E COUTO, 2015).

Como citado por Bailey (2020), o paciente portador de neoplasias frequentemente apresenta quadro de hipercoagulabilidade, o que predispõe a ocorrência de coagulação intravascular disseminada (CID) e pode levar a microtrombose generalizada. A CID é uma síndrome caracterizada por coagulação intravascular disseminada descoordenada, desencadeada principalmente por fatores teciduais derivados de mediadores inflamatórios.

Os fatores teciduais levam a produção excessiva de trombina, com conseqüente aumento de fibrina devido a redução da fibrinólise, levando a formação de microtrombos vasculares. A deposição excessiva de fibrina também leva a ativação e consumo plaquetário, causando trombocitopenia intensa e levando a quadros hemorrágicos (PAPAGEORGIOU et al., 2018).

O tromboembolismo neoplásico é multifatorial e pode ser causado por alterações diretas do tumor na microvasculatura, fatores inflamatórios, entre outros. Acredita-se que a trombose auxilia na progressão do câncer através da deposição de fibrina em focos neoplásicos,

formando uma matriz extracelular provisória para angiogênese, auxiliando na adesão das células tumorais no endotélio vascular e elevando a eficácia metastática (KAMSTOCK et al., 2020).

Dentre as principais neoplasias causadoras de tromboembolismo neoplásico, são destacados os carcinomas, linfomas e hemangiosarcomas (KRISTENSEN et al., 2008). De acordo com Kamstock e Russel (2020), o carcinoma é uma neoplasia originada das células epiteliais, com características morfológicas variáveis. Normalmente maligna, são células bem esfoliativas, dispostas em folhas ou aglomerados e com bordas citoplasmáticas de células individuais distintas. Entretanto, em alguns tumores epiteliais há pouca diferenciação celular, sendo necessária realização de exames complementares para definição do tecido de origem da neoplasia.

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um cão com distúrbios hematológicos e clínicos inespecíficos, diagnosticado com tromboembolismo neoplásico *post-mortem* secundário a um carcinoma de sítio primário indefinido.

2 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com Nelson e Couto (2015), distúrbios hemostáticos causadores de tromboembolismos são relativamente comuns em cães, que podem ocorrer por diversos fatores como intoxicações, doenças infecciosas, deficiências congênitas e neoplasias.

A hemostasia é a contenção fisiológica de sangramento nos animais quando há lesão vascular. Dentre os principais fatores responsáveis pela hemostasia, devem ser citadas as plaquetas e as proteínas também chamadas de fatores de coagulação solúveis. Após a lesão vascular, a primeira hemostasia ocorre através da adesão das plaquetas ao endotélio vascular, formando o tampão primário, que causa contenção temporária do sangramento. Posteriormente à hemostasia primária, há ativação dos fatores de coagulação, resultando na formação de fibrina, que forma o tampão secundário. Após estabilização e reparação da lesão, é realizada a quebra do coágulo através da fibrinólise, gerando produtos de degradação de fibrina como o dímero-D (THRALL et al., 2022).

Dentre as principais doenças infecciosas que podem causar alterações hemostáticas em cães, podemos citar leptospirose, leishmaniose, babesiose e erliquiose. A leptospirose é uma doença bacteriana multissistêmica que pode acometer fígado, rins, baço, pâncreas, olhos, entre outros órgãos, que cursam normalmente com alterações clínicas de lesão renal aguda e insuficiência hepática, levando a hemorragias primárias e secundárias, além de alterações oculares como uveíte, hifema, descolamento de retina, hemorragias retinianas e conjuntivite (SCHULLER et al., 2015).

Leishmaniose é uma zoonose endêmica com alto índice de mortalidade em cães. Em sua apresentação clínica, há presença de sinais inespecíficos como alterações dermatológicas, oculares, distúrbios neurológicos e hemorrágicos como epistaxe. Dentre as alterações laboratoriais, podem ser citadas presença de anemia arregenerativa, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia e alteração de função plaquetária (SOLANO-GALLEG0 et al., 2011).

A babesiose e a erliquiose são doenças transmitidas por carrapatos. A babesiose é causada por um protozoário que parasita os glóbulos vermelhos do animal, levando a graves alterações hematológicas e clínicas. Frequentemente é notado anemia grave, icterícia, petéquias, hepatoesplenomegalia e coagulação intravascular disseminada. A erliquiose é causada por um microorganismo intracelular, constantemente causador de trombocitopenia, petéquias, hemorragias, vasculite, e distúrbios de função plaquetária (NELSON E COUTO, 2015).

Em um quadro de deficiências hemostáticas em cães, é de extrema importância que seja determinado o tipo de coagulopatia apresentada e diferenciados os sinais clínicos das hemorragias primárias, secundárias ou mistas. Comumente é observado em hemorragias primárias petéquias, hemorragias de pele e mucosas, hemorragias gastrintestinais e raros hematomas, já em hemorragias secundárias, pode-se observar petéquias, hematomas e hemorragias em cavidades e músculos (NELSON E COUTO, 2015).

Segundo Mukai e Oka (2018), a trombose em pacientes portadores de neoplasias pode ocorrer por uma diversidade de fatores como a inflamação, hipóxia e coagulopatias, ambos relacionados à proliferação de células neoplásicas e metástase. A principal causa é a liberação

dos fatores teciduais que ativam os fatores de coagulação e levam a produção excessiva de trombina, ampliando a cascata de coagulação, com consequente ativação plaquetária e formação de inúmeros trombos.

Além dos fatores diretos no endotélio vascular relacionados ao câncer, a hipercoagulabilidade e a estase sanguínea são importantes causadores do tromboembolismo venoso nesses pacientes. A redução do fluxo sanguíneo leva à trombose devido a redução da diluição e depuração dos fatores de coagulação. Hipercoagulação normalmente é derivada da redução dos níveis de antitrombina, responsável pela inibição da trombina, e aumento dos níveis de fibrinogênio, que junto à trombina, é responsável pela formação da fibrina (THRALL, et al., 2022).

A hipercoagulabilidade é o estado de coagulação mais comum em cães portadores de CID. A CID é importante alteração hemostática que pode ocorrer em cães portadores de neoplasias devido a liberação de altas concentrações de fatores teciduais, o que gera trombina excessiva e ultrapassa os níveis inibitórios, resultando em trombose disseminada. Há também a ativação e consumo de plaquetas, o que pode ocasionar quadros hemorrágicos graves. Os testes mais indicados para diagnóstico de CID em cães são dosagem de tempo de protrombina (TP), TTPA, dímero-d, contagem de plaquetas e fibrinogênio (STOKOL, 2012).

Conforme relatado por Thrall (2022), a trombocitopenia é uma das principais causas de hemorragias espontâneas, sendo imprescindível a contagem e determinação de morfologia das plaquetas através do hemograma, pois um animal com plaquetas normais pode apresentar disfunções hemostáticas quando estas apresentarem alterações funcionais.

O dímero-D é um produto de degradação da fibrina, derivados de monômeros de fibrina que foram reticulados por fatores de coagulação e clivado pela plasmina. Sendo assim, o dímero-D está presente apenas quando há funcionamento da trombina, fator de coagulação e plasminas. Sua elevação pode ser oriunda de coagulação intravascular disseminada, formação de coágulo recente, e em algumas doenças hepáticas graves (BORAL et al., 2016).

O fibrinogênio é o fator I da cascata de coagulação, uma proteína de fase aguda que tem sua formação aumentada em situações inflamatórias. Este é o último estado que antecede a formação da fibrina, sendo assim, ele é convertido em fibrina a partir da ação dos fatores de coagulação (JERICÓ, 2015).

O TP e o TTPA são rotineiramente utilizados para avaliação de distúrbios de hemostasia em pequenos animais. O TP avalia primariamente a via extrínseca, onde a partir dos fatores de coagulação, há a formação da protrombina. Ao passo que, o TTPA avalia o sistema intrínseco da cascata de coagulação (NELSON E COUTO, 2015).

Animais diagnosticados com CID devem ser tratados a fim de impedir a coagulação. É importante que seja definida a causa primária da CID e que sejam feitas intervenções necessárias sempre que possível. Dentre as principais indicações medicamentosas para reverter a CID, é indicada a utilização de heparina sódica de baixo peso molecular em doses mínimas de 100 a 250 UI/kg, podem também ser utilizados agentes antiplaquetários como aspirina e clopidogrel, entretanto, há controvérsias nessas utilizações. Devem ser acompanhadas as possíveis alterações secundárias à CID para que possam ser tratadas imediatamente (NELSON E COUTO, 2015).

Como citado por Mukai e Oka (2018), em humanos, é rotineira a realização de exames para avaliação dos níveis de coagulabilidade, como a tromboelastografia (TEG). Em cães, há baixa disponibilidade da TEG na rotina, sendo mais acessível a utilização de dosagens de TP e TTPA, o que dificulta a avaliação completa da condição hemostática do paciente, sendo muitas vezes diagnosticada hipercoagulabilidade apenas pós-morte (KRISTENSEN et al., 2018).

Em um estudo realizado por Kristensen et al. (2018), com a utilização do TEG em cães, 50% dos animais portadores de neoplasias malignas apresentaram hipercoagulabilidade, 21% apresentavam hipocoagulabilidade e 67% apresentaram disfunções hemostáticas. Dos cães diagnosticados com hipercoagulabilidade, as principais neoplasias diagnosticadas eram carcinomas, linfomas e hemangiossarcoma.

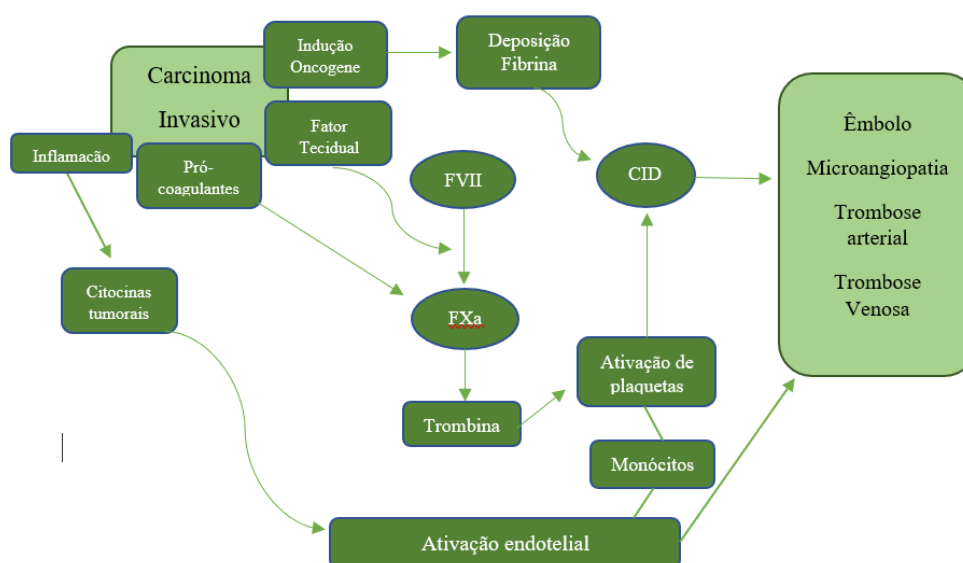


Fig. 1. Mecanismo de formação de trombose em pacientes portadores de neoplasias. Fonte: MUKAI E OKA, 2018.

A ligação entre a genética e o câncer está diretamente relacionada aos genes promotores de tumor, também chamados de oncogenes e aos genes supressores de tumor, alterações nesses genes são responsáveis pela proliferação celular descontrolada. Os oncogenes e genes supressores de tumor agem de formas opostas, controlando proliferação, diferenciação e morte da célula, onde os genes supressores de tumor agem levando a perda de funcionalidade celular e os oncogenes no ganho de funcionalidade celular (SAITO, 2015).

De acordo com Saito et al. (2015), as neoplasias originadas de células epiteliais são denominadas de carcinoma. Os carcinomas podem apresentar poder metastático, frequentemente implantacional, de características citomorfológicas variáveis. Essa neoplasia pode apresentar celularidade pouco diferenciada e de difícil definição do sítio primário. Histologicamente, as neoplasias epiteliais se apresentam em formato de aglomerado celular, são células grandes, com formato redondo a poligonal e núcleos redondos a ovais (Figura 2) (RASKIN et al., 2016).

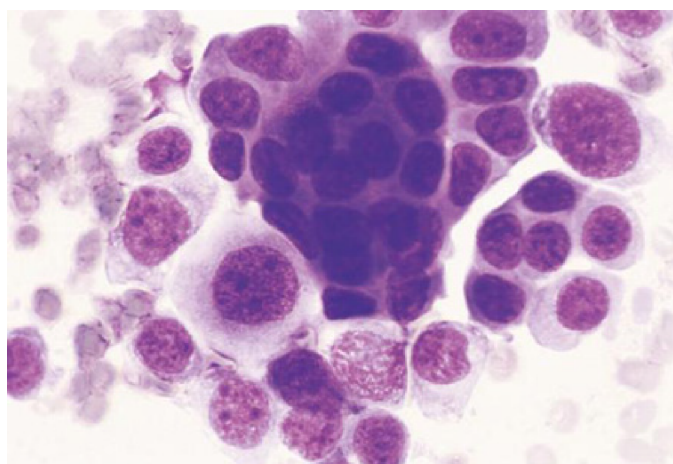


Fig. 2. Avaliação microscópica de neoplasia epitelial maligna.

Fonte: Raskin et al., 2016.

Nos casos de diagnóstico de neoplasia epitelial maligna através de histopatologia ou citologia, sem definição do sítio primário tumoral, é necessária a realização de imunohistoquímica com objetivo de identificar antígenos celulares específicos de alguns tecidos para tentar encontrar o provável sítio primário das lesões (FULKERSON E KNAPP, 2020).

A imunohistoquímica é realizada com a utilização de anticorpos comerciais, também chamados de marcadores, específicos para identificação de determinadas moléculas celulares. É necessário conhecimento do anticorpo para determinação do tipo de marcador que será utilizado no exame, sendo indicada em casos suspeitos de carcinoma urotelial a citoqueratina e uroplaquina (KAMSTOCK E RUSSEL, 2020).

Células neoplásicas podem se disseminar por vias distintas, como a via linfática e a via sanguínea. A disseminação por vias linfáticas normalmente respeita a drenagem fisiológica do animal e se espalha principalmente para os linfonodos mais próximos. Na disseminação por vias sanguíneas, as células migram para os vasos e se propagam principalmente para fígado e pulmões, onde há maior fluxo sanguíneo (Fig. 3). Nas disseminações por vias sanguíneas as células precisam adquirir características celulares que as proteja das destruições do sistema imunológico e permitam a sua infiltração em outros tecidos (JERICÓ, 2015)

A metástase ocorre principalmente através da intravasão, onde as células neoplásicas se infiltram no estroma do tumor primário e, posteriormente, ao parênquima do tecido saudável adjacente ao tumor (Fig. 3). Essas células tumorais estimulam a angiogênese, levando a formação de novos vasos sanguíneos (neovascularização) e sofrem mudanças moleculares que também facilitam a passagem pela parede dos vasos sanguíneos, o que possibilita a sua disseminação (SAITO et al., 2015).

Segundo Bailey (2020), o tumor primário prepara um ambiente pré-metastático antes da proliferação celular metastática. Acredita-se que essa preparação ocorre principalmente através das células derivadas da medula óssea, a fim de realizar modulação do microambiente que será o alvo secundário tumoral, favorecendo assim a permanência das células metastáticas no local.

Células tumorais circulantes se associam rapidamente a plaquetas através da ação dos fatores teciduais do carcinoma, podendo refletir em alterações no controle da coagulação e em coagulação intravascular disseminada, resultando em formação de microtrombos. As plaquetas auxiliam na metástase tumoral através da ação de suas moléculas biologicamente ativas, principalmente devido a proteção das células tumorais circulantes, prevenindo a lise e facilitando a migração das mesmas através do revestimento plaquetário formado (LAMBERT et al., 2018).

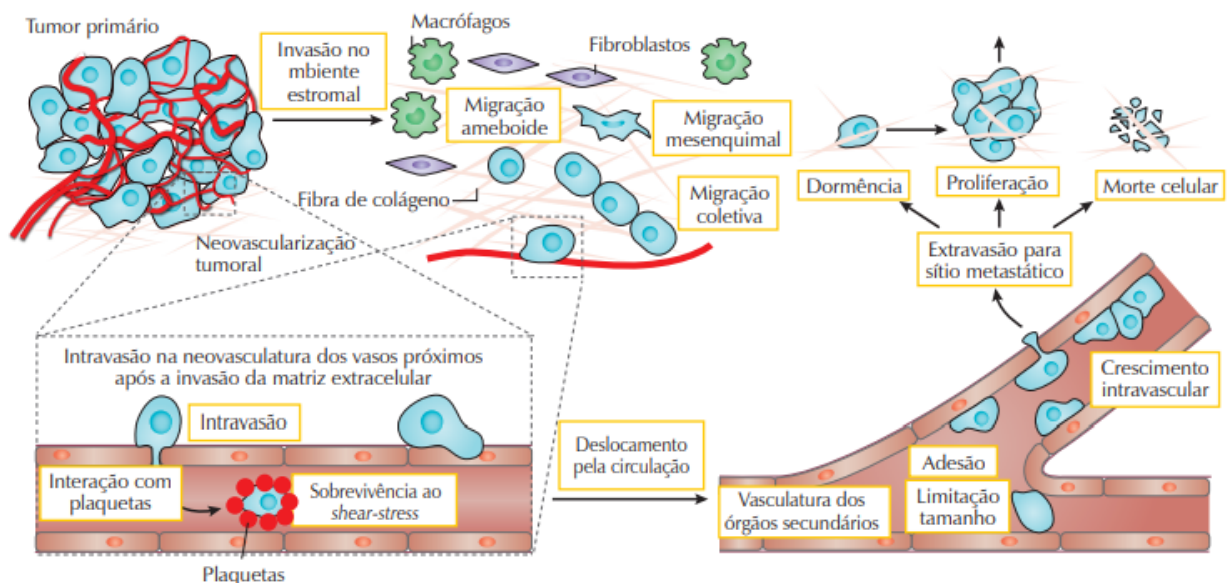


Fig. 3 - Mecanismos metastáticos.

Fonte: VAIL, et al., 2020

De acordo com Sarmiento et al. (2012), metástases cerebrais são comuns em pacientes oncológicos humanos. Em humanos, os principais causadores de metástases cerebrais são neoplasias pulmonares, neoplasias mamárias, neoplasias de pele, neoplasias intestinais e neoplasias do sistema urinário, sendo a localização mais comum para essas o lobo frontal.

O lobo frontal é composto pelo córtex motor primário, córtex motor suplementar e córtex pré-motor, responsáveis por grande parte do controle motor do animal. Em situações de acometimento desse lobo, é comum observar alterações de equilíbrio, déficit proprioceptivo e hemiparesia, sendo que, geralmente, essas alterações ocorrem contralateral à lesão cerebral (KLEIN, 2014).

O carcinoma urotelial é uma neoplasia da vesícula urinária, de etiologia multifatorial, que possui alto poder metastático. Dentre os principais sinais clínicos, hematúria e disúria devem ser citados. Normalmente, cães portadores de carcinoma urotelial apresentam massas vesicais em ultrassonografia e podem ser notadas células epiteliais em urinálise. O tratamento cirúrgico pode ser indicado, principalmente em casos de obstruções do trato urinário causadas pela neoplasia. Dentre as opções de tratamento clínico, é indicada a utilização de inibidores de COX-2 e quimioterapia, sendo que esse tratamento pode ser realizado associado ou não ao tratamento cirúrgico (FULKERSON E KNAPP, 2020).

Além do tratamento quimioterápico e com antiinflamatório não esteroidais, é indicada atualmente a utilização de imunoterapia no tratamento do carcinoma urotelial. A imunoterapia induz resposta antitumoral, mobiliza células de defesa para o ambiente tumoral e auxilia impedindo ação imunossupressora específica do tumor (FÁVARO et al., 2022).

3 RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, um cão da raça Bull Terrier, 1 ano de idade, macho, não castrado, com queixa de cegueira súbita e hematúria. Vacinas polivalentes e raiva atualizadas, vermifugação em dia, possuía um cão

contactante saudável, histórico de encontrarem rato morto em casa.

Relatado início de cegueira súbita há 3 semanas, atendido por serviço veterinário externo e diagnosticado com glaucoma e uveíte de causa indefinida, sendo iniciado tratamento com colírio drusolol® (cloridrato de dorsolamida) e pred fort® (prednisolona) QID, meticorten® (prednisona) 20mg 1 comprimido SID e doxitrat® 100mg 2 cápsulas BID.

A tutora estava realizando tratamento prescrito em casa, entretanto, não notou melhora. Após 2 semanas do início do quadro, o paciente apresentou prostração, disúria e hematúria intensa e retornou ao local de atendimento inicial. Foi levantada suspeita de babesiose ou leishmaniose, coletado sorologia para ambos, realizado Imidocarb® empírico, sem informações sobre posologia e encaminhado para internação no HV-UFGM.

Ao ser admitido no HV-UFGM, animal apresentava prostração intensa, alerta, abanando a cauda quando manipulado, decúbito esternal, 6-7% de desidratação, temperatura retal 38.7°C, frequência respiratória 24 mpm, frequência cardíaca 128bpm, mucosas congestas, tempo de preenchimento capilar (TPC) =2, estado nutricional regular, glicemia 90, pressão arterial sistólica 120 e presença de secreção serosanguinolenta nasal.

Para elucidação do quadro, foi solicitado inicialmente ultrassonografia abdominal, coleta de hemograma, perfil bioquímico com avaliação de função renal e hepática, coagulograma, PCR de urina para leptospirose e aguardados resultados de sorologia método RIFI e Elisa para Leishmaniose e IGG e IGM para erliquiose e babesiose coletados em serviço externo.

Em ultrassom, o animal apresentava esplenomegalia discreta com presença de nódulo de 0,75x0,59cm em baço, com diferencial de processo inflamatório/hiperplásico/infeccioso ou processo neoplásico, nefropatia bilateral e bexiga com paredes normoespessas, presença discreta de sedimento e coágulo de 3,77x0,72cm. Em exames laboratoriais, apresentava trombocitopenia, leucocitose por neutrofilia, hematócrito sem alterações, elevação de GAMA GT, aumento discreto de uréia, e alterações em coagulograma (Tab. 1).

O paciente foi internado inicialmente para monitoração e melhora do quadro geral. Colocado

em acesso venoso com cateter 20G para realização de fluidoterapia com solução ringer lactato e realizada sondagem uretral para realização de débito urinário e lavagem vesical. Adicionado à sua prescrição interna Dipirona® 500mg/ml, na dose de 25mg/kg TID intravenosa, Tramadol® 50mg/ml, 4 mg/kg TID subcutâneo, Doxíciclina® 100mg, 5 mg/kg, um comprimido BID por via oral, prednisolona® 20mg, dose de 1mg/kg, um comprimido BID via oral, Ondansetrona® 2mg/ml, 0,5 mg/kg, 5ml TID por via intravenosa, Vitamina K® 2,5 mg/kg, 5ml TID, por via intramuscular e mantidos Drusolol® colírio e Pred Forte® Colírio QID 1 gota em cada olho, com intervalo de 15 minutos entre eles.

A internação do animal teve duração de 20 dias, sendo durante esse período realizado coleta de material para hemograma e perfil bioquímico e ultrassom controle a cada 48 horas para acompanhamento da evolução do quadro.

Durante a permanência no HV-UFMG, paciente foi avaliado novamente por oftalmologista, apresentava aumento de pressão intraocular, intensa opacidade de córnea que impediu avaliação de fundo de olho, glaucoma e uveíte. Foi feito ultrassom ocular com objetivo de identificar a causa da cegueira súbita é, possível hemorragia ocular, verificado descolamento de retina e degeneração corneana, entretanto, animal apresentava muita dor ocular e extrema opacidade corneana, comprometendo a avaliação completa.

Devido às alterações descritas em exame ultrassonográfico abdominal do dia 01 de internação, foram realizados exames ultrassonográficos controle frequentes para avaliação de bexiga urinária, baço e rins, sendo notado, ao decorrer do tempo, aumento de coágulo de 3,77x0,72 cm para 7,58 cm x 5,83. Entretanto, bexiga persistia sem alterações em sua morfologia e espessura. Após 10 dias de internação, além da nefropatia bilateral, foi notada área de infarto renal agudo no rim direito. O baço persistiu sem alterações significativas em relação ao primeiro exame. Com a persistência do quadro optou-se por realizar urinálise, na qual aumento de creatinina e proteína urinária, relação proteína-creatinina 12,2, GGT urinária 111,4 UI/dl, 0-2 células vesicais por campo, presença de 10-15 leucócitos por campo e campos repletos de hemácias, entretanto, devido ao quadro de hematúria intensa, o resultado é comprometido.

No decorrer dos dias do tratamento, o animal apresentou quadro de anemia, sendo a suspeita principal a perda sanguínea excessiva em urina e epistaxe, agravamento da trombocitopenia e leucocitose por neutrofilia e monocitose, apresentando desvio a esquerda no dia 21 da internação, com presença de apenas 1% de bastonetes

Tabela 1. Evolução laboratorial do paciente.

Dia de internação	Hematócrito	TTPA	TP	Contagem de Plaquetas	Contagem de Leucócitos Totais
01	42%	>90 seg.	17,5 seg.	51.000	25.600/mm ³
04	45%	-	-	152.000	36.800/mm ³
08	29%	23,5 seg.	13,8 seg.	44.000	39.300/mm ³
12	23%	21,4 seg.	10,1 seg.	112.000	26.153/mm ³
14	20%	10,1 seg.	21,4 seg.	72.000	23.603/mm ³
21	20%	9,6 seg.	11,4 seg.	108.000	37.400/mm ³

Clinicamente o animal também apresentou piora, desenvolveu quadro neurológico inespecífico, apresentando estado mental alerta, ataxia propioceptiva, ausência de resposta à ameaça, nistagmo horizontal bilateral e redução do reflexo de retirada nos quatro membros.

De acordo a evolução, permaneceu a suspeita de doença infecciosa e trombocitopenia imunomediada (TIM), entretanto, exames sorológicos realizados em serviço externo para doenças infecciosas obtiveram resultado negativo, sendo coletados PCR para leishmaniose, babesiose e erliquiose. Iniciada terapia imunossupressora devido a suspeita de TIM e associado Clindamicina® 11 mg/kg TID à antibioticoterapia, não havendo resposta significativa. Foi solicitada realização de coleta de líquido e tomografia computadorizada para melhor elucidação diagnóstica do quadro neurológico, mas devido aos custos, a tutora optou por não fazer os exames.

No decorrer dos dias de tratamento, o paciente apresentou piora significativa do quadro, presença de inúmeras petéquias em região abdominal, mucosa oral e mucosa peniana, escore caquetico, epistaxe, persistência do quadro de hematúria e aumento de coágulos em vesícula

urinária, sendo necessária sondagem uretral permanente devido a obstrução uretral constante por coágulos, impedindo a micção espontânea, quadro neurológico progrediu negativamente, e apresentou episódios de crises convulsivas generalizadas. Iniciado Keppra 20 mg/kg TID para controle de quadro convulsivo e não apresentou novas crises após uso da medicação.

Devido a ausência de resposta ao tratamento instituído, piora clínica, baixa qualidade de vida do animal e dificuldade diagnóstica, tutora optou por realização de eutanásia. Após eutanásia, realizou-se necropsia do paciente para tentativas diagnósticas pós-mortem e elucidação do quadro apresentado. Em avaliação do quadro geral, o animal apresentava mucosas pálidas com petéquias distribuídas difusamente e escore corporal moderado e alterações macroscópicas e microscópicas em órgãos, como citado a seguir.

BEXIGA: Em avaliação macroscópica se apresentava repleta com presença de coágulo de 7,5 x 6,0cm. Microscopicamente foi identificado proliferação de células carcinomatosas invadindo camada muscular e submucosa, células volumosas e poliédricas, com morfologia semelhante ao epitélio de transição, apresentando 2 figuras de mitose. Os vasos sanguíneos de todas as camadas estão dilatados por trombos de células neoplásicas que obstruem o lúmen, sendo sugestivo de neoplasia epitelial maligna. Suspeita: Neoplasia Epitelial Maligna.

PULMÃO: Características macroscópicas com áreas firmes e circulares mal definidas, salientes e umbilicadas, multifocais, com coloração amarelada e avermelhada, variando o tamanho de 0,5 a 3,0cm. Em avaliação microscópica havia presença de células neoplásicas em diversos vasos, características celulares semelhantes às encontradas na bexiga (êmbolos). Em áreas multifocais a coalescentes, notada presença de hemorragias. Suspeita: Metástase de Neoplasia Epitelial Maligna.

RINS: Grande distribuição de vasos contendo células neoplásicas (êmbolos), característica celular idêntica às encontradas na bexiga. Notadas extensas áreas de hemorragia intensa e necrose de coagulação com trombose e necrose fibrinóide da parede vascular (infarto renal agudo multifocal acentuado). Suspeita: Metástase de Neoplasia Epitelial Maligna.

FÍGADO: Apresentava área linear bem delimitada de aproximadamente 6,5cm de comprimento, amarelada e que aprofundava ao corte. Em avaliação microscópica, notados inúmeros êmbolos constituídos de células neoplásicas com características idênticas àquelas descritas na bexiga. Suspeita: Metástase de Neoplasia Epitelial Maligna.

LINFONODO: Se apresentavam reativos, avermelhados ao corte e com quantidade fluida discreta de sangue. Em vasos linfáticos da cápsula foram visualizados inúmeros êmbolos constituídos de células neoplásicas com características idênticas àquelas descritas na bexiga (metástase de neoplasia epitelial maligna). Suspeita: Metástase de Neoplasia Epitelial Maligna.

ENCÉFALO: Em lobo frontal esquerdo, notada área focal vermelho escura de aproximadamente 3,0 x 2,0 cm, que se aprofundava ao corte, recoberta por uma camada discreta de material friável e amarelado (fibrina). No bulbo olfatório, havia uma área de aproximadamente 2,0 x 1,0 cm, vermelho escura, e que se aprofundava ao corte. Microscopicamente foi verificada deposição intensa de material amorfo e eosinofílico, por vezes filamentosos (fibrina), associado a inúmeros vasos, de diversos calibres, que também infiltra difusamente a meninge, contendo células neoplásicas com características idênticas àquelas descritas na bexiga (metástase de neoplasia epitelial maligna). Suspeita: Metástase de Neoplasia Epitelial Maligna.

PÂNCREAS: superfície moderadamente irregular, com áreas multifocais milimétricas, avermelhadas a esbranquiçadas, e discretamente elevadas (sugestivo de necrose).

Os demais órgãos não apresentavam alterações. De acordo aos achados anatomopatológicos, o quadro é compatível com neoplasia epitelial maligna com metástases implantacionais, entretanto, é necessária realização de imunohistoquímica com marcadores citoqueratina e uroplaquina para diferenciação, sendo a principal suspeita o carcinoma epitelial maligno originário da bexiga (carcinoma urotelial).



Fig. 4

Áreas nodulares pulmonares com coloração amarelo-avermelhadas.

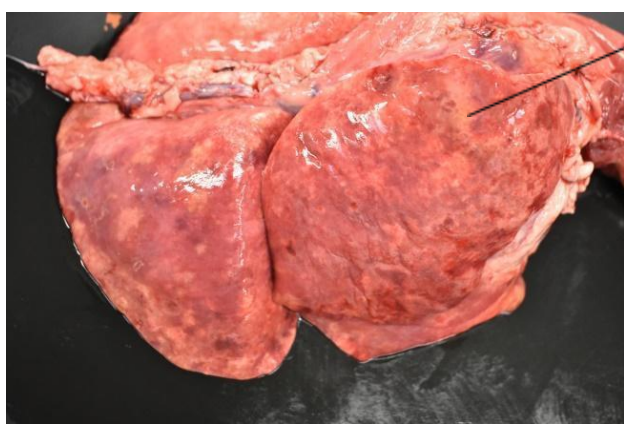


Fig. 5

Figura 4 e Figura 5.
Pulmao em necropsia.
Fonte: Arquivo pessoal.

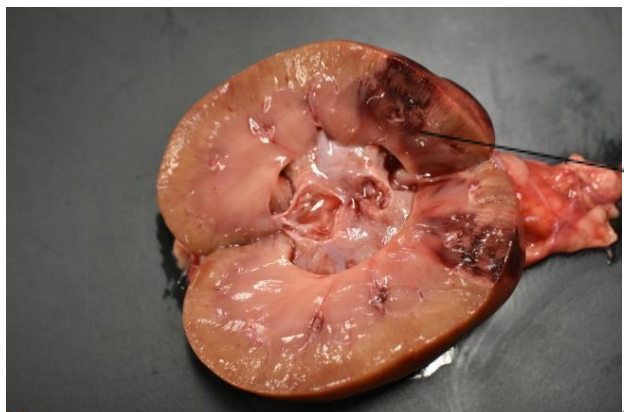


Fig. 6

Rins apresentando áreas de hemorragia e necrose.

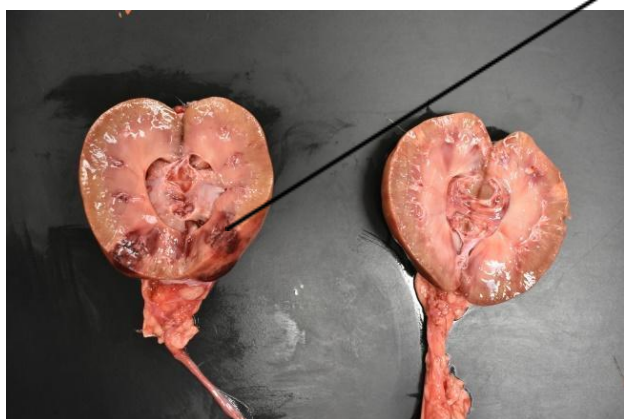


Fig. 7

Figura 6 e 7. Rins em necropsia. Fonte: Arquivo pessoal.



Fig. 8

Encéfalo apresentando áreas hemorrágicas

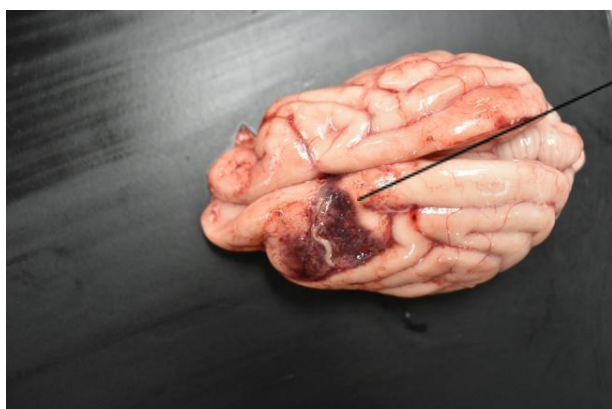


Fig. 9

Figura 8 e 9. Êncefalo em necrópsia.
Fonte: Arquivo pessoal.

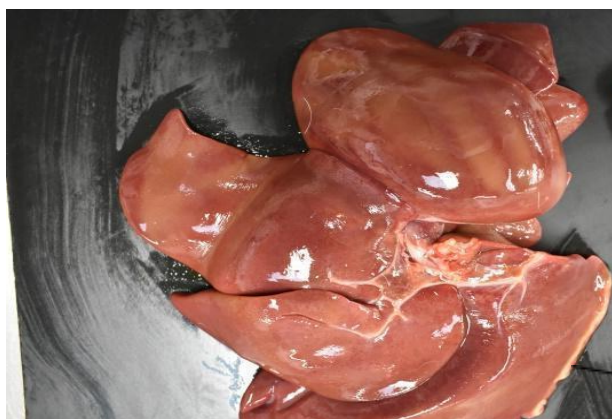


Fig. 10

Áreas amareladas e lineares hepáticas

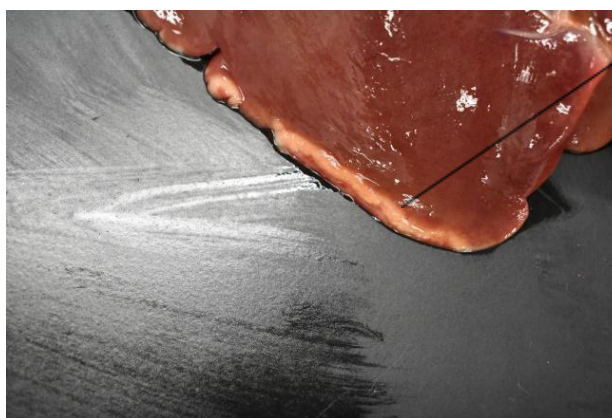


Fig. 11

Figura 10 e 11. Fígado em necrópsia.
Fonte: Arquivo pessoal.

4 DISCUSSÃO

Mediante ao caso apresentado, é possível notar no animal alterações hemostáticas de causa primária e secundária, como descrito por Nelson e Couto (2015), hemorragias primárias e secundárias podem se manifestar em conjunto, também chamado de distúrbio misto, principalmente em quadros de CID.

Corroborando com Nelson e Couto (2015), foram realizados inicialmente exames sorológicos para Leishmaniose, Babesiose e Erliquiose e PCR para *Leptospira*, a fim de diagnóstico diferencial para doenças infecciosas que podem causar alterações hematológicas compatíveis com o quadro apresentado, ambos com resultados negativos. Conforme Solano-Gallego et al. (2011), após exame sorológico de leishmaniose negativo, foi realizada coleta de PCR para confirmação do resultado, pois ainda havia suspeita da doença, entretanto, os resultados permaneceram negativos.

De acordo com a tabela 2, foi possível notar a evolução do hematócrito para um quadro anêmico regenerativo por perda crônica de sangue devido a intensa hematuria e epistaxe durante todo tempo de internação. Segundo Jericó et al. (2015), a anemia em cães pode ser causada principalmente por distúrbios do câncer, distúrbios inflamatórios, perdas agudas ou crônicas, destruição de hemácias e deficiências nutricionais, sendo frequentemente notado em perdas agudas ou crônicas anemias macrocíticas hipocrômicas regenerativas.

Dentre as alterações encontradas em exames hematológicos, o animal apresentava leucocitose por neutrofilia persistente, sem presença de desvio à esquerda, o que pode estar associado com inflamação e necrose tecidual devido ao câncer, corroborando com Bailey (2020).

De acordo as alterações compatíveis com distúrbio hemostático misto, como citado por Nelson e Couto (2015), além da realização de TP, TTPA, é necessário dímero-D e fibrinogênio para avaliação de hipercoagulabilidade e possível coagulação intravascular disseminada, porém, devido ao acesso aos exames, não possível a realização. Foram realizados TP e TTPA no animal, onde foi notado aumento em ambos, sugerindo um distúrbio de coagulação, além da trombocitopenia. Em teste de tempo de sangria em ponta de orelha,

foi possível notar elevação do tempo de hemostasia, corroborando também com alteração de função plaquetária.

Dia de internação	DIA 0	DIA 4	DIA 8	DIA 12	DIA 16	DIA 20
Hematócrito	42%	45%	29%	23%	20%	20%
VCM	71,19%	99,78%	80,32%	78,8%	83,64%	80,99%
CHCM	34,52%	24,67%	39,85%	30,28%	29,61%	31,57%
Reticulócitos Corrigidos	-	-	-	3,83%	4,86%	1,9%
Classificação	-	-	-	Macrocítica Hipocrômica	Macrocítica Hipocrômica	Macrocítica Normocrômica

Valores de referência: VCM: 60 A 77% ~ CHCM: 31-36% ~ Reticulócitos Corrigidos: >1%.

Tabela 2. Evolução em eritrograma do paciente. Fonte: Arquivo pessoal.

Conforme os dados relatados, o animal apresentava distúrbios hemostáticos evidentes, com evolução rápida e redução de qualidade de vida, sem diagnóstico *ante-mortem*. Após eutanásia foi realizada necropsia para elucidação do caso, sendo identificada neoplasia epitelial maligna sem definição do sítio primário. Entretanto, a principal suspeita levantada a partir das alterações macro e microscópicas foi o carcinoma urotelial.

O carcinoma urotelial geralmente cursa com alterações ultrassonográficas de espessamento focal da parede da bexiga, podendo ser notada presença de massa intravesical ou não. Um tumor pode ser diferenciado de um coágulo sanguíneo por sua imobilidade e a presença de fluxo sanguíneo dentro da massa (NYLAND et al., 2015). Em imagens ultrassonográficas do paciente, em vesícula urinária era notado coágulo de aumento progressivo, entretanto, sem presença de alterações de espessura e morfologia de parede, não sendo levantada suspeita neoplásica a partir das imagens obtidas.

	DIA 0	DIA 10	DIA 20
Alterações de bexiga em ultrassonografia	Parede normoespessa, morfologia usual, presença de coágulo de 3,77 cm x 0,72.	Topografia e formato usuais, presença de coágulo de 5,69 cm x 2,51 cm.	Topografia e formato usuais, presença de coágulo de 6,48 cm x 2,91cm.

Tabela 3. Evolução ultrassonográfica de vesícula urinária durante a internação. Fonte: Arquivo pessoal.

No decorrer do tratamento clínico, foi possível notar área de infarto renal em imagens ultrassonográficas do paciente, sendo essas compatíveis com quadro de coagulopatias, nefropatias e trombozes, corroborando com alterações encontradas em necropsia (PENNICK E ANJOU, 2015).

Os dados da necropsia corroboram com Bailey (2020), sendo possível correlacionar as alterações clínicas e hematológicas ao processo neoplásico identificado. Conforme Lambert et al. (2017), a formação de trombo neoplásico identificada, é compatível com quadro metastático associado às desordens hemostáticas causadas pelo tumor.

Segundo Saavedra et al. (2011), pacientes portadores de neoplasias frequentemente apresentam desordens hemostáticas. No relato acima, é possível notar a presença de alterações compatíveis com quadro neoplásico e coagulação intravascular disseminada.

A fim de uma conclusão diagnóstica do sítio primário do carcinoma apresentado pelo animal e dados para complementação do estudo, deve ser realizada imunohistoquímica do material coletado, com a utilização de marcadores como citoqueratina e uroplaquina, conforme citado por Fulkerson e Knapp (2020).

5 CONCLUSÃO

Alterações metastáticas e hematológicas são frequentes em pacientes oncológicos e é de extrema importância conhecer sobre os seus mecanismos e diagnósticos. A partir do relato apresentado, é possível concluir que o paciente apresentou quadro de tromboembolismo com provável causa neoplásica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme descrito, o paciente apresentou alteração ocular importante, entretanto, não foi feita análise do olho *post-mortem*, sendo possível a observação crítica do comprometimento da avaliação da alteração juntamente aos outros achados macro e microscópicos à necropsia. Tendo em vista a ausência de definição do sítio primário do carcinoma apresentado, como forma de maior elucidação do caso, é indicada realização de imunohistoquímica para definição do sítio primário do carcinoma.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREASEN, E.B.; TRANHOLM, M.; WIINBERG, B.; MARKUSSEN, B.; KRISTENSEN, A.T. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2012. Disponível em: <http://www.actavetscand.com/content/54/1/3>. Acesso em: 26 de setembro de 2022.

BAILEY, D.B. Paraneoplastic Syndromes: Hematologic Manifestations of Cancer. In: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. *Small animal clinical oncology*. 6. Ed. Elsevier, 2020. Cap. 5, p. 98-112.

BORAL, B.M.; WILLIAMS, J.D.; BORAL, L.I. Disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Clinical Pathology Advance*. v. 145, n. 6, p. 670–680. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcp/article/146/6/670/2703125?login=false>. Acesso em: 2 de setembro de 2022.

FÁVARO, W.J.; ALONSO, J.C.C.; SOUZA, B.R.; REIS, I.B.; GONÇALVES, J.M.; DECKMANN, A.C.; OLIVEIRA, G.; DIAS, Q.C.; DÚRAN, N. New synthetic nano-immunotherapy (OncoTherad®) for non-muscle invasive bladder cancer: Its synthesis, characterization and anticancer property. *Journal tissue and cell*. Campinas, 2022. Disponível em: [New synthetic nano-immunotherapy \(OncoTherad®\) for non-muscle invasive bladder cancer: Its synthesis, characterization and anticancer property - ScienceDirect](#). Acesso em: 01 de dezembro de 2022.

FULKERSON, C.M.; KNAPP, D.W. Tumors of the Urinary System: Canine Urinary Bladder Tumors. In: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. *Small animal clinical oncology*. 6. Ed. Elsevier, 2020. Cap. 30, p. 645-656.

JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1.ed. Roca, 2015. 7047p.

KAMSTOCK, D.A.; RUSSEL, D.S.; POWERS, B.E. The Pathology of Neoplasia. In: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. *Small animal clinical oncology*. 6. Ed. Elsevier, 2020. Cap. 3, p. 98-112.

KRISTENSEN, A.T.; WIINBERG, B.; JESSEN, L.R.; ANDREASEN, E.; JENSEN, A.L. Evaluation of human recombinant tissue factor-activated

thromboelastography in 49 dogs with neoplasia. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0030.x>. Acesso em: 01 de setembro de 2022.

KLEIN, B.G. *Cunningham: Tratado de fisiologia veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1599p.

LAMBERT , A.W.; PATTABIRAMAN , D.R.; WEINBERG , R.A. Emerging biological principles of metastasis. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308465/pdf/nihms832139.pdf>. Acesso em: 20 de Setembro de 2022.

MUKAI, M.; OKA, T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Cardiology*. Osaka, 2018. Disponível em: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(18\)30061-3/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(18)30061-3/fulltext). Acesso em: 22 de Agosto de 2022.

NYLAND, T.G.; WIDMER, W.R.; MATTOON, J.S.; Urinary Tract. In: WIDMER, W.R.; MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. *Small animal diagnostic ultrasound*. 3.ed. Elsevier, 2015. Cap. 16, p. 557-608.

NELSON, W.R.; COUTO, C.G. Distúrbios da hemostasia. In: __. *Medicina interna de pequenos animais*. __. *Distúrbios da hemostasia*. Trad. 5. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap. 85, p. 3607-3662.

PAPAGEORGIU, C.; JOURDI G.; ADJAMBRI, E.; WALBORN, A.; PATEL, P.; FAREED, J.; ELALAMY, I.; HOPPENSTEADT, D.; GEROTZAFAS, G.T. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710154/pdf/10.1177_1076029618806424.pdf. Acesso em: 10 de setembro de 2022.

PENICK, D.; D'ANJOU, M.A. *Atlas of: Small animal ultrasonography*. 2.ed. Willey Blackwell, 2015. 586p.

RASKIN, R.E.; MEYER, D.J.; BOES, K.M. *Canine and Feline cytopathology*. 4. Ed. Elsevier, 2016. 2772p.

SAITO, F.R.; LANA, M.V.G.; MEDRADO, R.F.V; CHAMMAS, R. *Fundamentos de oncologia molecular*. 1.ed. Editora Atheneu, 2015. 501p.

SARMIENTO M.J.; WI S.M.; PIAO Z.; STINER S.E. Metástase cerebral solitária de carcinoma de células de transição após remissão de 14 anos de câncer de bexiga tratado com gem citabina: relato de caso e revisão de literatura. *Surg Neurol Int.* 2012. Disponível em: <http://www.surgicalneurologyint.com>. Acesso em: 12 de setembro de 2022.

SAAVEDRA, P.V.; GARCÍA, A.L.; LÓPEZ, S.V.; COUTO, G.; Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: A thromboelastographic characterization of hypercoagulability. *The veterinary journal.* 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10900233>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.

SCHULLER, S.; FRANCEY, T.; HARTMANN, K.; HUGONNARD, M.; KOHNS, B.; NALLY, J.E.; SYKES, J. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice.* California, 2015.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A.; CARDOSO, L.; PENISSI, M.G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3125381/pdf/1756-3305-4-86.pdf>. Acesso em: 20 de Agosto de 2022.

STOKOL, T. Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs and cats: the past, the present, and the future. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* v.42, p.189-202, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561611001719?via%3Dihub>. Acesso em: 17 de Setembro de 2022.

THRALL, M.A.; WEISER, G.; ALLISON, R.W.; CAMPBELL, T.W. *Veterinary hematology, clinical chemistry, and cytology.* 3.ed. Wiley Blackwell, 2022. 1059p.