



Distúrbios hemostáticos em cães com neoplasia: revisão de literatura

[Hemostatic disorders in dogs with cancer: review article]

"Revisão/Review"

AF Vital¹, MFR Sobreira², SG Calazans³

¹Curso de graduação em medicina veterinária/UNIFRAN, Franca-SP,Brasil.

²Curso de medicina veterinária do Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto-SP/Brasil.

³Programa de Mestrado em Medicina Veterinária de Pequenos Animais da UNIFRAN, Franca-SP/Brasil.

Resumo

As coagulopatias têm sido relatadas em cães com diferentes tipos de neoplasias. Apesar do conhecimento sobre alterações hemostáticas, o estado de hipercoagulabilidade na medicina veterinária raramente é diagnosticado em vida, já que exames laboratoriais para avaliação da hemostasia não são realizados de rotina. Aproximadamente 50% dos pacientes humanos com câncer e 90% de pacientes com metástase apresentam alteração nos testes de coagulação. Tanto o estado de hipercoagulabilidade quanto o de hipocoagulabilidade podem estar associados à coagulação intravascular disseminada, dependendo da evolução da doença. Tendo em vista a escassez de informações sobre a integridade do mecanismo hemostático em cães com tumores malignos, esta revisão de literatura pretende descrever aspectos relacionados aos distúrbios de coagulação presentes nesta espécie.

Palavras-chave: canino, coagulopatia, tumor.

Abstract

The coagulopathies have been reported in dogs with different types of malignancies. Despite knowledge about hemostatic disorders, hypercoagulable state in veterinary medicine is rarely diagnosed in life, since laboratory hemostatic tests are not performed routinely. Approximately 50% of human patients with cancer and 90% of patients with metastatic present changes in coagulation tests. Both the hypercoagulable state as hypocoagulable may be associated with disseminated intravascular coagulation, depending on the stage of the disease. Given the paucity of information about the integrity of hemostatic mechanism in dogs with malignant tumors, this review article aims to describe features related to coagulation disorders in this specie.

Key words: canine, coagulopathy, tumor.

Introdução

Alterações hemostáticas são comuns em pacientes humanos com neoplasia, podendo acarretar tromboembolismo ou Coagulação Intravascular Disseminada (MARINHO e TAKAGAKI, 2008). Alguns

estudos em medicina veterinária, principalmente relacionados à espécie canina, sugerem que essas coagulopatias ocorrem com frequência semelhante (ANDREASEN et al. 2012; CHILDRESS, 2012). Ainda, para ambas as

(*) Autor para correspondência/Corresponding author: Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201 – Parque Universitário, Franca, SP, Brasil, CEP 14404-600. Tel.: (16) 3711 8713. Email: sgcalazans@gmail.com

Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201 – Parque Universitário, Franca, SP, Brasil, CEP 14404-600. Tel.: (16) 3711 8713. E-mail: sgcalazans@gmail.com

Recebido em: 02 de setembro de 2013.

Aceito em: 23 de março de 2014.

espécies, a relação entre tromboembolismo e metástase torna-se cada vez mais consistente, assim como a gravidade da coagulopatia pode estar associada com o tipo histológico do tumor (GOLDSMITH, 2001; ANDREASEN et al. 2012).

Apesar da importância do diagnóstico dos distúrbios hemostáticos, os testes de coagulação raramente são solicitados pelo médico veterinário na rotina clínica (KRISTENSEN et al., 2008). Muitos pacientes portadores de neoplasias são submetidos a procedimento cirúrgico para ressecção do tumor. Contudo, a maior parte deles é assintomática e, diante da presença de tromboembolismo ou CID subclínicos, os animais podem apresentar complicações inesperadas e a hemorragia pode ser fatal (KRISTENSEN et al., 2008; ANDREASEN et al. 2012; CHILDRESS, 2012).

A identificação do estado de hipercoagulabilidade mostra-se importante não somente pelo risco cirúrgico ou tromboembólico. Atualmente, é reconhecido o benefício da terapia anticoagulante em pacientes oncológicos humanos. Dentro desse contexto, Marinho e Takagaki (2008) afirmaram que as drogas anticoagulantes podem minimizar os efeitos pró-oncológicos, não só por inibir a trombina e a fibrina, mas também por dificultar a penetração nos tecidos e a angiogênese. De fato, estudos recentes têm divulgado o possível potencial da aspirina na prevenção do câncer, na redução do índice de morte por câncer e ainda, na redução do risco em desenvolver metástase (ROTHWELL et al. 2012). Outras pesquisas revelam que a terapia com heparina pode prolongar o tempo de sobrevivência em pessoas com diferentes tipos de neoplasias (DOLOVICH et al., 2000). Entretanto, para que os pacientes possam ser favorecidos pelas terapias anticoagulantes, é imperiosa a realização dos testes de coagulação.

Tendo em vista a escassez de informações sobre a integridade do mecanismo hemostático em cães com tumores malignos, esta revisão de literatura

pretende descrever aspectos relacionados aos distúrbios de coagulação presentes nesses animais.

Hemostasia

O sangue constitui o principal sistema de transporte do corpo, circulando no interior de artérias, veias e capilares. Quando um vaso sanguíneo é lesado, inicia-se o processo de hemostasia (CARLOS e FREITAS, 2007), conjunto de mecanismos que permitem que o sangue permaneça fluido (sem coágulos), sem causar hemorragia (TROY, 1988; BAKER, 2007).

Os componentes do sistema hemostático incluem plaquetas, vasos, proteínas da coagulação do sangue, anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise (FRANCO, 2001). O mecanismo hemostático pode ser dividido em três fases: hemostasia primária, hemostasia secundária (coagulação) e hemostasia terciária (fibrinólise) (BAKER, 2007; LOPES et al., 2007; CARLOS e FREITAS, 2007).

A hemostasia primária tem início imediatamente após a injúria vascular, promovendo vasoconstrição que, por conseguinte, diminui o fluxo sanguíneo e controla a hemorragia. Devido ao contato do tecido subendotelial com o colágeno, ocorre a agregação plaquetária dependente do fator VII ou von Willebrand. Após este evento, a agregação entre as plaquetas é mantida pelo fibrinogênio, uma proteína solúvel do plasma (BAKER, 2007).

A coagulação é uma série de etapas de ativação, sequenciais, onde um substrato pró-enzima (fator de coagulação) é ativado para atuar na próxima etapa da reação, denominando-se este fenômeno de “cascata de coagulação” (GUYTON; HALL, 2002; KERR, 2003). A coagulação consiste basicamente na conversão do fibrinogênio em fibrina, que forma uma rede de fibras elásticas, constituindo o tampão hemostático. Esta conversão do fibrinogênio em fibrina ocorre pela ação de uma enzima denominada trombina. A ativação da coagulação pode ocorrer por dois mecanismos relacionados intimamente, a via extrínseca e a via intrínseca. Ambas

levam à formação de fibrina por uma via X, que converte protrombina em trombina, favorecendo a formação de fibrina, estabilizada pelo fator XIII (BAKER, 2007; LOPES et al., 2007; CARLOS e FREITAS, 2007).

A fibrinólise é o mecanismo final da hemostasia, na qual o fibrinogênio e a fibrina são degradados, promovendo a reparação tecidual. Este evento é mediado principalmente por uma proteína derivada do plasminogênio, denominada plasmina. Ao se degradar fibrina, formam-se os produtos de degradação de fibrina (TROY, 1988; BAKER, 2007).

Avaliação laboratorial da hemostasia

Os exames laboratoriais para avaliação da hemostasia devem ser interpretados em associação com a anamnese e o exame clínico do paciente. O histórico de traumas, doenças hematológicas, ou mesmo a administração de alguns medicamentos, podem auxiliar na determinação da causa do distúrbio hemostático (MARUYAMA et al., 2004; CHILDRESS, 2012; ANDREASEN et al., 2012).

A contagem de plaquetas pode ser realizada manualmente em câmara de Neubauer ou através de um contador automático, que oferece maior precisão. Isso permite avaliar a hemostasia primária, já que as plaquetas têm papel fundamental na fase inicial do mecanismo de coagulação (LOPES et al., 2007). A hemostasia secundária pode ser avaliada mediante obtenção do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP), e dosagem de fibrinogênio (LUBAS et al., 2010).

Para a avaliação da fibrinólise, recomenda-se a determinação de produtos de degradação de fibrina, como os dímeros-D (GRIFFIN, 2004). Estes podem ser obtidos por reação de aglutinação em látex, através de *kits* disponíveis comercialmente (STOCKOL et al., 2000; NELSON e ANDREASEN, 2003). Embora os *kits* comerciais utilizem um recombinante humano podem ser utilizados em cães, como

final comum. Esta via comum ativa o fator comprovaram os estudos de Stockol et al. (2000) e Nelson e Andreasen, 2003). Ambas as pesquisas demonstraram sensibilidade e especificidade próximas a 100%, na detecção da CID em cães.

Alterações hemostáticas em pacientes com câncer

As coagulopatias têm sido relatadas em cães com diferentes tipos de neoplasias. Entretanto, inicialmente, as alterações hemostáticas podem não se manifestar clinicamente (ANDREASEN et al., 2012; CHILDRESS et al., 2012), justificando a necessidade da realização de testes de coagulação antes do distúrbio tromboembólico ou hemorragia se desenvolverem.

Em pacientes oncológicos, a trombina e a fibrina estão aumentadas em consequência do tumor e estimulam o seu crescimento. A trombina apresenta potente capacidade angiogênica nas células endoteliais e atua como fator de crescimento para as células tumorais. A fibrina induz a expressão citocinas com propriedades angiogênicas e serve de matriz para a migração das células neoplásicas e para a formação de novos vasos sanguíneos. A fibrina também forma uma camada protetora nas células tumorais, dificultando seu reconhecimento pelo do sistema imune e auxiliando o ancoramento na parede vascular (PRANDONI et al., 2005; MARINHO e TAKAGAKI, 2008).

Além disso, a relação entre plaquetas e a progressão tumoral torna-se cada vez mais consistente. As plaquetas podem proteger as células neoplásicas do sistema imune dentro do vaso sanguíneo, detendo-as em seu interior e assim permitir que elas sobrevivam até alcançarem o sítio secundário, ou seja, origem metástase (GAY e FELDING-HABERMANN, 2011).

Coagulabilidade

Em pacientes humanos, os distúrbios de coagulação têm sido relacionados a neoplasias desde 1865, por Trousseau, que sugeriu um “estado de hipercoagulabilidade”

em pacientes com câncer. Atualmente, a relação entre tromboembolismo e câncer (MARINHO e TAKAGAKI, 2008; GAY e FELDING-HABERMANN, 2011; CHILDRESS, 2012).

A trombose é hoje a segunda causa de morte em pacientes com câncer e está associada a uma piora significativa da sobrevida desses indivíduos, secundária a eventos recorrentes e complicações hemorrágicas (TABAK e TORRES, 2011).

Segundo Marinho e Takagaki (2008), a hipercoagulabilidade pode ser a primeira manifestação do câncer. Várias anormalidades subclínicas no sistema hemostático podem ser diagnosticadas na maioria dos pacientes portadores de neoplasias (TABAK e TORRES, 2011). De fato, uma neoplasia pode ativar a coagulação pela liberação de tromboplastina (também conhecida como fator tissular), fator procoagulante e citocinas inflamatórias (GRIGNANI e MAIOLO, 2000; MANGIERI, 2009; TABAK e TORRES, 2011).

Dentro desse contexto, a hipercoagulabilidade parece favorecer a progressão tumoral, principalmente no desenvolvimento de metástases. Alguns estudos experimentais demonstraram esta relação (MARINHO e TAKAGAKI, 2008; GAY e FELDING-HABERMANN, 2011). De maneira semelhante, o tratamento com anticoagulantes pode prevenir não só o tromboembolismo, mas também, a progressão tumoral (LECUMBERRI et al., 2005). Aproximadamente 50% dos pacientes humanos com câncer e 90% de pacientes com metástase apresentam alteração nos testes de coagulação (SUN et al., 1979; EDWARDS et al., 1987; GOLDSMITH, 2001).

Apesar do conhecimento sobre alterações hemostáticas, o estado de hipercoagulabilidade na medicina veterinária raramente é diagnosticado em vida, já que exames laboratoriais para avaliação da hemostasia não são realizados de rotina em pacientes com câncer (KRISTENSEN et al., 2008). Um recente estudo de Laurensom et al. (2010) revelou

está bem estabelecida

que dos 80 cães com trombose da veia esplênica, 43 (54%) apresentavam neoplasia. Childress, (2012) sugere que o câncer é a maior causa das doenças tromboembólicas em pequenos animais e que, portanto, exerce influência significativa sobre o índice de morbidade e mortalidade nesses animais. Aproximadamente 43% das cadelas com carcinoma mamário apresentam TP e TTPa alterados, que incitam a hipercoagulabilidade nesses casos (STOCKHOUS et al., 1999).

Embora a hipercoagulabilidade e o tromboembolismo sejam mais comuns, hipocoagulabilidade e hemorragia ocorrem com menor frequência (CHILDRESS, 2012). Kristensen et al. (2008) analisaram a coagulação em 36 cães pela técnica de tromboelastografia e detectaram 18 (50%) casos de hipercoagulabilidade contra seis (17%) de hipocoagulabilidade. Esta pode ser causada pela diminuição no número ou funcionalidade de plaquetas e de proteínas plasmáticas envolvidas na coagulação, produção de substâncias anticoagulantes pelo tumor (mastocitomas podem liberar heparina) e aumento da viscosidade do plasma (linfomas e leucemias podem produzir imunoglobulinas excessivamente) (O'KEEFE e COUTO, 1988; CHILDRESS, 2012).

Contagem de plaquetas

De acordo Gay e Felding-Habermann (2011), a contagem de plaquetas costuma oscilar durante a progressão do câncer e pode prever o comportamento clínico da doença.

Os principais mecanismos que podem causar trombocitopenia em animais com neoplasias são: produção diminuída devido à mieloptose, consumo e destruição (trombocitopenia auto-imune), sequestro e distribuição anormal (por hepatomegalia e/ou esplenomegalia) ou perda excessiva de plaquetas (CHISHOM-CHAIT, 2000; SANTOS, 2005; CHILDRESS, 2012).

A incidência da trombocitopenia em cães com câncer é bastante variável. Madewall (1980) avaliou a coagulação em 100 cães com neoplasia e detectou trombocitopenia em 36% dos animais, além de alterações nos testes de coagulação em 83%. Já Grindem et al. (1994), avaliando 2.059 cães com neoplasias, diagnosticaram trombocitopenia em apenas 10% dos animais, observada com maior frequência nos casos de neoplasias linfoides, carcinomas e sarcomas.

Por outro lado, não é rara a presença de trombocitose em pacientes com neoplasias (HAMMER, 1991; NEEL et al., 2012). Este fenômeno parece acontecer em decorrência da produção de trombopoietina, mediada por interleucina-6, uma citocina inflamatória (CHILDRESS, 2012). Neel et al. (2012) realizaram um estudo retrospectivo com 165 cães com trombocitose. Cerca de 40% dos animais eram portadores de neoplasia, principalmente carcinomas, linfomas e mastocitomas. Ao analisarem a intensidade da trombocitose, estes pesquisadores também observaram que, entre os pacientes com contagem de plaquetas considerada “marcante” ($850-959 \times 10^3/uL$) e “extrema” ($970 \times 10^3/uL$), 50% eram cães com neoplasia.

Coagulação intravascular disseminada

A maioria dos pacientes oncológicos desenvolve CID crônica assintomática (THOMASON et al., 2005; MANGIERI, 2009; CHILDRESS, 2012), manifestada por trombocitopenia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada e redução de fibrinogênio, mesmo diante da ausência de um quadro hemorrágico espontâneo (MANGIERI, 2009).

Esta síndrome ocorre devido à ativação excessiva da cascata de coagulação, causando a formação de microtrombos e falência múltipla de órgãos (THOMASON et al., 2005). A CID pode causar diátese hemorrágica e tendência à trombose, sendo secundária, por exemplo, a carcinomas e leucemias agudas (BICK,

1998; CALVERLEY e LIEBMAN, 2000; SABA e MORELLI, 2009).

Apesar de Feldman et al. (1981) terem afirmado que o câncer é a principal causa de CID em cães, mais recentemente, Maruyama et al. (2004) relataram uma incidência de 10% num população de 208 cães com neoplasias malignas. Entre as mais comuns, destacaram-se o hemangiossarcoma, o carcinoma mamário e carcinoma pulmonar. De fato, o hemangiossarcoma é a principal neoplasia relacionada a CID (HAMMER et al., 1991; MARUYAMA et al., 2004).

Tanto o estado de hipercoagulabilidade quanto o de hipocoagulabilidade podem estar associados à CID, dependendo da evolução da doença (CHILDRESS, 2012). Em pacientes com a neoplasia avançada ou com presença de metástase, a CID crônica é uma manifestação frequente de hipercoagulabilidade (THOMASON et al., 2005). Nestes casos, estabelecer o diagnóstico de CID pode ser difícil e requerer, além da contagem de plaquetas, a determinação dos valores de TP, TTPa, fibrinogênio, PDFs e dímeros-D, assim como de anti-trombina e a detecção de esquistócitos no esfregaço sanguíneo (THOMASON et al., 2005; CHILDRESS, 2012).

Principais tumores que causam coagulopatias em cães

Em um estudo de Hammer et al. (1991), 50% de 17 cães com hemangiossarcoma desenvolveram CID, ao passo que 25% evoluíram ao óbito em decorrência de transtornos hemostáticos. Hemangiossarcomas são abundantemente vascularizados, ocasionando sequestro de plaquetas e consequente trombocitopenia, principalmente quando acometem fígado ou baço (CHILDRESS, 2012). Em alguns casos, a trombocitopenia pode ter origem microangiopática, uma vez que o excesso de fibrina nos vasos sanguíneos pode levar à destruição das plaquetas (CHISHOM-CHAIT, 2000). Coagulopatias têm sido relatadas em casos de carcinomas

mamários, particularmente o carcinoma inflamatório. De acordo com Stockhaus et al. (1999), a presença de alterações hemostáticas deve ser interpretada como um indicador prognóstico para os carcinomas mamários caninos. Estes pesquisadores observaram que 2/3 de 60 cães com neoplasias mamárias apresentaram alterações em pelo menos um dos testes de coagulação utilizados, principalmente em cadelas em estádios clínicos avançados da doença. Neste estudo, as alterações hemostáticas estavam relacionadas à presença de metástase, tumores com necrose ou aderidos à musculatura e aos carcinomas inflamatórios. Em um recente estudo de Marconato et al. (2009), a presença de coagulopatia em cadelas com carcinoma inflamatório mostrou-se um importante fator prognóstico. Nesta pesquisa, foram avaliadas 43 cadelas com carcinoma inflamatório, das quais 29 (21%) desenvolveram coagulopatia. Essas pacientes apresentaram tempo de sobrevivência significativamente mais curto em relação às demais.

Alterações na coagulação também podem ser observadas em cães com mastocitoma (ROGERS, 1992; LEMARIÉ et al., 1995). Estima-se que aproximadamente 9% dos cães com mastocitoma cutâneo desenvolvem trombocitopenia (ENDICOTT et al. 2007). Mastócitos neoplásicos apresentam grânulos contendo aminas vasoativas como heparina e histamina, aumentadas 25 a 50 vezes em relação a um mastócito normal (ROGERS, 1986). A produção de heparina é a principal causa das coagulopatias em cães com mastocitoma (HOTTENDORF et al., 1965; O'KEEFE e COUTO, 1988; CHILDRESS et al., 2012). Esta enzima tem ação anticoagulante, já que impede a conversão da protrombina e trombina (CHILDRESS et al., 2012).

Neoplasias hematopoiéticas tais como linfomas, leucemias e o mieloma múltiplo podem causar aumento de imunoglobulinas e interferir na função plaquetária, bem como inibir alguns fatores

de coagulação, ocasionando diátese hemorrágica (O'KEEF e COUTO, 1988; BAIN e CATOVSKY, 1995). A trombocitopenia é frequentemente observada em decorrência de mielofitose, esplenomegalia ou, raramente, de natureza imunomediada (CHILDRESS et al., 2012). Em pacientes humanos, a CID está associada ao linfoma em aproximadamente 3,2% dos casos principalmente quando a doença está avançada (estádio IV). Nestes casos, observam-se prolongamento nos tempos de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e de protrombina (TP), além do aumento nos níveis plasmáticos de fibrinogênio e de dímeros-D (WADA et al., 2005).

Considerações finais

Diferentes neoplasias podem causar alterações hemostáticas. Contudo, estes distúrbios ainda são pouco diagnosticados, em cães.

Referências

- 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* v.54, n.3, 2012.
- BAIN, B.J; CATOVSKY, D. The leukaemic phase of non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*, v.48, p.189-193, 1995.
- BAKER, D.C. Diagnóstico dos distúrbios hemostáticos. In: THRALL, M.A. *Hematologiae Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca, 2007. p. 170-187.
- BICK, R.L. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiologic mechanisms and manifestations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v.24, n.1, p.3-18, 1998.
- CALVERLEY, D.; LIEBMAN, H.A. Disseminated intravascular coagulation. In: HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTIL, S.J. et al., editors. *Hematology: basic principles and practice*, 3ª ed., New York:Churchill Livingstone, 2000. p.1983-1995.
- CARLOS, M.M.L; FREITAS, P.D.F de S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Veterinaria Brasília*, v.1, n.2, p.49-55, 2007.

- CHILDRESS, M.O. Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient, **Veterinary CHISHOLM-CHAIT, A.** Mechanisms of thrombocytopenia in dogs with cancer. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 22, p.1006–1018, 2000.
- DOLOVICH, L.R.; GINSBERG, J.S.; DOUKETIS, J.D.; HOLBROOK, A.M.; CHEAH, G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. **Archives of Internal Medicine**, v.160, n.2, p.181-8, 2000.
- EDWARDS, R.L.; RICKLES, F.R.; MORITZ, T.E.; HENDERSON, W.G.; ZACHARSKI L.R.; FORMAN, W.B: Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, v.88, p.596-602, 1987.
- ENDICOTT, M.M; CHARNEY, S.C; MCKNIGHT, J.A; LOAR, A.S; BARGER, A.M; BERGMAN, P.J. Clinicopathologic findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumors: 157 cases (1999-2002). **Veterinary and Comparative Oncology**, v.5, n.1, p.31-37, 2007.
- FELDMAN, B.F; MADEWELL, B.R; O'NEILL, S. Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, plasminogen, and coagulation abnormalities in 41 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.179, p.151–154, 1981.
- FRANCO, R.F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, v.34, p.229-237, 2001.
- GAY, L.J.; FELDING-HABERMANN, B. Contribution of platelets to tumour metastasis. **Nature Reviews Cancer**, v.11, p.123-134, 2011.
- GOLDSMITH, G.H. Hemostatic changes in patients with malignancy. **International Journal of Hematology**, v.73, p.151-156, 2001.
- GRIFIN, A. Use of the D-dimer test in veterinary clinical practice Australian College of Veterinary Scientists – Science Week 2004 – **Small Animal Medicine Chapter meeting**, p.30-32.
- GRIGNANI, G; MAIOLO, A. Cytokines and hemostasis. **Haematologica**, v.85, n.9, p.967-972, 2000.
- GRINDEM, C.B.; BREITSCHWERDT, E.B.; CORBETT, W.T., PAGE, R.L.; JANS, H.E. Thrombocytopenia associated with neoplasia in **Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.42, p.123–155, 2012.
- dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.8, p.400–405, 1994.
- GUYTON, A.C; HALL JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10 ed. Guanabara Koogan, 2002. Rio de Janeiro.
- HAMMER, A.S. Thrombocytosis in dogs and cats: a retrospective study. **Comparative Haematology International**, v.1, p.181–186, 1991.
- HOTTENDORF, G.H; NIELSEN, S.W.; KENYON, A.J. Canine mastocytoma: I. Blood coagulation time in dogs with mastocytoma. **Veterinary Pathology**, v.2, p.129–141, 1965.
- NEEL, J.A.; SNYDER, L; GRINDEM C.B. Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v.41, n.2, p.216–222, 2012.
- KERR, M.G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária: bioquímica clínica e hematologia**, 2 ed, São Paulo: Roca, 2003, 436p.
- 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**, v.22, p.140-147, 2008.
- LAURENSEN M.P; HOPPER K; HERRERA MA; JOHNSON, E.G. Concurrent diseases and conditions in dogs with splenic vein thrombosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, p.1298–1304, 2010
- LECUMBERRI, R.; PARAMO, J.A.; ROCHA, E. Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. **Haematologica**, v.90, p.1258–1266, 2005.
- LEMARIÉ, J.R.; LEMARIÉ, L.S.; HEDLUND, S.C. Mast cell tumors: Clinical management. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.17, n.9, p.1085-1101, 1995.
- LOPES S.T.A; BIONDO A.W; SANTOS A.P. manual de patologia clínica veterinária, 3ª ed. 2007. 107p. Disponível em <http://www.zoo.ba.gov.br/biblioteca/veterinaria/manual_patoclinvet.pdf> 2013.
- LUBAS, C.; CALDIN, M.; WIINBERG, B.; KRISTENSEN, A.T. Laboratory testing of coagulation disorders. In.: WEISS, D.J.; WARDROP, K.L. **Schalm's Veterinary Hematology**, 6 ed. Wiley-Blackwell, 2010, p. 1082-1100.

- MADWELL, B.R.; FELDMAN, B.F.; O'NEILL, S. Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease. **Thrombosis and Haemostasis**, v.44, p.35-8, 1980.
- MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In.:DALECK, C.R.; RODASKI, S.R.; DE NARDI, A.B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 1ª ed 2009, p.238-249.
- MARCONATO, L.; ROMANELLI, G.; STEFANELLO, D.; GIACOBONI, C., BONFANTI, U.; BETTINI, G.; FINOTELLO, R.; VERGANTI, S.; VALENTI, P.; CIARAMELLA, L.; ZINI, E. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.235, p.967-972, 2009.
- MARINHO F.C DE A; TAKAGAKI T.Y. Hypercoagulability and lung cancer. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.34, n.5, p.312-322, 2008.
- MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.66, n.5, p.573-5, 2004.
- NEEL, J.A.; SNYDER, L; GRINDEM C.B. Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v.41, n.2, p.216-222, 2012.
- NELSON, O.L.; ANDREASEN, C. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, p.830-834, 2003.
- O'KEEFE, D.A.; COUTO, C.G. Coagulation abnormalities associated with neoplasia. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.18, p.157-168, 1988.
- PRANDONI, P.; FALANGA, A.; PICCIOLI, A. Cancer and venous thromboembolism. **The Lancet Oncology**, v.6, n.6, p.401-410, 2005.
- ROGERS, K.S. Coagulation disorders associated with neoplasias in dog. **Veterinary Medicine**, v.1, p. 55-61, 1992.
- ROGERS, K.S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.1, p.87-102, 1986.
- ROTHWELL, P.M.; WILSON, M.; PRICE, J.F.; BELCH, J.F.F; MEADE, T.W.; MEHTA, Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. **The Lancet**. v.379, n.9826, p. 1591-1601, 2012.
- SABA, H.I.; MORELLI, G.A.; SABA, R.I. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in cancer. **Cancer Treatment and Research**, v.148, p.137-156, 2009.
- SANTOS, A.P. Avaliação da hemostasia e distúrbios da coagulação. In: González, F.H.D., Santos, A.P. (eds.): **Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p.46-61, 2005.
- STOCKHAUS, C.; KOHN, B.; RUDOLPH, R.; BRUNNBERG, L.; GIGER, U. Correlation of haemostatic abnormalities with tumor stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. **The Journal of Small Animal Practice**, v.40, p.326-31, 1999.
- STOKOL, T.; BROOKS, M.B.; ERB, H.N.; MAULDIN, G.E. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. **American Journal of Veterinary Research**, v.61, p.393-398, 2000.
- SUN N.C.J; MCAFEE W.M; HUM G.J; WEINER, J.M. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies. **American Journal of Clinical Pathology**, v.71, p.10-6, 1979.
- TABAK, D.; TORRES, L. G.; NAHOUM, B. Câncer e trombose. **Onco&**, p. 26-32, 2011.
- THOMASON, J.D.; CALVERT, C.A.; GREENE, C.E. DIC: Diagnosing and treating a complex disorder. **Veterinary Medicine**, v.100, p.670-8, 2005.
- TROUSSEAU, A. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, v.3, p.654-712, 1865.
- TROY, G.C. An overview of hemostasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.18, n.1, p.5-20, 1988.
- WADA, H.; SASE, T.; YAMAGUCHI, M. Hypercoagulant states in malignant lymphoma. **Experimental Oncology**, v.27, n.3, p.179-85, 2005.