

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/01/2022.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**DETERMINAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DAS
VARIÁVEIS TROMBOELASTOGRÁFICAS SEM O USO DE
ATIVADORES EM DIFERENTES AMOSTRAS SANGUÍNEAS
DE CÃES HÍGIDOS**

Tauara dos Santos Dias

Médica veterinária

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**DETERMINAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DAS
VARIÁVEIS TROMBOELASTOGRÁFICAS SEM O USO DE
ATIVADORES EM DIFERENTES AMOSTRAS SANGUÍNEAS
DE CÃES HÍGIDOS**

Discente: Tauara dos Santos Dias

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre no programa de pós-graduação em Ciências Veterinárias na área de Patologia Animal.

D541d

Dias, Tauara dos Santos

Determinação dos intervalos de referência das variáveis tromboelastográficas sem o uso de ativadores em diferentes amostras sanguíneas de cães hígidos / Tauara dos Santos Dias. -- Jaboticabal, 2021

64 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

1. Canina. 2. Coagulação. 3. Hemorragia. 4. Hemostasia. 5.

Trombo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

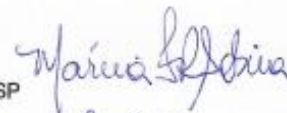
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: DETERMINAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DAS VARIÁVEIS TROMBOELASTOGRÁFICAS SEM O USO DE ATIVADORES EM DIFERENTES AMOSTRAS SANGUÍNEAS DE CÃES HÍGIDOS

AUTORA: TAUARA DOS SANTOS DIAS

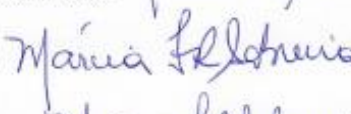
ORIENTADORA: MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Patologia Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA (Participação Virtual)
Núcleo Hospitalar Veterinário / Centro Universitário Moura Lacerda - Ribeirão Preto/SP



Profa. Dra. MICHELLY FERNANDES DE MACEDO (Participação Virtual)
Universidade Federal do Semi-Árido-UFERSA / Mossoró/RN



Profa. Dra. ROSEMERI DE OLIVEIRA VASCONCELOS (Participação Virtual)
Departamento de Patologia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Jaboticabal, 23 de julho de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Tauara dos Santos Dias, filha de Henrique Tadeu Marques Dias e Maria José dos Santos Dias, nasceu em 03 de agosto de 1992, na cidade de Ribeirão Preto/SP. Concluiu ensino Fundamental na Escola Municipal de Educação Básica (EMEB) João Nogueira, em Cravinhos/SP e ensino Médio na Escola Estadual “Cel. João de Souza Campos”, em Cravinhos/SP. Graduou-se Médica Veterinária pelo Centro Universitário Moura Lacerda, na cidade de Ribeirão Preto/SP, em dezembro de 2017, sob orientação da Professora Mestra Roberta Vanessa Pinho Casale, apresentou trabalho de conclusão de curso intitulado “Influência do ciclo estral no controle glicêmico de cadelas com *Diabetes mellitus* - relato de caso”. No ano de 2019, ingressou no curso de Mestrado na área de concentração em Patologia Animal junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista de Jaboticabal/SP, sob orientação da Professora Doutora Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, com a dissertação intitulada “Determinação dos intervalos de referência das variáveis tromboelastográficas sem o uso de ativadores em diferentes amostras sanguíneas de cães hípidos”.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Tadeu e Maria, minha irmã Tayná e meu namorado Marcelo, por acreditarem em mim, além de toda força, apoio e paciência durante mais esta fase da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, sou imensamente grata a Deus, por todas as coisas que faz para mim e por mim, por conduzir a minha vida sempre dando-me paciência, serenidade, coragem, sabedoria para as coisas e situações de cada dia.

Gratidão a minha orientadora Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, por acreditar em minha capacidade, ser sempre tão paciente, por todo carinho, amizade e por me orientar com excelência, possibilitando assim, mais esta conquista.

Ao Prof. Dr. Gener Tadeu Pereira, pela paciência, gentileza, solicitude e tanto me ajudar com a estatística do trabalho. Sem ele, nada disso seria possível.

Aos Representantes Thays Borgonove, Rafael Celayes e Alexandre Sette da CEI Comércio de Exportação e Importação de Materiais Médicos, São Paulo/SP, pelo empréstimo do tromboelastógrafo TEG e todo suporte necessário para que as avaliações tromboelastográficas dos animais utilizados no ensaio que deu origem a esta dissertação, fossem realizadas.

Ao Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto/SP e a todos que lá trabalham, por abrir as portas do Núcleo Hospitalar Veterinário para os animais utilizados no estudo e por autorizar a realização dos exames tromboelastográficos e exames clínicos laboratoriais no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária.

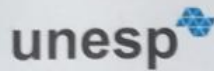
Ao Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana e a todos os que trabalham no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da Unesp, por abrir as portas do Laboratório para que eu pudesse escrever a dissertação e aprender com os que lá trabalham e estudam.

Aos amigos que me acompanharam durante todo este período, com gestos de carinho, força, por toda e qualquer demonstração de afeto e luz.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	II
RESUMO	III
ABSTRACT	IV
LISTA DE ABREVEATURAS	V
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	IX
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1.1 Introdução	1
1.2 Revisão de literatura.....	3
1.2.1 Fisiologia da hemostasia	3
1.2.2 Distúrbios da hemostasia	9
1.2.3 Avaliação Laboratorial do Sistema Hemostático	11
1.2.3.1 Tromboelastografia (TEG).....	13
1.2.3.2 Tromboelastometria (TEM)	15
1.2.3.3 Reometro de oscilação livre (FOR)	17
1.2.3.4 Tromboelastografia (TEG6s).....	19
1.2.3.5 Analisador Sonoclot	22
1.2.4 Aplicação dos testes viscoelásticos	25
1.2.5 Referências	25
CAPÍTULO 2 - DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA DAS VARIÁVEIS TROMBOELASTOGRÁFICAS SEM O USO DE ATIVADORES EM DIFERENTES AMOSTRAS SANGUÍNEAS DE CÃES HÍGIDOS	23
2.1 INTRODUÇÃO.....	25
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	29
2.2.1 Análise estatística dos dados	32
2.3 RESULTADOS	33
2.4 DISCUSSÃO.....	34
AGRADECIMENTOS.....	39
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICES.....	44



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Caracterização dos parâmetros tromboelastográficos de diferentes amostras sanguíneas de cães sadios**", protocolo nº 07349/19, sob a responsabilidade da Prof^a Dr^a Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 13 de junho de 2019.

Vigência do Projeto	01/07/2019 a 01/11/2020
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	20
Peso / Idade	De qualquer peso, entre dois e cinco anos
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Núcleo Hospitalar Veterinário de Centro Universitário Moura Lacerda da cidade de Ribeirão Preto, São Paulo

Jaboticabal, 13 de junho de 2019.

Fabiana Pilarski
Prof.^a Dr.^a Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

DETERMINAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DAS VARIÁVEIS TROMBOELASTOGRÁFICAS SEM O USO DE ATIVADORES EM DIFERENTES AMOSTRAS SANGUÍNEAS DE CÃES HÍGIDOS

RESUMO - O sistema hemostático compreende um conjunto de eventos fisiológicos e complexos do organismo. Este previne o escape de sangue a partir dos vasos sanguíneos e a formação de trombos que afetarão o fluxo sanguíneo. Para manter a fluidez do sangue nos vasos sanguíneos, é necessária a interação em homeostase de vários componentes, como a parede vascular, plaquetas, fatores de coagulação, substâncias anticoagulantes naturais e substâncias fibrinolíticas, entre outros. A avaliação de desordens hemostáticas é realizada por meio de exames laboratoriais geralmente subdivididos em testes convencionais e em testes viscoelásticos, como a tromboelastografia (TEG). O presente estudo teve como objetivo evidenciar as variáveis tromboelastográficas de cães hígidos utilizando diferentes amostras sanguíneas, como o sangue total fresco (STF), sangue total com citrato de sódio a 3,2% (STC), plasma fresco (PF) e plasma fresco congelado (PFC). A finalidade foi estabelecer intervalo de referência (IR) para tais variáveis em cães hígidos e verificar se o tipo de amostra e o método de conservação da amostra alteram o traçado tromboelastográfico. Para este projeto, foram selecionados 22 cães saudáveis oriundos do serviço de atendimento clínico do Núcleo de Atendimento Veterinário do Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto/SP, que buscaram o atendimento para avaliações rotineiras anuais de sanidade. As diferentes amostras sanguíneas foram coletadas por meio de venopunção jugular e submetidas à análise tromboelastográfica em diferentes circunstâncias. Para determinação dos IR, foi realizado teste t Student com intervalo de confiança (IC) de 95%, valor-p 0,05 e teste de Fisher para verificar homogeneidade. Além disso, foi realizado teste de Shapiro Wilk para verificação de normalidade e com auxílio de gráficos box plot para detecção e exclusão de valores extremos (*outliers*). Os dados foram processados no software estatístico livre RGui versão 4.0.0 (R Core Team (2020)). O conjunto de eventos do sistema hemostático, necessita de avaliação laboratorial robusta, como testes viscoelásticos, para melhor interpretação. Portanto, realizar tromboelastografia em diferentes amostras sanguíneas, bem como, determinar intervalo de referência para as variáveis TEG das diferentes amostras, mostra avanço para a realização do TEG em laboratórios clínicos veterinários. A obtenção de IR para diferentes tipos de amostras, possibilita o acesso ao exame tromboelastográfico em diferentes circunstâncias. O presente projeto mostrou ser possível e viável a realização da tromboelastografia em diferentes amostras sanguíneas e todas elas representam o paciente animal de maneira confiável.

Palavras-chave: canina, coagulação, hemorragia, hemostasia, trombo

DETERMINATION OF REFERENCE INTERVALS OF THROMBOELASTOGRAPHIC VARIABLES WITHOUT THE USE OF ACTIVATORS IN DIFFERENT BLOOD SAMPLES OF HEALTHY DOGS

ABSTRACT - The hemostatic system comprises a set of physiological and complex events in the body. This prevents the leakage of blood from the blood vessels and the formation of thrombi that will affect blood flow. To maintain the fluidity of blood in blood vessels, it is necessary to interact in homeostasis of various components, such as the vascular wall, platelets, coagulation factors, natural anticoagulant substances and fibrinolytic substances, among others. The evaluation of hemostatic disorders is performed through laboratory tests, usually subdivided into conventional tests and viscoelastic tests, such as thromboelastography (TEG). The present study aimed to evidence the thromboelastographic variables of healthy dogs using different blood samples, such as fresh whole blood (FTS), whole blood with 3.2% sodium citrate (STC), fresh plasma (FP) and fresh plasma frozen (PFC). The purpose was to establish a reference interval (RI) for such variables in healthy dogs and to verify whether the type of sample and the method of sample conservation alter the thromboelastographic tracing. For this project, 22 healthy dogs were selected from the clinical care service of the Center for Veterinary Care of the Moura Lacerda University Center, Ribeirão Preto/SP, which sought care for routine annual health assessments. Different blood samples were collected through jugular venipuncture and submitted to thromboelastographic analysis under different circumstances. To determine the RI, Student's t test was performed with a confidence interval (CI) of 95%, p-value 0.05 and Fisher's test to verify homogeneity. In addition, the Shapiro Wilk test was performed to verify normality and with the aid of box plot graphics for detection and exclusion of extreme values (outliers). Data were processed in the free statistical software RGui version 4.0.0 (R Core Team (2020)). The set of events of the hemostatic system requires robust laboratory evaluation, such as viscoelastic tests, for better interpretation. Therefore, perform thromboelastography in different samples blood tests, as well as determining the reference interval for the TEG variables of different samples, shows advances in the performance of TEG in clinical veterinary laboratories. This project showed that it is possible and viable to perform thromboelastography in different blood samples and all of them represent the animal patient reliably.

Keywords: canine, coagulation, hemorrhage, hemostasis, thrombus

LISTA DE ABREVEATURAS

% - Porcentagem
A – Amplitude máxima em tempo determinado
AA – Ácido aracdônico
ACT – Tempo de coagulação ativado
ActF – Ativador F
ADP – Difosfato de adenosina
APTEM – Teste aprotinina
AT - Antitrombina
CFF – Fibrinogênio funcional
CFR – Ângulo máximo
CFT – Tempo de coagulação
CID – Coagulação intravascular disseminada
CK – Kaolin
CKH – Kaolin com heparinase
CLOTSR – Lise em momento determinado
CLOTSRPAMIN – Lise em momento determinado
CLR – Tempo de lise máxima
COT1 – Período de mensuração
COT2 – Tempo de reação
CR – Taxa de coagulação
CRT – Kaolin com fator tecidual
CS – Sinal de coagulação
CT – Tempo de reação
DvW – Doença de von Willebrand
EPL – Porcentagem estimada de lise
EXTEM – Teste fator tecidual
FibScreen1 – Teste tromboplastina
FibScreen2 – Teste tromboplastina com abciximab
FIBTEM – Teste fibrinogênio
FOR – Reometro de oscilação livre
FT – Fator tecidual
FvW – Fator de von Willebrand
G – Elasticidade do coágulo
G'MAX – Máxima elasticidade
GPIIa/IIIb – Glicoproteína IIa/IIIb
HepScreen1 – Teste tromboplastina sensível a heparina
HepScreen2 – Teste tromboplastina com neutralizante de heparina
HepTEG – Teste heparina
HEPTEM – Teste heparinase
HKH – Kaolin heparinizado com heparinase
Htc% - Hematócrito
INTEM – Teste Kaolin
K – Tempo de coagulação
KaoTEG – Teste Kaolin

LI – Lise em momento determinado
LY – Lise em momento determinado
MA – Amplitude máxima
MAXELAST- Amplitude máxima
MCE – Elasticidade do coágulo
MCF – Amplitude máxima
MCF-t – Tempo para a força máxima
ML – Lise máxima
NA – Não analisada
NATEM – Teste sem uso de ativador
PA - Plasminogênio
PAI1 – Inibidor do ativador de plasminogênio do tipo tecidual
PAI2 – Inibidor do ativador de plasminogênio do tipo tecidual
PAR -1 – Peptídeo de ativação do receptor de trombina
PDF – Produto de degradação da fibrina
PF – Função plaquetária
PF – Plasma fresco
PFC – Plasma fresco congelado
R – Tempo de reação
RapidTEG – Teste Kaolin com Fator tecidual
Reolyse – Teste de medição de fibrinólise
Reotrap – Teste de ativação plaquetária
RT – Período de mensuração
SI – Sistema internacional de unidades
SLOPEDE – ângulo alfa
SLOPEPAMIN – ângulo alfa
SRIS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
STC – Sangue total citratado
STF – Sangue total fresco
TCa – Tempo de coagulação ativado
TEG - Tromboelastografia
TEGPM – Teste de mapeamento plaquetário
TEM - Tromboelastometria
TFPI – Inibidor da via intrínseca
TIMETOMAX – Tempo para força máxima
TMA – Tempo para força máxima
TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa
TP – Tempo de protrombina
t-PA – Ativador de plasminogênio tipo tecidual
TSMO – Tempo de sangramento de mucosa oral
TT – Tempo de trombina
TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativado
TXA2 – tromboxano A2
u-PA – Ativador de plasminogênio tipo uroquinase
 α - Alfa

LISTA DE FIGURAS

Página

CAPÍTULO 1

Figura 1: Representação esquemática do processo inicial de ativação do sistema hemostático, evidenciando lesão endotelial, exposição do colágeno e vasoconstrição reflexa. Fonte: Takahira (2015).	4
Figura 2: Representação esquemática do processo de adesão plaquetária mediada pelo fator de von Willebrand (FvW), ativação das plaquetas e liberação de substâncias vasoativas e pró-agregantes de seus grânulos e agregação plaquetária mediada pelo fibrinogênio. Fonte: Takahira (2015).	5
Figura 3: Esquema simplificado da ativação da cascata da coagulação por vias. As linhas tracejadas mostram a ação amplificadora da trombina os fatores V, VIII e XI. O fator IV é o cálcio ionizado. HMWK corresponde ao cininogênio de alto peso molecular. Fonte: Takahira (2015).	6
Figura 4: Equipamento tromboelastográfico a esquerda e mecanismo da tromboelastografia a direita ilustrando o funcionamento do equipamento desde a introdução da amostra sanguínea na cuba, sua leitura, transdução e formação de gráfico em monitor eletrônico representando o sistema hemostático. Fonte: López et al. (2016b).	14
Figura 5: Traçado tromboelastográfico mostrando as variáveis comumente avaliadas, como o tempo R, tempo K, ângulo alfa, MA, G, EPL, A e LY. Fonte: Dorsey et al. (2018).	15
Figura 6: Equipamento da tromboelastometria rotacional a esquerda e mecanismo da tromboelastometria rotacional a direita ilustrando o funcionamento do equipamento desde a introdução da amostra sanguínea na cubeta, sua leitura, detecção eletrônica por dispositivo óptico e formação de gráfico em monitor representando o sistema hemostático. Fonte: López et al. (2016b).	16
Figura 7: Traçado gráfico do mecanismo tromboelastometria rotacional mostrando suas variáveis: CT (tempo de coagulação), CFT (tempo de formação do coágulo) ângulo alfa, A10, MCF (firmeza máxima do coágulo) e ML (lise máxima). Fonte: Crochemore et al. (2017).	17
Figura 8: Equipamento Reômetro de oscilação livre (ReoRox G2) a esquerda, esquema do copo de amostra de oscilação livre ao centro e a direita, gráfico com suas respectivas curvas e variáveis (COT1, COT2, Max elasticity). Fonte: Winstedt et al. (2013).	18
Figura 9: Equipamento tromboelastográfico TEG6s a esquerda, esquema do seu cartucho contendo os quatro canais de ensaio ao centro e a direita, esquema da porta de entrada para a amostra sanguínea do cartucho. Fonte: Adaptado de Dias et al. (2017).	20
Figura 10: Resultado gráfico do TEG6s com as respectivas variáveis (ACT – tempo de coagulação ativado, R – tempo de reação, K – tempo de coagulação, ângulo, MA – amplitude máxima, LY30 – porcentagem de lise em 30 minutos, FLEV – nível de fibrinogênio) em relação aos ensaios (CK – sangue total citratado ativada com Kaolin, CRT – sangue total citratado ativado com RapidTEG, CKH – sangue total citratado	

ativado com Kaolin e heparinase, CFF – sangue total citratado ativado pelo teste de fibrinogênio funcional).Fonte: Dias et al. (2017).....	21
Figura 11: Esquema de resultados do cartucho de mapeamento de plaquetas evidenciando as variáveis (R – tempo de reação, K – tempo de coagulação, ângulo, MA – amplitude máxima, LY30 – porcentagem de lise em 30 minutos) para as reações (HKH – Kaolin heparinizado com heparinase, ActF – ativador F, ADP – difosfato de adenosina, AA – ácido aracdônico), e ainda, porcentagem de inibição e agregação plaquetária. Fonte: Adaptado de Sivapalan et al. (2017).	22
Figura 12: Analisador Sonoclot a esquerda, ilustração do mecanismo de funcionamento do analisador (cubeta de depósito da amostra sanguínea, sonda plástica descartável e transdutor eletrônico) ao centro, Assinatura Sonoclot (gráfico). Fonte: Adaptado de Hett et al. (1995) e Babski et al. (2012).	23

CAPÍTULO 2

Figura 1: A. Resultado gráfico do equipamento TEG para a amostra de STF (sangue total fresco). B. Resultado gráfico do equipamento TEG para a amostra de STC (sangue total citratado). C. Resultado gráfico do equipamento TEG para a amostra de PF (plasma fresco). D. Resultado gráfico do equipamento TEG para a amostra de PFC (plasma fresco congelado).. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Página

CAPÍTULO 1

Tabela 1: Fatores da cascata de coagulação, nomes dos fatores, locais de síntese, meia vida plasmática e observações.....	7
Tabela 2: Variáveis dos diferentes equipamentos viscoelásticos e seus significados.	24

CAPÍTULO 2

Tabela 1: Intervalo de referência das variáveis do equipamento tromboelastográfico (TEG) das diferentes amostras sanguíneas de cães saudáveis com intervalo de confiança de 95% para as médias dos tratamentos.	43
Tabela 2: Comparação entre as médias das variáveis tromboelastográficas das diferentes amostras sanguíneas de cães saudáveis.....	43

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1.1 Introdução

O sistema hemostático compreende um conjunto de eventos fisiológicos e complexo do organismo que para manter o sangue fluindo na luz vascular necessita da interação em homeostase de vários componentes, como parede vascular, plaquetas, fatores de coagulação, substâncias anticoagulantes naturais e substâncias fibrinolíticas, uma vez que previne hemorragia e trombose.

Muitas enfermidades podem alterar a hemostasia, pois este sistema caminha em paralelo com o sistema inflamatório, e já se tem conhecimento que as células do sistema inflamatório, quando secretam citocinas, aumentam a liberação plaquetária.

Por esta razão, eventos patológicos que são extremamente nocivos à saúde do paciente, como a sepse (principal causa de morte por presença de endotoxemia), coagulação intravascular disseminada (CID), síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), culminam com distúrbios hemostáticos. Sinais de hipercoagulabilidade, podem evoluir para quadros trombóticos e hipocoagulabilidade torna o paciente susceptível a hemorragias.

O sistema hemostático pode ser avaliado por testes convencionais (tempo de sangramento de mucosa oral (TSMO), plaquetograma, tempo de protrombina (TP), tempo de trombina (TT), tempo de coagulação ativado (TCa), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), produtos de degradação da fibrina (PDF), concentração de fibrinogênio plasmático e concentração de dímeros D), porém esses testes avaliam somente risco hemorrágico e não trombótico, além de analisarem uma parte da hemostasia e serem realizados em amostras de plasma.

Sendo assim, os testes convencionais possuem limitações para investigar as alterações dos componentes hemostáticos, seja pela subjetividade do teste (TSMO), falta da disponibilidade de kits comerciais específicos para animais (PDF's), ou ainda, por restringirem o diagnóstico de falhas na hemostasia (TCa, TP, TT e TTPa), por exemplo.

Os testes viscoelásticos, como a tromboelastografia (TEG), são exames mais completos para analisar o perfil hemostático, pois eles mensuram, de maneira

dinâmica, componentes da hemostasia (avalia a fase de iniciação, formação, estabilização, até a lise do coágulo). Por esta razão, permitem identificar riscos de hemorragia ou trombose precocemente, pois detectam hipocoagulabilidade e hipercoagulabilidade.

A TEG tem sido tradicionalmente usada na medicina humana para monitorar a função hemostática durante procedimentos cirúrgicos (cardiovascular, transplante hepático), para transfundir o componente sanguíneo deficiente e no pós-cirúrgico. Além disso, tem sido utilizada para testar a eficácia de diferentes tipos de medicamentos *in vivo* e *in vitro* e o seu uso tem se expandido para o diagnóstico e orientação ao tratamento em estados de hipocoagulabilidade e hipercoagulabilidade.

A TEG como ferramenta diagnóstica e guia transfusional, vem sendo potencialmente utilizada na medicina veterinária, já que é de fácil interpretação. Pela sua capacidade de detectar estados de hipercoagulabilidade e hipocoagulabilidade (parâmetros que indicam riscos trombóticos ou hemorrágicos), permite a terapia adequada e medidas preventivas, evitando terapia transfusional excessiva, otimizando o uso de hemocomponentes e prevenindo riscos de reações transfusionais.

A TEG é quase sempre executada em amostras de sangue total, por ele possuir todos os componentes celulares necessários para que o evento hemostático ocorra normalmente e semelhantemente a hemostasia *in vivo*. Todavia, o tipo de amostra sanguínea representa um obstáculo para analisar hemostasia pela TEG, já que a utilização de amostras de sangue total fresco sem adição de anticoagulante, necessitam do aparelho no mesmo local da venopunção. É possível verificar hemostasia em amostras plasmáticas, uma vez que contém fibrinogênio e fatores de coagulação (componentes indispensáveis para a coagulação sanguínea).

O presente projeto teve como escopo, evidenciar as variáveis tromboelastográficas de cães hípidos utilizando diferentes amostras sanguíneas (sangue total fresco, sem adição de anticoagulante (STF), sangue total com citrato de sódio a 3,2% (STC), plasma fresco (PF) e plasma fresco congelado (PFC)); determinar o intervalo de referência (IR) para as variáveis evidenciadas de cada uma das amostras sanguíneas utilizadas; verificar se o tipo de amostra e o método de conservação alteram o traçado tromboelastográfico.

1.2.5 Referências

Babski DM, Brainard BM, Krimer PM, Ralph AG, Pittman JR, Koenig A (2012) Sonoclot evaluation of whole blood coagulation in healthy adult dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 22:646-652.

Baker DC (2015) Diagnóstico das anormalidades da hemostasia. In: Thrall MA, Weiser G, Allison R, Campbell T (Eds) Hematologia e bioquímica clínica veterinária São Paulo: Editora Roca Ltda, p. 399.

Bischof DB, Ganter MT, Lesserson LS, Hartnack S, Klaghofer R, Graves K, Genoni M, Hofer CK (2015) Sonoclot's Viscoelastic Blood Coagulation Measurement Predicts Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery after Heparin Reversal. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia** 29:715-722.

Bugaev N et al. (2020) Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery** 89:999-1017.

Carmen RDS, Sandra GS, Guadalupe BRS, Benjamín RJ, Hernán NZA (2019) Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica. **Revista Mexicana de Patología Clínica Medicina de Laboratorio** 66:227-233.

Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RR, Guerra JCC, Ferraz LJR, Corrêa TD (2017) A nova era da tromboelastometria. **Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo, SP, Brasil** 15:380-385.

Davie EW, Ratnoff OD (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. **Science** 145:1310-1312.

De Pietri L et al. (2016) Thromboelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy. A randomized controlled trial. **Hepatology** 63:566–573.

Dias JD, Haney EI, Mathew BA, Lopez-Espina CG, Orr AW, Popovsky MA (2017) New-Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation of Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine** 141:569-577.

Donahue SM, Otto CM (2005) Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 15:9-16.

Dorsey TI, Rozanski EA, Sharp CR, Babyak JM, Laforcade AM (2018) Evaluation of thromboelastography in bitches with pyometra. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation** 30:165-168.

Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, Rizoli SB, Cohen MJ (2019) Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery** 86:710-721.

Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG (2010) O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 32:416-421.

Frum J (2020) **Anticoagulant profile of subcutaneous enoxaparin in healthy dogs.** 54 f. Thesis (Degree of Master of Science in Veterinary Medical Research) - Mississippi State University, Mississippi State, Mississippi.

Fry W, Lester C, Etedali NM, Shaw S, DeLaforcade A, Webster CRL (2017) Thromboelastography in Dogs with Chronic Hepatopathies. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 31:419-426.

Grandl G, Wolfrum C (2018) Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. **Seminars in Immunopathology** 40:215–224.

Grover SP, Mackman N (2018) Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology** 38:709-725.

Gurbel PA et al. (2016) First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. **Platelets, Early Online** 27:1-8.

Hartert H (1948) Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, Einem neuen untersuchungsverfahren. **Klinische Wochenschrift** 37:577-583.

Hayem G (Eds) (1889) **Du sang et de ses altérations anatomiques.** Paris: MASSON, 1023p.

Hett DA, Walter D, Pilkington SN, Smith DC (1995) Sonoclot analysis. **British Journal of Anaesthesia** 75:771-776.

Hoffman M, Monroe DM (2001) A cell-based model of hemostasis. **Thrombosis and Haemostasis** 85:958-65.

Júnior HCR, Filippi ACZ (2020) Aspectos Técnicos e Aplicações Clínicas de Testes Viscoelásticos no Monitoramento da Hemostasia Perioperatória. **Revista de Saúde** 11:29-35.

Kattula, S, Byrnes JR, Wolberg AS (2017) Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology** 37:113-121.

Koffmann K (1910) Der Koaguloviskosimeter mit spezieller Beruecksichtigung seiner klinischen verwendbarkeit fuer gerinnungsestimungen des Blutes. **Zeitschrift Klinische Medizin** 59:415–421.

Kol A, Borjesson DL (2010) Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. **Veterinary Clinical Pathology** 39:405-416.

Kugelmass IN (1923) Contribution physico-clinique au mecanisme de la coagulation du sang. **Archives Internationales de Physiologie** 21:139-190.

Langhorn R, Bochsén L, Willesen JL, Sørensen TM, Kristensen AT (2019) Thromboelastography-guided transfusion in dogs with hypocoagulable disorders: a case series. **Acta Veterinaria Scandinavica** 61:1-8.

Lee A, Boysen SR, Sanderson J, Wagg CR, Chalhoub S (2017) Effects of Yunnan Baiyao on blood coagulation parameters in beagles measured using kaolin activated thromboelastography and more traditional methods. **International Journal of Veterinary Science and Medicine** 5:53-56.

López MS, Martinuzzo M, Taie AF, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Oyhamburu J (2016) Thromboelastometry ROTEM® delta vs. Thromboelastography and classical hemostasis test. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana** 50:309-318(a).

López MS, Martinuzzo M, Taie AF, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Oyhamburu J (2016) Thromboelastography and Thromboelastometry. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana** 50:319-328(b).

López NP, Días MQ, Egea-Guerreiro JJ (2019) Plasma fresco congelado precoz en el shock hemorrágico, estamos seguros? **Medes Medicina en Español: Emergencias** 31:353-354.

Macfarlane RG (1964) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. **Nature** 202:498-499.

McMichael M, Goggs R, Smith S, Wagg C, Warman S, Wiinberg B (2014) Systematic evaluation of evidence on veterinary viscoelastic testing Part 1: System comparability. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 24:23-29.

Meledeo MA, Peltier GC, McIntosh CS, Voelker CR, Bynum JA, Cap AP (2018) Functional Stability of the TEG 6s Hemostasis Analyzer under Stress. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery** 84:83-88.

Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC (2017) Distúrbios hemodinâmicos, doença tromboembólica e choque. In: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC (Eds) **Robbins & Cotran Fundamentos da Patologia**. 9ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, p. 118.

Neal MD et al. (2020) A Comparison Between the TEG® 6s and TEG® 5000 Analyzers to Assess Coagulation in Trauma Patients. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery** 88:279-285.

Nilsson CU, Strandberg K, Reinstrup P (2018) Warfarin monitoring with viscoelastic haemostatic assays, thrombin generation, coagulation factors and correlations to Owren and Quick prothrombin time. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation** 78:358-364.

Pinheiro YT, Silva ECL, Maciel MA, Sousa ET (2017) Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. **Archives of Health Investigation** 6:218-221.

Rizkalla JAB (2020) Distúrbios da coagulação. **Guia Prático de Hematologia** 1:126-140.

Rout G, Shalimar, Gunjan D, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, Nayak B (2020) Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients with Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Clinical Gastroenterology** 54:255-262.

Rubanick JV, Pashmakova MB, Bishop MA, Barr JW (2017) Correlation between thromboelastography and traditional coagulation test parameters in hospitalized dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports** 8:21-26.

Shenoy A, Intagliata NM (2020) Thromboelastography and Utility in Hepatology Practice. **CLD Clinical Liver Disease** 16:149–152.

Shropshire S, Olver C, Lappin M (2018) Characteristics of hemostasis during experimental Ehrlichia canis infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 32:1334–1342.

Silva RDR, Melo EM (2016) A atual teoria da coagulação baseada em superfícies celulares. **Saúde & Ciência em Ação: Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde** 2:79-92.

Sivapalan P, Bäck AC, Ostrowski RS, Ravn HB, Johansson PI (2017) Transfusion requirements in elective cardiopulmonary bypass surgery patients: predictive value of Multiplate and Thromboelastography (TEG) Platelet Mapping Assay. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation** 77:345-351.

Solomon C, Schöchel H, Ranucci M, Schött U, Schlimp CJ (2015) Comparison of fibrin-based clot elasticity parameters measured by free oscillation rheometry (ReoRox®) versus thromboelastometry (ROTEM®). **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation** 75:239-246.

Sposito TC, Almeida PV (2020) O novo modelo celular da coagulação. **Semana de Pesquisa do Centro Universitário Tiradentes - SEMPESq – Alagoas** 8:1-3.

Stokol T (2012) Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs and cats: the past, the present and the future. *The Veterinary Clinics of North American*. **Small Animal Practice** 42:189-202.

Takahira RK (2003) Distúrbios da hemostasia em veterinária: patologia e avaliação clínico-laboratorial. In: González FHD, Campos R. **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre: UFRGS, p. 46-64.

Takahira RK (2015) Distúrbios da hemostasia. In: Jericó MM, Neto JPA, Kogika MM (Eds) *Tratado de medicina interna de cães e gatos* Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda e Editora Roca Ltda, p. 5612.

Tyler PD, Yang LM, Snider SB, Lerner AB, Aird WC, Shapiro NI (2020) New Uses for Thromboelastography and Other Forms of Viscoelastic Monitoring in the Emergency Department: A Narrative Review. **Annals of Emergency Medicine** 77:357-366.

von Kaulla KN, Ostendorf P, von Kaulla E (1975) The impedance machine: a new bedside coagulation recording device. **Journal of Medicine** 6:73-87.

Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y (2014) Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. **Journal of Intensive Care** 2:1-8.

Winstedt D, Tynngård N, Olanders K, Schött U (2013) Free oscillation rheometry monitoring of haemodilution and hypothermia and correction with fibrinogen and factor XIII concentrates. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine** 21:1-9.

Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV, Takaoka F, Neto AS (2017) The role of thromboelastometry in the assessment and treatment of coagulopathy in liver transplant patients. **Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil** 15:243-246.