

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/06/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

PERFIS HEMOSTÁTICO E HEMATOLÓGICO DE CADELAS
ACOMETIDAS POR CARCINOMA MAMÁRIO

Jéssica Rodrigues de Oliveira
Médica Veterinária

2016

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

**PERFIS HEMOSTÁTICO E HEMATOLÓGICO DE CADELAS
ACOMETIDAS POR CARCINOMA MAMÁRIO**

Jéssica Rodrigues de Oliveira

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

Co-orientadora: Profa. Dra. Annelise Carla Camplesi

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, área de Clínica Médica.

2016

O48p Oliveira, Jéssica Rodrigues de
Perfis hemostático e hematológico de cadelas acometidas por
carcinoma mamário / Jéssica Rodrigues de Oliveira. – – Jaboticabal,
2016
xv, 64 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientadora: Márcia Ferreira da Rosa Sobreira
Banca examinadora: Fábio Nelson Gava, Sabryna Gouveia
Calazans
Bibliografia

1. Cão. 2. Hemograma. 3. Hemostasia. 4. Histologia. 5. Neoplasia
Mamária. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO: PERFIS HEMOSTÁTICO E HEMATOLÓGICO DE CADELAS ACOMETIDAS
POR CARCINOMA MAMÁRIO**

AUTORA: JÉSSICA RODRIGUES DE OLIVEIRA

ORIENTADORA: MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA

CO-ORIENTADORA: ANELISE CARLA CAMPRESI DOS SANTOS

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



Profa. Dra. MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA

Curso de Medicina Veterinária / Centro Universitário Moura Lacerda / Unidade II Campus / Ribeirão Preto, SP



Pós-Doutorando FÁBIO NELSON GAVA

Faculdade de Medicina / FMRP - USP / Ribeirão Preto/SP



Profa. Dra. SABRYNA GOUVEIA CALAZANS

UNIFRAN - Franca, SP

Jaboticabal, 17 de junho de 2016.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Jéssica Rodrigues de Oliveira – nascida em 22 de dezembro de 1986, em Uberlândia-MG. Filha de Edson Eduardo Rodrigues de Oliveira e Giani Degane, concluiu o Ensino Fundamental na Escola Estadual Joaquim Saraiva e o Ensino Médio nas escolas Messias Pedreiro, Objetivo e Anglo em Uberlândia, MG. Médica Veterinária formada pela Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, em Agosto de 2010. Concluiu o Programa de Residência Uniprofissional em Saúde na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, junto ao Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, em fevereiro de 2014, sob orientação do Prof. Dr. Fernando Antônio Ferreira. Em março de 2014, iniciou o curso de Mestrado junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da FCAV/UNESP (Área de Clínica Médica Animal), sob orientação da Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira.

“Três verbos existem que, bem conjugados, serão lâmpadas luminosas em nosso caminho: Aprender, Servir e Cooperar.

Três atitudes exigem muita atenção: Analisar, Reprovar e Reclamar.

Três normas de conduta que jamais nos arreponderemos: Auxiliar com a intenção do bem, Silenciar e Pronunciar frases de bondade e estímulo.

Três diretrizes manter-nos-ão, invariavelmente, em rumo certo: Ajudar sem distinção, Esquecer todo mal e Trabalhar sempre.

Três posições que devemos evitar em todas as circunstâncias: Maldizer, Condenar e Destruir.

Possuímos três valores que, depois de perdidos, jamais serão recuperados:

A hora que passa, A oportunidade e A palavra falada.

Três programas sublimes se desdobram à nossa frente, revelando-nos a glória da Vida Superior: Amor, Humildade e Bom ânimo.

Que o Senhor nos ajude, pois, em nossas necessidades, a seguir sempre três abençoadas regras de salvação:

Corrigir em nós o que nos desagrada em outras pessoas, Amparar-nos mutuamente, Amar-nos uns aos outros.”

Chico Xavier

Aos meus pais, Edson e Giani, meu irmão Emerson e meu namorado Felipe, pelo apoio constante e incentivo durante essa etapa de minha vida. Dedico também aos animais, objeto de estudo, admiração e respeito.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, sem o qual nada seria possível. Por me amparar e guiar meus passos e dar-me forças, paciência e discernimento para realizar mais esta etapa de minha vida;

A minha orientadora, Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, pela oportunidade, pelo apoio e por acreditar em mim, possibilitando concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica;

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Annelise Carla Camplesi, pela colaboração e apoio sem os quais não seria possível a realização deste trabalho;

Aos Professores Dr. Wilter Ricardo Russiano Vicente e Dr. Gilson Hélio Toniollo, por autorizarem a inclusão de animais atendidos na rotina do setor de Obstetrícia da FCAV/UNESP, aos funcionários Izildinha e Arnaldo e as residentes Priscila, Elaine e Beatriz pela colaboração na realização do experimento;

Aos professores Dr. Andriago Barboza de Nardi e Dra. Mirela Tinucci Costa, por autorizarem acompanhar o Setor de Oncologia veterinária e autorizarem inclusão de cadelas com carcinoma mamário a este trabalho e aos pós-graduandos do setor pelos ensinamentos;

Ao Prof. Dr. Antônio Sérgio Ferraudo e ao pós-graduando Jamir Afonso do Prado Júnior pelas explicações e colaboração na análise estatística dos resultados;

As professoras Dra. Sabryna Gouveia Calazans, Dra. Leticia Abrahão Anai e Dra. Geórgia Modé Magalhães pelas correções e contribuições a este trabalho;

Aos Professores Dr. Áureo Evangelista Santana, Dr. Leandro Crivelenti e Dra. Sofia Borin Crivelenti e aos técnicos do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, pela ajuda com equipamentos, execução e colaboração na realização deste projeto.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, ao Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e ao Hospital Veterinário Governador Laudo Natel pela oportunidade e apoio na realização deste ensaio;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

SUMÁRIO

RESUMO	x
ABSTRACT.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE FIGURAS	xv
CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais.....	1
1.1 – INTRODUÇÃO	1
1.2 – REVISÃO DE LITERATURA	3
1.3 REFERÊNCIAS.....	18
CAPÍTULO 2 - Aspectos clínicos, hematológicos e histopatológicos de cadelas	27
acometidas de carcinoma mamário.....	27
2.1 INTRODUÇÃO	29
2.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
2.3 RESULTADOS.....	33
2.4 DISCUSSÃO	38
2.5 CONCLUSÕES	41
2.6 REFERÊNCIAS.....	41
CAPÍTULO 3 - Investigação da Integridade do Sistema Hemostático em cadelas	47
acometidas de carcinoma mamário.....	47
3.1 INTRODUÇÃO	49
3.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	50
3.3 RESULTADOS.....	53
3.4 DISCUSSÃO	58
3.5 CONCLUSÕES	61
3.6 REFERÊNCIAS.....	61



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



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 009735/14 do trabalho de pesquisa intitulado **"Investigação precoce da integridade do sistema hemostático e das alterações hematológicas em cadelas com carcinoma mamário grau I"**, sob a responsabilidade da Prof.^a Dr.^a Márcia Ferreira da Rosa Sobreira está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 06 de junho de 2014.

Jaboticabal, 06 de junho de 2014.


Prof.ª Dr.ª Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

PERFIS HEMOSTÁTICO E HEMATOLÓGICO DE CADELAS ACOMETIDAS POR CARCINOMA MAMÁRIO

RESUMO

Tumores mamários são frequentes em cadelas e apresentam comportamento biológico semelhante aos que ocorrem nas mulheres, tornando a cadela um excelente modelo de estudo comparativo. Os distúrbios hemostáticos são achados comuns em pacientes humanos com câncer, e os mecanismos que conduzem a ativação da coagulação no câncer envolvem o fator tissular, o fator procoagulante do câncer e as citocinas inflamatórias. E já está bem estabelecido que os componentes da hemostasia, como as plaquetas, proteínas da coagulação e da fibrinólise apresentam um papel importante no crescimento e na progressão do tumor. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar a caracterização clínica, hematológica e histopatológica de cadelas acometidas por carcinoma mamário, bem como avaliar a integridade do sistema hemostático, através da mensuração do fibrinogênio plasmático, da contagem total de plaquetas, dos tempos de tromboplastina parcial ativada e de protrombina. Para tanto, foram utilizadas 62 cadelas. Sendo 32 acometidas por carcinoma mamário e 30 cadelas clinicamente e laboratorialmente saudáveis como grupo controle. Foram formados quatro subgrupos de acordo com o tipo e o grau histopatológico, estadiamento clínico e tamanho do tumor. Todas as cadelas acometidas por lesões mamárias foram submetidas ao exame físico das glândulas mamárias, exames de hemograma, testes de coagulação e ao exame de histopatológico. E os proprietários submetidos à anamnese por meio de questionário. A apresentação clínica da doença foi caracterizada por pacientes idosas de raças puras, não castradas, com múltiplas nodulações e a maioria em estadiamento clínico I. O carcinoma em tumor misto grau I e II foram os mais frequentes. Verificou-se que neste estudo não há diferença significativa da contagem total de eritrócitos e leucócitos entre o grupo doente e controle. Contudo, foi observada uma forte associação do grupo doente com os parâmetros hemostáticos avaliados (plaquetas, TTPA, TP e fibrinogênio), bem como diferença significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$). Os resultados obtidos neste estudo sugerem que cadelas portadoras de carcinoma mamário em sua maioria apresentam perda da integridade hemostática e as alterações da hemostasia foram influenciadas pelo grau histopatológico e pelo estadiamento clínico da doença.

Palavras chaves: cão, hemograma, hemostasia, histologia, neoplasia mamária.

HEMOSTATIC AND HEMATOLOGICAL PROFILES IN FEMALE DOGS WITH MAMMARY CARCINOMA

ABSTRACT

Mammary tumors are frequently found in female dogs. These tumors have shown a biological behavior similar to breast cancer in woman. This makes female dogs an excellent comparative study model. Coagulation disorders are common in human patients with cancer. Hemostasis is activated by inflammatory cytokines, tissue and procoagulant factors. It is well established that coagulation components as platelets and coagulation and fibrinolytic proteins have an important function in the growth and progression of tumors. Thus, the aim of this paper was to characterize clinical, hematological and histopathology female dogs with mammary carcinoma and evaluate the integrity of the hemostatic system by measuring the plasma fibrinogen, the total platelet count, and the activated partial thromboplastin and prothrombin time in female dogs. Sixty-two female dogs were used in this study. Thirty-two had mammary carcinoma and thirty were laboratorial and clinically healthy to be used as the control group. Four groups were formed according to histological type and grade, clinical stage and tumor size. The 32 female dogs with carcinoma were submitted to physical mammary gland, blood count, histopathological examinations and coagulation tests and their owners were submitted to a questionnaire. The clinical characteristics of the diseased dogs were older age, pure breed, not spayed with multiple stage one nodules. Grade I and II mixed carcinomas were the most frequent. In this study, significant differences in the total erythrocyte and leucocyte count were not observed between the patient and control groups. However, a strong relationship between the patient group and the hemostatic parameters (Platelets, APTT, PT and fibrinogen), and significant statistical difference between the two groups were found ($p < 0,05$). The results obtained in this study suggest that female dogs with mammary carcinoma frequently present loss of hemostatic integrity. Hemostasis changes were influenced by the histological grade and the clinical stage of the disease.

Keywords: dog, blood count, hemostasis, histology, breast cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADP: Difosfato de Adenosina
- CID: Coagulação intravascular disseminada
- CP: Câncer procoagulante
- ER: Receptores de estrógeno
- FT: Fator tissular
- FvW: Fator de von Willebrand
- Fibri: Fibrinogênio
- Fibrino: Fibrinogênio
- GC: Grupo controle
- GD: Grupo Doente
- IL-1: Interleucina 1
- IL-6: Interleucina 6
- K2EDTA: ácido etilenodiaminotetracetato dipotássico
- M1: Glândula mamária torácica cranial
- M2: Glândula mamária torácica caudal
- M3: Glândula mamária abdominal cranial
- M4: Glândula mamária abdominal caudal
- M5: Glândula mamária inguinal
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
- PAI-2: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 2
- PDFs: Produtos de degradação da fibrina
- Plaq: Plaquetas

LISTA DE ABREVIATURAS

PR: Receptores de progesterona

TNM: Tumor, Linfonodo e Metástase

TVP: Trombose venosa profunda

TP: Tempo de protrombina

TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada

TT: Tempo de Trombina

TCA: Tempo de coagulação ativada

uPA: ativador do plasminogênio tipo uroquinase

VGEF: Fator de crescimento endotélio vascular

VG: Volume globular

LISTA DE TABELAS

CAPITULO 1

Tabela 1: Classificação histopatológica das Neoplasias mamária caninas. Proposta por Cassali et al., 2014.....Pág. 7

Tabela 2: Sistema TNM (Tumor, linfonodo e Metástase) para o estadiamento de neoplasias mamária em cadelas.....Pág. 8

CAPITULO 2

Tabela 1: Incidência dos tipos e grau histológicos das neoplasias mamárias em cadelas diagnosticadas no Hospital Veterinário da FCAV-UNESP..... Pág.34

Tabela 2: Relação do tamanho do tumor com as margens (livres e comprometidas), após mastectomia, de cadelas com lesões mamárias atendidas no Hospital veterinário da FCAV-UNESP.....Pág. 36

Tabela 3: Médias e respectivos erros-padrão da média da contagem global de eritrócitos, teor de hemoglobina, volume globular, contagem global de leucócitos e valores absolutos de basófilos, eosinófilos, neutrófilos bastonetes e segmentados, linfócitos e monócitos de cadelas acometidas por carcinoma mamário (GD) comparado aos do grupo controle (GC) atendidas no hospital veterinário da FCAV-UNESP..... Pág. 37

CAPITULO 3

Tabela 1: Médias (e respectivos desvio padrão) dos parâmetros hemostáticos (contagem de plaquetas, do tempo de protrombina, de tempo de tromboplastina parcial ativada e da concentração de fibrinogênio) do grupo controle e do grupo doente. Jaboticabal, 2015..... Pág. 53

Tabela 2: Médias (de plaquetas, do tempo de protrombina, de tempo de tromboplastina parcial ativada e da concentração de fibrinogênio) entre os diferente grupos avaliados (tipo e grau histopatológico, estadiamento clínico da doença e tamanho do tumor. Jaboticabal, 2015.....Pág. 55

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO 1

Figura 1: Mecanismo de ativação da coagulação associado ao câncer.....Pág. 11

CAPITULO 2

Figura 1: Localização da neoplasias mamárias quanto a glândula envolvida, em cadelas atendidas no Hospital veterinário da FCAV-UNESP..... Pág. 34

Figura 2: Relação entre o grau histopatológico e o estadiamento clínico do tumor das cadelas atendidas no Hospital veterinário da FCAV-UNESP.....Pág. 35

Figura 3: Avaliação das margens em cadelas submetidas à mastectomia, atendidas no Hospital veterinário da FCAV-UNESP..... Pág. 36

CAPITULO 3

Figura1: Mapa perceptual resultante da análise de correspondência múltipla, contendo parâmetros hemostáticos obtidos entre os grupos estudados (Controle e Doente). Os parâmetros presentes no mapa são plaquetas (Plaq), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e fibrinogênio (Fibri). Retângulos representam associações fortes ($p < 0,05$)..... Pág. 56

Figura 2: Mapa perceptual resultante da análise de correspondência múltipla, contendo parâmetros hemostáticos (Plaq, TP, TTPA e Fibri) obtidos entre os subgrupos estudados (Tipo histopatológico, estadiamento clínico I_II, III, IV, Grau histopatológico G_1, G_II, G_III e tamanho do tumor $T \leq 3$ e $T \geq 3$). Retângulos representam associações forte ($p < 0,05$) e círculos representam associações fracas ($p > 0,05$) Pág. 57

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

1.1 – INTRODUÇÃO

Os distúrbios hemostáticos são achados comuns em pacientes humanos com câncer (ANDREASEN et al., 2012), bem como em pacientes veterinários (KRISTENSEN et al., 2008; CHILDRESS, 2012), e os mecanismos que conduzem a ativação do sistema hemostático em pacientes com câncer incluem o fator tissular, o fator procoagulante do câncer e as citocinas inflamatórias (TABAK; TORRES; NAHOUN, 2011). Entretanto, já está bem estabelecido que os componentes da hemostasia, como as plaquetas, proteínas da coagulação e da fibrinólise apresentam um papel importante no crescimento e na progressão do tumor (BONGENRIEDER; HERLYN, 2003) e os distúrbios vasculares mais frequentes incluem a trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar e a coagulação intravascular disseminada (CID) (RICKLES; LEVINE, 1992). E há uma forte relação entre o tromboembolismo e metástase em ambas as espécies, assim como a gravidade da coagulopatia pode estar associada com o tipo histológico do tumor (GOLDSMITH, 2001; ANDREASEN et al., 2012).

Em cadelas acometidas com neoplasia mamária, as anormalidades laboratoriais relacionadas à integridade do sistema hemostático já foram identificadas, porém ainda são pouco exploradas, em relação ao tamanho do tumor, tipo e grau histopatológico e a importância para o prognóstico da doença. Apesar do conhecimento da importância do diagnóstico dos distúrbios hemostáticos, os testes de coagulação raramente são solicitados pelo médico veterinário na rotina clínica (KRISTENSEN et al., 2008). E os marcadores hemostáticos laboratoriais podem refletir diretamente a patogenia das neoplasias e seria uma importante ferramenta para controlar a progressão do tumor (PINHO; COUTINHO, 2005).

As neoplasias de glândula mamária são os mais prevalentes tanto nas cadelas (PHILIBERT et al., 2003; KLOPFLEISCH; GRUBER, 2009; CASSALI et al., 2011; HENRY, 2013) quanto nas mulheres (INCA, 2013), e o tipo histopatológico

mais comum são os carcinomas (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007; ALL-DISSI et al., 2010). É importante ressaltar que os tumores mamários em cães servem como modelos apropriados e válidos para o estudo da biologia do câncer, assim como para testes de agentes terapêuticos, já que animais de estimação têm tumores com apresentação histopatológica e comportamento biológico similares àqueles que acometem os seres humanos (ANDRADE et al., 2010; CASSALI, et al., 2011; KLOPFLEISCH et al., 2011).

Nos pacientes oncológicos humanos, atualmente já é reconhecido o benefício da terapia anticoagulante, pois estas podem minimizar os efeitos oncológicos, não só por inibir a trombina e a fibrina, mas também por dificultar a penetração nos tecidos e a angiogênese (MARINHO; TAKAGAKI, 2008). Outras pesquisas revelam o possível potencial da aspirina na prevenção do câncer, na redução do índice de morte por câncer e na redução do risco em desenvolver metástase (ROTHWELL et al., 2012), bem como, o potencial da heparina que pode prolongar o tempo de sobrevivência em pessoas com diferentes tipos de neoplasias (DOLOVICH et al., 2000). Contudo, para que os pacientes possam ser favorecidos pelas terapias anticoagulantes, é extremamente importante a realização dos testes de coagulação.

O objetivo deste estudo foi realizar a caracterização clínica hematológica e histopatológica de cadelas com carcinoma mamário bem como, investigar possíveis alterações da coagulação sanguínea, associando - as com o tamanho do tumor o estadiamento clínico da doença e com o tipo e grau histopatológico, com intuito de promover melhor entendimento tanto da fisiopatogenia (crescimento, disseminação) das neoplasias quanto auxiliar futuramente em medidas terapêuticas paliativas visando controlar o risco de trombose e CID, oferecendo aos pacientes uma melhor qualidade de vida, bem como acompanhar e controlar a progressão do tumor e garantir um melhor prognóstico destes pacientes.

3.5 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que cadelas portadoras de carcinoma mamário em sua maioria apresentam perda da integridade hemostática e as alterações da hemostasia foram influenciadas pelo grau histopatológico e pelo estadiamento clínico da doença. A hiperfibrinogenemia foi a anormalidade mais comum em cadelas com carcinoma mamário e parece estar relacionada a progressão da doença. Aumento das plaquetas, do fibrinogênio e o prolongamento dos tempos de TP e TTPA podem estar associadas a uma resposta pró-inflamatória induzida pela doença e sugere um estado de hipercoagulabilidade nesses pacientes. Contudo, são necessários estudos adicionais para estabelecer os mecanismos da ativação hemostática em cadelas com neoplasias mamárias.

3.6 REFERÊNCIAS

ANDREASEN, E.B.; TRANHOLM, M.; WIINBERG, B.; MARKUSSEN, B.; KRISTENSEN, A.T. Hemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.54, n.3, p.1-8, 2012.

BERGAM P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.; MACEWEN'S J. (Eds). **Small Animal Clinical Oncology**. 4.ed. St. Louis. MO.USA: Saunders and Elsevier, 2007. p. 77–94.

BOGENRIEDER, T.; HERLYN, M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. **Oncogene**. v.22, n.42, p. 6524-6536, 2003.

BROOKS, M. B.; LAFORCADE, A. Acquired coagulopathies. In.: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. (Ed) **Schalm's Veterinary Hematology**. 6.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010. p. 654-660.

CHILDRESS, O. M. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.42, n.1, p.123- 55, 2012.

DESANCHO, M. T.; RAND, J. H. Coagulopathic complications of cancer patients. In: HONG, W. K.; BAST, R. C.; HAIT, W. N. (Ed). **Cancer medicine**. 8.ed. PMPH-USA: Selton(CT), 2010. p. 1813-1822.

EDWARDS, R.L.; RICKLES, F.R.; MORITZ, T.E.; HENDERSON, W.G.; ZACHARSKI, L.R.; FORMAN, W.B.; CORNELLI, C.J.; FORCIER, R.J.; O'DONNELL, J.F.; HEADLEY, E.; KIM, S.H.; O'DELL, R.; TORNOS, K.; KWAAN, H.C. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. **American Journal of Clinical Pathology**. v.88, n.5 p.596-602, 1987.

FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; VIGNOLI, A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v.11, n.2, p.223-33, 2013.

GUNGOR, T.; KANAT-PEKTAS, M.; SUCAK, A.; MOLLAMAHMUTOGLU, L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. v.279, n.1, p.53-56, 2009.

HAMMER, A.S. Thrombocytosis in dogs and cats: A retrospective study. **Comparative Haematology International**. v.1, n.4, p.181-186, 1991.

KIES, M.S.; POSCH, J.J. JR.; GIOLMA, J.P.; RUBIN, R.N. Hemostatic function in cancer patients. **Cancer**. v.46, n.4, p.831-7, 1980.

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, n.1, p.140-147, 2008.

MADEWELL, B. R.; FELDMAN, B. F.; O'NEILL S. Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease. **Thrombosis and Haemostasis**. v.44, n.1, p.35-38, 1980.

MISCHKE, R.; WOHLSEIN, P.; BUSSE, L.; POHLENZ, J. Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**. v.140, n.12, p.497-505, 1998.

O'DONNELL, M.R.; SLICHTER, S.J.; WEIDEN, P.L.; STORB R. Platelet and fibrinogen kinetics in canine tumors. **Cancer Research**. v.41, n.4, p.1379-83, 1981.

PINHO, V. F.; COUTINHO, E. S. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 351-360, 2005

RICKLES, F.R.; LEVINE, M.; EDWARDS, R.L. Hemostatic alterations in cancer patients. **Cancer and Metastasis Reviews**. v.11, n.(3-4), p.237-48, 1992.

SAAVEDRA, P.V.; GARCÍA, A.L.; LÓPEZ, S.Z.; COUTO G. Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: A thromboelastographic characterization of hypercoagulability. **The Veterinary Journal**. v.190, n.2, p. e78-83, 2011.

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, n.7, p.326–31, 1999.

STOKOL, T.; BROOKS, M.; ERB, H.; MAULDIN, G.E. Evaluation of kits for the detection of fibrin(ogen) degradation products in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.13, n.5, p.478-484, 1999.

SYMBAS, N.P.; TOWNSEND, M.F.; EL-GALLEY, R.; KEANE, T.E.; GRAHAM S.D.; PETROS, J.A. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. **BJU International**. v.86, n.3, p.203-207, 2000.

TABAK, D.; TORRES, L. G.; NAHOUM, B. Câncer e trombose. **Onco&**. p.26-32, 2011.

WADA, H.; SASE, T.; YAMAGUCHI, M. Hypercoagulant states in malignant lymphoma. **Experimental Oncology**. v.27, n.3, p.179-85, 2005.