RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/06/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS DE BOTUCATU

AVALIAÇÃO DO COAGULOGRAMA EM CÃES COM HEPATOPATIA

SUSANA EDUARDO VIEIRA

Botucatu

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA CAMPUS DE BOTUCATU

AVALIAÇÃO DO COAGULOGRAMA EM CÃES COM HEPATOPATIA

SUSANA EDUARDO VIEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu-SP, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Clínica Veterinária

Orientadora: Profa. Titular Dra. Regina Kiomi Takahira

Botucatu

2024

V658a

Vieira, Susana

Avaliação do coagulograma em cães com hepatopatia / Susana Vieira. -- Botucatu, 2024

60 p. : fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientadora: Regina Kiomi Takahira

1. Fígado. 2. Coagulação. 3. Canina. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esse estudo impacta positivamente por trazer dados acerca das alterações do coagulograma de cães com hepatopatia, uma vez que seu objetivo principal é avaliar a presença de coagulopatia associada a hepatopatia por testes convencionais de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e Dímero D) usados rotineiramente.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study has a positive impact by providing data on the coagulogram alterations in dogs with hepatopathy. Its primary objective is to assess the presence of coagulopathy associated with hepatopathy through conventional coagulation tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, and D-dimer), which are routinely used.

SUSANA EDUARDO VIEIRA

AVALIAÇÃO DO COAGULOGRAMA EM CÃES COM HEPATOPATIA

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu-SP, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Veterinária

Data da defesa: 06/12/2024

Comissão Examinadora:

_____

Profa. Titular Dra. Regina Kiomi Takahira
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, Botucatu, SP.

_____

Prof. Dr. Paulo Fernandes Marcusso
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP, Botucatu, SP.

_____

Dra. Simone Gonçalves Rodrigues Gomes
Diretora HEMOVET PETCARE

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária FMVZ Botucatu, por proporcionar o programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária.

A minha orientadora, Regina Kiomi Takahira, minha admiração profissional, que sempre me orientou da melhor maneira possível, sempre disponível para ensinar e sempre será meu maior exemplo dentro da Patologia Clínica e hemostasia.

Ao meu professor, Paulo Fernandes Marcusso, que tenho tanto carinho, por todo apoio e ensinamentos desde a residência até aqui e por sempre acreditar que posso além.

Aos colegas de profissão que me acompanharam e ajudaram ao longo da pesquisa, Letícia Gondim Souto, Giovanna Gati de Souza, Giovanna Valverde, Maria Luiza Mendonça, Amanda Parreira, Laura Magalhães, Lucas Cavalcante, Alisson Rafael Almeida Munis, Roberta Giudice, Bárbara Zequini e Pamella Stefani Andrade por sempre estarem ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus gatos: Plasmina, Regina e Roni Paulo por serem meus companheiros todos os dias.

Um agradecimento especial aos meus pais, por todo apoio, amor, carinho e por estarem sempre presentes em minha vida me incentivando a continuar a carreira acadêmica.

Obrigada Deus, por me dar saúde, força e sabedoria para enfrentar as adversidades e conseguir completar este ciclo que foi sonhado por muito tempo.

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

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SIGLAS

Alanina aminotransferase	ALT
Tempo de protombina	TP
Ácido Etileno-Diamino-Tetraacético	EDTA
Aspartato aminotransferase	AST
Coagulação Intravacascular Disseminada	CID
Concentração de hemoglobina corpuscular média	CHCM
Eritrócitos de largura de distribuição	RDW
International Normalized Ratio	RNI
International Society on Thrombosis and Haemostasis	ISTH
Plasma pobre de plaquetas	PPP
Produtos de degradação da fibrina	PDFs
Rotação por mimunto	RPM
Tempo de tromboplastina parcial ativada	TTPa
Unidades internacionais por litro	UI/L
Volume corpuscular médio	VCM
Volume globular	VG
Volume plaquetário médio	MPV

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – TP (A), ALT (B), Fibrinogênio (C) e TTPa (D) do grupo hepatopatas em relação ao grupo controle. A diferença estatisticamente significante é indicada por p<0,001 (****) na ALT, TTPa e fibrinogênio. 32

Figura 2 – Fibrinogênio (A), TTPa (B), TP (C) do grupo hepatopatia discreta (discreto aumento de ALT) em comparação ao grupo hepatopatia intensa (intensa elevação de ALT). A diferença estatisticamente significante é indicada por p=0,011 (*) no TP. 33

Figura 3 – Relação do número de óbitos em 6 meses após confirmação de hepatopatia em comparação aos parâmetros hemostáticos. A diferença estatisticamente significante é indicada quando p=0,042 noTTPa (*). 34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
2. REVISÃO DE LITERATURA 16
2.1 Diagnóstico de Hepatopatia 16
2.2.1 Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) 17
2.2.2 Fibrinogênio e Dímero-D 18
2.3 Utilização de ALT para determinação de dano hepático em conjunto com o coagulograma 19
3. OBJETIVOS 21
3.1 Objetivo geral 21
3.2 Objetivos específicos 21
4. MATERIAL E MÉTODOS 21
4.1 Comitê de Ética 21
4.2 Animais 21
4.2.1 Animais dos Grupos Hepatopata 21
4.2.2 Animais do Grupo Controle 22
4.3 Identificação dos cães em hepatopatia 22
4.3.1 Triagem 22
4.3.2 Confirmação de hepatopatia 23
4.4 Colheita dos exames laboratoriais 23
4.4.1 Hemograma 23
4.4.2 Dosagens bioquímicas 24
4.4.3 Coagulograma 24
4.4.4 Fibrinogênio 24
4.4.5 Dímero D 25
4.4.6 Exames complementares 25
4.4.7 Análise estatística 25
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 25
6. RESULTADOS 32
7. DISCUSSÃO 34
8. CONCLUSÕES 38
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 38
10. TRABALHO CIENTÍFICO 44

VIEIRA, S.E. **Avaliação do Coagulograma em Cães com Hepatopatia.** Botucatu, 2024. **58.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

A atividade sérica da Alanina aminotransferase (ALT) tem sido utilizada para a mensuração de dano hepático em pequenos animais (principalmente cães). Em se tratando da avaliação de dano hepático, o Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) são considerados sensíveis indicadores de doença hepática em cães. Alguns estudos apontaram que o TP se apresentava como um melhor marcador prognóstico do que os níveis séricos de bilirrubina, transaminases, ou albumina em humanos com doença hepática aguda. Isso posto, pode-se inferir que distúrbios hemostáticos são complicações importantes e altamente letais em pacientes com hepatopatia, ou seja, considera-se relevante para a ciência médica o estudo de métodos diagnósticos que permitam a identificação precoce de alterações na coagulação sanguínea em cães com hepatopatia. O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de coagulopatia associada a hepatopatia por testes convencionais de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e Dímero D). Foram utilizados 117 cães com dosagens de ALT normais (n=40), discretamente e intensamente aumentados (n=77). As amostras foram colhidas de jugular (tubo EDTA, tubo citrato de sódio e tubo com ativador de coágulo) após aprovação de conduta clínica de acordo com as necessidades do paciente e enviadas ao laboratório para análise. Neste estudo, foram acessados os laudos de citologia/biópsia para análise estatística. Nos resultados, foi visto que em relação ao efeito da doença hepática nos parâmetros hemostáticos, foi observado que pacientes hepatopatas apresentavam valores de ALT superiores ao grupo controle ($p<0,001$). O grupo hepatopata teve valores maiores de TTPa e fibrinogênio ($p<0,001$), porém sem aumento significativo ($p=0,072$) no TP e no dímero D ($p=0,441$) em relação ao grupo controle. Ao comparar o efeito da intensidade da elevação da ALT nos parâmetros hemostáticos, notou-se diferença significativa ($p=0,011$) entre o grupo hepatopata com elevação leve e intensa da ALT sob TP, mas isso não foi observado em relação ao TTPa ($p=0,399$), fibrinogênio ($p=0,15$) e D-dímero ($p=0,256$). Em relação as etiologias

encontradas, o carcinoma hepático, degeneração hepatocelular, hepatite crônica e shunt foram as que mais prevaleceram no estudo. Todos os parâmetros avaliados tiveram aumento significativo em relação ao grupo controle, porém isso não aconteceu na análise individual, justificado pelo N amostral não ser suficiente e igual entre as etiogias. Conclui-se que existe correlação entre coagulopatia em cães com doenças hepáticas de diferentes etiologias e que o coagulograma é essencial na avaliação de cães com doenças hepáticas, principalmente na avaliação de TTPa. A ALT desempenhou um papel muito importante no rastreio destes pacientes, tornando-se essencial na avaliação. O Dímero – D, dosagem de fibrinogênio e avaliação de plaquetas devem ser considerados nestes pacientes afim de descartar quadros de CIVD e possível pior prognóstico.

Palavras-chave: fígado; coagulação; canina.

VIEIRA, S.E. **Coagulogram Assessment in Dogs with Hepatopathy.** Botucatu, 2024. **58.** Dissertation (Master's Degree) – Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”.

Abstract

Serum Alanine aminotransferase (ALT) activity has been used to measure liver damage in small animals (mainly dogs). When it comes to assessing liver damage, Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) are considered sensitive indicators of liver disease in dogs. Some studies have shown that PT is a better prognostic marker for serum levels of bilirubin, transaminases or albumin in humans with acute liver disease. It can be inferred that hemostatic disorders are important and highly lethal complications in patients with hepatopathy, therefore it is relevant for medical science to study diagnostic methods that allow for the early identification of alterations in blood coagulation in dogs with hepatopathy. The aim of this study was to assess the presence of coagulopathy associated with liver disease using conventional coagulation tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer). A total of 117 dogs with normal (n=40), mildly and severely increased (n=77) ALT levels were used. Samples were taken from the jugular vein (EDTA tube, sodium citrate tube and tube with clot activator), after approval of clinical management according to the patient's needs and sent to the laboratory for analysis. In this study, the cytology/biopsy reports were accessed for statistical analysis. The results showed that patients with liver disease had higher ALT values than the control group ($p<0.001$). The liver disease group had higher TTPa and fibrinogen values ($p<0.001$), but no significant increase ($p=0.072$) in PT and D-dimer ($p=0.441$) compared to the control group. By comparing the effect of the intensity of ALT elevation on hemostatic parameters, there was a significant difference ($p=0.011$) between the liver disease group with mild and severe ALT elevation under PT, but this was not observed in relation to aPTT ($p=0.399$), fibrinogen ($p=0.15$) and D-dimer ($p=0.256$). Regarding the etiologies, liver carcinoma, hepatocellular degeneration, chronic hepatitis and shunt were the most prevalent in the study. All the parameters evaluated showed a significant increase compared to the control group, but this was not the case in the individual analysis, since the sample size was not sufficient and equal between the etiologies. In

conclusion, there is a correlation between coagulopathy in dogs with liver diseases of different etiologies and the coagulogram is essential in the assessment of dogs with liver diseases, especially in the evaluation of aPTT. ALT played a very important role in screening these patients, making it essential in the assessment. D-dimer, fibrinogen dosage and platelet assessment should be considered in these patients to rule out DIC and a possible worse prognosis.

Keywords: liver; coagulation; canine.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A atividade sérica da Alanina aminotransferase (ALT) tem sido utilizada para a mensuração de dano hepático, sendo considerado um dos melhores testes para este fim em pequenos animais (principalmente cães), pois seu aumento está relacionado com a extensão da lesão (ALLISSON, 2015).

Em se tratando da avaliação de dano hepático, temos em conjunto com a ALT, o TP e TTPa que são considerados sensíveis indicadores de doença hepática em cães (BADYLAK & VAN VLEET, 1981; GREEN, 1981; BADYLAK et al., 1983; PARRY, 1989), gatos (HUGHES e KING, 1995; LISCIANDRO et al., 1998) e humanos (JOIST & GEORGE, 2001; AMITRANO et al., 2002). Desta forma, doenças hepáticas podem prolongar o TP e o TTPa.

Alguns estudos apontaram que o TP se apresentava como um melhor marcador prognóstico do que os níveis séricos de bilirrubina, transaminases, ou albumina em humanos com doença hepática aguda (JOIST & GEORGE, 2001; AMITRANO et al., 2002), ou seja, o TP é o mais sensível ao dano hepático, mostrando-se alterado nas fases iniciais da doença (RIZZATTI & FRANCO, 2001; REZENDE, 2010), desse modo há importância da correlação da enzima ALT com o TP e TTPa.

De acordo com Thrall et al. (2015), animais com dano hepático podem apresentar distúrbios na hemostasia, em vários testes de coagulação, além disso a menor função plaquetária pode estar associada a problemas hepáticos. Além disso, muitos autores consideram que o aumento acentuado da atividade sérica da ALT em cães é altamente sugestivo de intensa destruição hepática, com estudos afirmando haver estreita correlação entre atividade enzimática sérica e alterações histopatológicas (DIAL, 1995; HUGHES & KING, 1995; TENNANT, 1997; LASSEN, 2004), implicando ainda mais na hipótese da correlação do aumento de ALT com os tempos de protrombina e tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e Dímero-D, já que também fazem parte da avaliação da coagulação sanguínea.

Isso posto, pode-se inferir que distúrbios hemostáticos são complicações importantes e altamente letais em pacientes com hepatopatia, ou seja, considera-se relevante para a ciência médica o estudo de métodos diagnósticos

n.12, p.2053-2056, dec. 1981.

BANDEIRA, S. M. F. et al. Correlação entre os níveis plasmáticos de transaminases e o tempo de protrombina em pacientes com litíase biliar. Anais CONACIS. Campina Grande: **Realize Editora**, 2014.

BARGER, A. M. Clinical Chemistry. In.: BARGER, A. M.; MACNEILL, A. L. Clinical Pathology and Laboratory Techniques for Veterinary Technicians. Iowa: **Wiley-Blackwell,** cap.4, p. 115-123. 2015.

BARROS, C. S. L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In.: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. Patologia veterinária. 2ª ed. Rio de Janeiro: **Roca**, cap. 4, p. 308- 265 459. 2016.

BEXFIELD, N. H.; BUXTON, R. J.; VICEK, T. J.; DIA, M. J. Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitisin the United Kingdom. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 124–128. 2012.

DIAL, S. M. Clinicopathologic evaluation of the liver. **Vet. Clin North Am. Small Anim.** Pract., Philadelphia, v.25, n.2, p.257-273, mar. 1995.

DIIL-MACKY.Chronic hepatitis in dogs. Vet. **Clin North Am. Small Anim**. Pract., Philadelphia, v.25, n.2, p.387-397, 1995.

DIRCKS, B.; NOLTE, I.; MISCHKE, R. Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases. **The Veterinary Journal**. v. 193, p. 275 103-108, 2012.

DODDS, W.J. Hemostasis. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. 277 Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. New York: **Academic Press**, 1997. cap.10, p. 241-283.

GREEN, R.A. Hemostasis and disorders of coagulation. Vet. **Clin. North Am. Small Anim**. Pract., Philadelphia, v.11, n.2, p.289-319, may. 1981.

HARVEY, J.W.; BRUSS. Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. New York: **Academic Press**, 1997. cap.5, p.117-138.

HUGHES, D.; KING, L.G. The diagnosis and management of acute liver failure in dogs and cats. Vet. Clin. North Am. **Small Anim. Pract**., Philadelphia, v.25, n.2, p.437- 459, mar. 1995.

JAIN, N.C. Essentials of veterinary hematology. Philadelphia: **Lea & Febiger**, p. 417, 1993.

JOIST, J.H.: GEORGE, J.N. Hemostatic abnormalities in liver and renal disease. In: COLMAN, R.W.; HIRSH, J.; MARDER, V.J.; CLOWES, A.W.; GEORGE, J. N. Thrombosis and hemostasis: basic principles and clinical practice. 4.ed. Baltimore: **Lippincott Williams & Wilkins**, 2001. cap.58, p.955-973.

KANEKO, J.J. Serum proteins and the dysproteinemias. In: KANEKO, J.J.; LASSEN, E.D. Laboratory evaluation of the liver. In: THRALL, M.A.; BAKER, D.C.;

CAMPBELL, T.W.; DeNICOLA, D.; FETTMAN, M.J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WIESER, G. Veterinary hematology and clinical chemistry. Baltimore**: Lippincott Williams & Wilkins**, 2004. cap. 23, p.355-375.

LISCIANDRO, S.C.; HOHENHAUS, A.; BROOKS, M. Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease**. J. Vet. Intern. Med**., v.12, p. 71- 299 75, 1998.

MENDONÇA, A. J. **Avaliação do perfil hemostático, hematológico e bioquímico de cães com doença hepática**. 2004. 73f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP.

MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. Veterinary laboratory medicine. interpretation & diagnosis. 2.ed. Philadelphia: W.B. **Saunders Company**, 2004. 373p.

NORTHUP, P.G.; CALDWELL, S.H. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 11, p. 1064-1074, 2013.

PARRY, B. W. Laboratory evaluation of hemorrhagic coagulopathies in small animal practice. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract**. Philadelphia, v.19, n.4, 311 p.729-743, july. 1989.

PEDROSO, C. K.; MAESTRI, J. S. Hepatite crônica. Scientia Rural, v. 19, p.1-9. 2019. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. **Anesthesiology.** v. 84, n. 3, p. 732-47, 1996.

PRATER, M.R. Acquired coagulopathy I: avitaminosis K. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. Schalm´s Veterinary Hematology. 5.ed. Baltimore: **Lippincott Williams & Wilkins**, 2000a. cap.81, p.556-559.

REZENDE, S.M. Distúrbios da hemostasia: distúrbios hemorrágicos. **Revista de Medicina Minas Gerais.** V.20, n. 4, p. 534-553, 2010.

RIZZATTI, E.G.; FRANCO, R. F. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. **Medicina**, Ribeirão Preto. v.34, p.238-247, 2001.

SPECTOR, I. CORN, M. Laboratory tests of hemostasis. The relation to hemorrhage in liver disease. **Arch Intern Med**. v. 119, n. 6, p. 577-582, 1967;

STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. Fundamentals of veterinary clinical pathology. Iowa: **Iowa State Press**, 2002. chap. 5, p.155-255.

STOTTS, M.J.; DAVIS, J.P.E.; SHAH, N.L. Coagulation testing and management 328 in liver disease patients. **Curr Opin Gastroenterol**. v. 36, n. 3, p. 169-176, 2020.

TENNANT, B.C. Hepatic Function. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. New York: Academic 331 Press, 1997. cap.13, p.327-352.

TER MEULEN, J. et al. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. J Infect Dis. n. 190, n. 10, p. 1821-7, 2004.