

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

**DESCRIÇÃO DO *STATUS* HEMOSTÁTICO DE EQUINOS
COM ABDOME AGUDO POR TÉCNICAS CONVENCIONAIS
E TROMBOELASTOGRÁFICAS**

Edmilson Rodrigo Daneze

Médico Veterinário

2019

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

**DESCRIÇÃO DO *STATUS* HEMOSTÁTICO DE EQUINOS
COM ABDOME AGUDO POR TÉCNICAS CONVENCIONAIS
E TROMBOELASTOGRÁFICAS**

Edmilson Rodrigo Daneze

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária, área de Patologia Animal.

D179d

Daneze, Edmilson Rodrigo

Descrição do status hemostático de equinos com abdome agudo por técnicas convencionais e tromboelastográficas / Edmilson Rodrigo Daneze. -- Jaboticabal, 2019
66 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Márcia Ferreira da Rosa Sobreira

1. Cavalo Doenças. 2. Abdome agudo. 3. Sangue

Distúrbios da coagulação. 4. Técnicas de laboratório

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 TESE: DESCRIÇÃO DO *STATUS* HEMOSTÁTICO DE EQUINOS COM ABDOME AGUDO
POR TÉCNICAS CONVENCIONAIS E TROMBOELASTOGRÁFICAS

AUTOR: EDMILSON RODRIGO DANEZE

ORIENTADORA: MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA

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



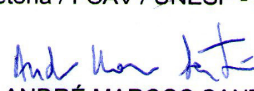
Profa. Dra. MÁRCIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA
Núcleo Hospitalar Veterinário / Centro Universitário Moura Lacerda - Ribeirão Preto/SP



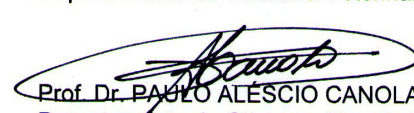
Profa. Dra. ANGÉLICA PRAZZI BENTO DE MORAES
Centro Universitário Moura Lacerda / Ribeirão Preto/SP



Prof. Dr. ANTÔNIO SÉRGIO FERRAUDO
Vice-Diretoria / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. ANDRÉ MARCOS SANTANA
Departamento de Medicina Veterinária-UEM / Umuarama/PR



Prof. Dr. PAULO ALÉSCIO CANOLA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 02 de maio de 2019

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

EDMILSON RODRIGO DANEZE – filho de Sidnei Daneze e Regina Aparecida Lippi Daneze, nasceu em 29 de maio de 1982, em Ribeirão Preto-SP. Concluiu o Ensino Fundamental e Médio na Escola Estadual Profa. Eugênia Vilhena de Moraes, em Ribeirão Preto, SP. Graduou-se Médico Veterinário pela Faculdade Dr. Francisco Maeda, Ituverava, SP, em julho de 2011, sob orientação da Profa. Dra. Sílvia Azevedo Terra apresentou trabalho de conclusão de curso com o título “Estudo comparativo de técnica de obstrução biliar experimental em suínos por meio de ligadura com fio e clampeamento metálico por videolaparoscopia”. Concluiu o Programa de Aprimoramento Profissional em Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais, junto ao Hospital Veterinário da Faculdade Dr. Francisco Maeda, Ituverava, SP, em janeiro de 2013. Em fevereiro de 2015, concluiu o curso de Mestrado na área de Patologia Animal junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, sob orientação da Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira defendeu dissertação com o título “Perfil hemostático e hematológico de equinos com compactação de colon maior submetidos ao tratamento medicamentoso”. Em dezembro de 2016, concluiu o curso de especialização em Informática em Saúde junto ao Programa de Pós-graduação em Gestão e Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, sob orientação da Profa. Dra. Karine Casmamie Aba apresentou monografia com o título “Uso de técnicas de geoprocessamento na análise espacial da casuística de dengue no Brasil”. Em maio de 2019, concluiu o curso de Doutorado na área de Patologia Animal junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP, sob orientação da Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira defendeu a presente tese com o título “Descrição do *status* hemostático de equinos com abdome agudo por técnicas convencionais e tromboelastográficas”. Desde abril de 2015, até o presente momento, é professor das disciplinas Higiene e Proteção Radiológica, Processamento de Filmes e Imagens Radiográficas, Radiologia Veterinária e Administração nos Serviços de Radiodiagnóstico, junto ao Curso Técnico em Radiologia do Centro Educacional e Técnico de Jaboticabal. Entre julho e dezembro de 2018 exerceu a função de professor substituto das disciplinas Patologia Veterinária Geral, Patologia Veterinária Especial e Clínica das Intoxicações, junto ao curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Paraná, setor Palotina.

Uma noite, um velho índio falou ao seu neto sobre uma batalha que acontece dentro das pessoas.

Ele disse: - “Meu querido neto, há uma batalha entre dois lobos que vivem dentro de todos nós.

Um é mau. Seus dentes são fortes como a raiva, a inveja, o ciúme, a tristeza, o desgosto, a cobiça, a arrogância, o ego, a pena de si mesmo, as mentiras, o ressentimento, o orgulho, a superioridade, a culpa...

O outro é bom. Seu olhar é forte como a alegria, a fraternidade, a paz, a esperança, a serenidade, a humildade, a bondade, a benevolência, a empatia, a generosidade, a verdade, o perdão, a compaixão, a harmonia, a fé...”.

O neto pensou naquilo por alguns minutos e perguntou ao avô: “Qual lobo vence?”

E o velho índio respondeu: - “Aquele que você alimenta!”

(Fábula contada pelo povo Cherokee)

Aos meus pais, Sidnei e Regina, e meus irmãos, Vanessa e Eduardo, pelo apoio constante, incentivo e compreensão durante mais essa etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, sem o qual nada seria possível. Por sempre guiar meus passos e dar-me forças, paciência e discernimento para realizar mais esta etapa de minha vida. Conto sempre com Seu amor, proteção e amparo;

A minha orientadora, Profa. Dra. Márcia Ferreira da Rosa Sobreira, pela sabedoria, paciência, colaboração, apoio, carinho e amizade, mas, também, por acreditar em mim, possibilitando concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica;

A Profa. Dra. Rosemeri de Oliveira Vasconcelos, não somente pela oportunidade de aprendizado, acadêmico e profissional, ofertada incondicionalmente nas atividades do Departamento de Patologia Animal, mas também pelos conselhos, incentivo, carinho e amizade;

Ao Prof. Dr. Antonio Sergio Ferraudo, não somente pelas explicações e colaboração nas análises Multivariada e Estatística dos resultados, mas principalmente pelos conselhos, incentivo, carinho e amizade;

Aos representantes Juarez Pappiani, Rafael Celayes e Thays Borgonove da CEI Comércio Exportação e Importação de Materiais Médicos, São Paulo-SP, por emprestarem um tromboelastógrafo TEG, fornecerem os reagentes a preço reduzido e oferecerem treinamento e suporte necessários para que as avaliações tromboelastográficas dos animais usados no ensaio que originou essa tese fossem realizadas;

A Me. Tânia Rúbia Flores da Rocha, responsável pelo Laboratório de Hemostasia do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, pelas orientações sobre a técnica tromboelastográfica, oferecidas com muita disposição e cordialidade;

Aos professores Dra. Mirela Tinucci Costa, Dr. José Correia de Lacerda Neto e Dr. Paulo Alécio Canola, por autorizarem a inclusão de animais atendidos na rotina do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, FCAV/Unesp, ao ensaio que originou essa tese e aos residentes do Setor de Grandes Animais pela colaboração;

Aos professores Dr. José Correia de Lacerda Neto e Dr. Guilherme de Camargo Ferraz, por permitirem a utilização de animais do setor de Equideocultura da FCAV/Unesp, para constituição do grupo controle deste ensaio e ao funcionário Odair Oian (Deco) pela colaboração na coleta das amostras;

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 do ensaio que originou essa tese;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos e reserva técnica concedidas.

SUMÁRIO

	Página
Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais	viii
Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiii
 CAPITULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS	 1
1.1 Introdução	1
1.2 Revisão de literatura	2
1.2.1 Abdome agudo equino	2
1.2.2 Hemostasia	5
1.2.3 Desordens hemostáticas em equinos com abdome agudo	10
1.2.4 Testes laboratoriais para avaliação da hemostasia.....	13
1.2.5 Referências	18
 CAPITULO 2 - DESCRIÇÃO DO <i>STATUS</i> HEMOSTÁTICO DE EQUINOS COM ABDOME AGUDO POR TÉCNICAS CONVENCIONAIS E TROMBOELASTOGRÁFICAS.....	 28
2.1 Introdução	30
2.2 Material e métodos.....	31
2.3 Resultados e discussão.....	33
2.4 Conclusão	42
2.5 Agradecimentos	42
2.6 Referências	43
 APÊNDICE	 48



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



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 11817/15 do trabalho de pesquisa intitulado **"Tromboelastometria e citometria de fluxo para avaliação da hemostasia em equinos com obstrução intestinal"**, sob a responsabilidade da 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 julho de 2015.

Jaboticabal, 06 de julho de 2015.

Profª Drª Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

“DESCRIÇÃO DO *STATUS* HEMOSTÁTICO DE EQUINOS COM ABDOME AGUDO POR TÉCNICAS CONVENCIONAIS E TROMBOELASTOGRÁFICAS”

RESUMO – Alterações hemostáticas são anormalidades suspeitadas em equinos com obstruções intestinais, estando associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Contudo, as técnicas e/ou testes usados rotineiramente para avaliar a hemostasia apresentam grandes limitações, pois avaliam fases ou componentes isolados do processo hemostático. Em contraste, a tromboelastografia é uma técnica atual que avalia a dinâmica do processo de coagulação sanguínea em conjunto, tornando possível a obtenção de informações acuradas. Como estudos recentes relataram que o uso de plasma fresco ou congelado estaria apresentado resultados satisfatórios tanto em seres humanos como em animais, o presente estudo teve como objetivo inicial realizar testes hemostáticos convencionais (TP, TTPA, Fibrinogênio) e viscoelásticos (tromboelastografia) do plasma de 20 equinos hígidos, 20 equinos com obstrução simples (compactação de colo) e de 20 com obstrução estrangulativa (vólvulo) de alças intestinais de ocorrência natural. Na interpretação dos resultados, verificou-se que o uso da Análise por Componentes Principais foi efetiva na caracterização dos indivíduos a partir dos resultados dos testes realizados. Ademais, ao transformar a interação entre os componentes do processo hemostático em uma visualização gráfica, a tromboelastografia possibilitou uma interpretação e entendimento efetivos do que está acontecendo na coagulação do indivíduo. Assim sendo, pode-se concluir que os testes por métodos convencionais e a avaliação viscoelástica do plasma citratado foram eficazes na caracterização individual do *status* hemostático de equinos com obstrução intestinal de ocorrência natural, revelando que as obstruções simples também podem causar distúrbios hemostáticos relevantes.

Palavras-chave: abdome agudo, cavalo, coagulação, coagulação intravascular disseminada, viscoelasticidade sanguínea

“DESCRIPTION OF THE HEMOSTATIC STATUS OF EQUINE WITH ACUTE ABDOME BY CONVENTIONAL AND THROMBOELASTOGRAPHIC TECHNIQUES”

SUMMARY – Haemostatic changes are suspected abnormalities in horses with intestinal obstructions, being associated with high rates of morbidity and mortality. However, the techniques and / or tests routinely used to evaluate hemostasis have major limitations, since they evaluate isolated phases or components of the hemostatic process. In contrast, thromboelastography is a current technique that evaluates the dynamics of the blood coagulation process together, making it possible to obtain accurate information. As recent studies have reported that the use of fresh or frozen plasma would present satisfactory results in both humans and animals, the present study aimed to perform conventional hemostatic (PT, APTT, Fibrinogen) and viscoelastic (thromboelastography) plasma analyzes of 20 healthy equines, 20 equines with simple obstruction (colon impactation), and 20 with strangulative obstruction (volvulus) of naturally occurring intestinal loops. In the interpretation of the results, it was verified that the use of Principal Component Analysis was effective in the characterization of the individuals from the results of the tests performed. In addition, by transforming the interaction between the components of the hemostatic process in a graphical view, thromboelastography enabled an effective interpretation and understanding of what is happening in the coagulation of the individual. Thus, it can be concluded that tests by conventional methods and the viscoelastic evaluation of citrated plasma were effective in the individual characterization of hemostatic status of horses with naturally occurring intestinal obstruction, revealing that simple obstructions can also cause relevant haemostatic disorders.

Keywords: acute abdomen, horse, coagulation, disseminated intravascular coagulation, blood viscoelasticity

LISTA DE ABREVIATURAS

%: porcentagem
°: grau angular
°C: graus Celsius
μL: microlitro
A: valor do ângulo α
ACP: Análise de Componentes Principais
AT: antitrombina
AT-III: antitrombina III
CID: coagulação intravascular disseminada
CP: componentes principais
FCR: força centrífuga relativa
g/dL: grama por decilitro
K: tempo de formação do coágulo
MA: amplitude máxima do gráfico
mg: miligrama
min: minutos
mL: mililitro
mm: milímetros
PDF: produtos de degradação da fibrina
R: tempo necessário para detectar a primeira evidência de um coágulo
ROTEM: tromboelastometria
s: segundos
TCA: tempo de coagulação ativada
TEG: tromboelastografia
TP: tempo de protrombina
TT: tempo de trombina
TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada
VPM: volume plaquetário médio

LISTA DE FIGURAS

Página

CAPITULO 1

Figura 1.	Via intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação sanguínea, com mecanismos de estímulo (seta verde) e de anticoagulação (seta vermelha).....	6
Figura 2.	Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação.....	8
Figura 3.	Princípio de funcionamento do TEG.....	15
Figura 4.	Representação esquemática do gráfico viscoelástico obtido com o TEG, representando a taxa de formação e degradação do coágulo, assim como as quatro variáveis mensuradas: R, K, α e MA.....	16
Figura 5.	Traçados do tromboelastograma. A, traçado normal; B, hemofilia; C, trombocitopenia; D, fibrinólise; E, hipercoagulabilidade.....	17

CAPITULO 2

Figura 1.	Gráficos de viscoelasticidade plasmática de um equino, escolhido aleatoriamente, de cada grupo experimental. Em A, indivíduo C5, do grupo controle (GC); em B, indivíduo E11, do grupo obstrução estrangulativa de alças intestinais (GE); em C, do indivíduo O2, do grupo obstrução simples de alças intestinas (GO).....	34
Figura 2.	Gráfico biplot formado pelos dois componentes principais CP1 e CP2, mostrando a distribuição das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas e dos animais: grupos controle (C1 - C20), obstrução simples (O1 - O20) e obstrução estrangulativa de alças intestinais (E1 - E20).....	36

LISTA DE TABELAS

Página

CAPITULO 1

Tabela 1. Fatores de coagulação e seu respectivo local de produção.....	7
--	---

CAPITULO 2

Tabela 1. Valores da média e da mediana, assim como mínimo e máximo, das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas, para os indivíduos dos grupos obstrução simples (GO), obstrução estrangulativa (GE) e controle (GC).....	34
Tabela 2. Componentes principais (CP) das variáveis hemostáticas convencionais e tromboelastográficas dos indivíduos pertencentes aos grupos controle (GC) e compactação de colo (GO). Os destaques em negrito mostram as variáveis com maior poder discriminatório em cada CP.....	35
Tabela 3. Valores individuais das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas para os indivíduos com obstrução simples (GO) e estrangulativa de alças intestinais (GE) fora da área delimitada. Indivíduos agrupados por aproximação, conforme sua localização na figura 2.....	38

CAPITULO 1 – Considerações gerais

1.1 Introdução

Em equinos, o abdome agudo compreende um grupo de afecções manifestadas por sinais clínicos decorrentes de disfunção do trato gastrointestinal. Trata-se de uma das principais enfermidades que acometem a espécie, constituindo uma das urgências mais frequentes na medicina equina. Dentre os diversos fatores desencadeantes do abdome agudo, as obstruções do segmento intestinal estão entre as formas mais comuns. Essas consistem na distensão intestinal decorrente da estagnação do bolo fecal nos intestinos, podendo ser funcional, como no caso de íleo adinâmico, ou mecânica, como nos casos não estrangulativos (compactações, sablose ou enterólitos) ou estrangulativos (vólvulos ou deslocamentos de alças intestinais).

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos conquistados nos últimos anos no campo da medicina veterinária, a mortalidade de equinos acometidos por abdome agudo ainda permanece alta. Considera-se que as obstruções comprometam a circulação intestinal e que as alterações ocorridas nas alças intestinais lesionadas, favoreçam a transferência de bactérias e toxinas presentes no lúmen intestinal para a corrente sanguínea. Contribuindo assim para a manifestação de diversos sinais sistêmicos, que normalmente levam o animal à insuficiência circulatória, resultando em hemorragia e liberação de mediadores pró-coagulantes, contribuindo para um estado de hipercoagulabilidade.

Alterações hemostáticas são anormalidades relatadas em equinos com abdome agudo, estando associadas com as elevadas taxas de morbidade e mortalidade nesses animais. Estas são caracterizadas em moderada, acentuada ou extremamente acentuada, dependendo da gravidade e da duração da ativação do processo hemostático associado ao fator desencadeante do abdome agudo.

As desordens hemostáticas, como um todo, são facilmente avaliadas por alguns testes laboratoriais simples e mais acessíveis, como contagem plaquetária, tempo de sangramento, tempo de coagulação ativada (TCA), concentração de fibrinogênio plasmático e tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial

ativada (TTPA). Em contraste com esses testes laboratoriais e ambulatoriais convencionais, que avaliam fases ou componentes isolados da hemostasia, tem-se a tromboelastografia. Técnica a qual envolve gráficos que avaliam a dinâmica do processo de coagulação determinando a formação do coágulo (viscosidade e velocidade), tornando possível a obtenção de informações acuradas sobre a coagulação.

Nesse contexto, pelo presente, objetivou-se realizar análises laboratoriais, convencionais e viscoelástica, para avaliar a coagulação no plasma de equinos hípidos e daqueles com obstrução simples e estrangulativa de alças intestinais de ocorrência natural.

1.2 Revisão de literatura

1.2.1 Abdome agudo equino

O abdome agudo esta entre as principais enfermidades que acometem os equinos. Constituindo o grupo de urgências mais frequentes dentro da medicina veterinária. Constitui iste em um grupo de desordens manifestadas por sinais clínicos decorrentes de alterações funcionais do trato gastrointestinal (Radostits et al., 2007; Laranjeira e Almeida, 2008; White et al., 2008; Freeman, 2018).

Muitas dessas desordens são associadas à predisposição da espécie a alterações morfofisiológicas, devido a peculiaridades anatômicas em seu aparelho digestório (Mair et al., 2002; Laranjeira e Almeida, 2008; Worku et al., 2017). Sua etiologia é múltipla e controversa, variando desde distúrbio de fácil entendimento, até os mais complexos e difíceis mecanismos que envolvem, ao mesmo tempo, vários sistemas e uma variedade grande de enfermidades (Godoy e Teixeira Neto, 2006; Radostits et al., 2007; Fernandes, 2009; Freeman, 2018).

O abdome agudo pode ser classificado de diversas maneiras. As classificações comumente utilizadas baseiam-se no segmento onde a afecção teve início: estômago, intestino delgado, ceco, colo maior, colo menor ou colo transversal; e no fator desencadeante, como dieta, predisposição anatômica, alterações na motilidade, infecções, parasitismo, ulceração ou deslocamentos. São enquadradas

basicamente em distensão intestinal com fluído, gases ou ingesta; tração da raiz do mesentério; isquemia ou infarto; úlceras profundas no estômago ou intestinos; peritonite (Godoy e Teixeira Neto, 2006; Radostits et al., 2007; White et al., 2008).

Os eventos fisiopatológicos que desencadeiam-se durante um episódio de obstrução intestinal incluem distensão, isquemia, reperfusão dos tecidos, necrose e inflamação (White, 2006; Wong et al., 2012). A obstrução impede o movimento aboral de todo o conteúdo intestinal, causando a distensão do segmento anterior do órgão. Se a obstrução persistir por um longo período de tempo, haverá desvio do sangue da mucosa metabolicamente ativa, podendo interferir com sua perfusão resultando em isquemia com desvitalização da mesma. A isquemia, associada ao processo inflamatório concomitante, promove quebra da barreira da mucosa gastrointestinal, resultando na absorção sistêmica, a partir do lúmen, de endotoxinas e bactérias. Se a isquemia for severa, pode-se desenvolver hipóxia focal, seguida de degeneração e necrose, e, possivelmente, ruptura (Mair et al., 2002; Rowe e White, 2002; White, 2006; Wong et al., 2012; Mosier, 2013; Blikslager e Gonzalez, 2018).

Processos isquêmicos, presença de imunocomplexos associados ao complemento ativado e ao influxo de neutrófilos decorrente da ativação das reações inflamatórias causam dano ao endotélio e às paredes dos vasos sanguíneos. Resultando em hemorragia e liberação de mediadores pró-coagulantes, objetivando o reparo tecidual no local danificado e interrupção da perda sanguínea (Mosier, 2013; Blikslager e Gonzalez, 2018).

Se o processo for prolongado, o segmento intestinal torna-se insensível aos estímulos, que normalmente provocariam a defecação, levando a um quadro crônico (Radostits et al., 2007). O óbito, se não ocorrer por choque neurogênico, resultará do processo inflamatório exacerbado, com passagem transmural do conteúdo intestinal para a cavidade abdominal, desencadeando peritonite. A qual contribui sobremaneira para o desfecho fatal (Tinker et al., 1997; White et al., 2008; Nógrádi et al., 2011; Findley et al., 2017).

As obstruções simples podem ser prontamente identificadas durante a avaliação clínica e laboratorial do paciente, e apresentam resolução com tratamento medicamentoso (White et al., 2008; Ribeiro Filho et al., 2012; Daneze et al., 2017; Gitari et al., 2017). No entanto, é difícil identificar clinicamente a causa das obstruções

estrangulativas, sendo necessário submeter o animal a celiotomia exploratória para identificação precisa e resolução da afecção (White et al., 2008; Cook e Hassel, 2014; Freeman, 2018).

O índice de animais submetidos ao tratamento cirúrgico varia bastante (Thoefner et al., 2000; Ihler et al., 2004; Abutarbush et al., 2005; Fernandes, 2009; Voigt et al., 2009, Christophersen et al., 2014; Gitari et al., 2017; Worku et al., 2017). No Canadá, entre 604 casos de abdome agudo atendidos em um hospital escola, a compactação de colo maior (38,4%) e a cólica espasmódica (11,7%) foram os tipos mais comuns entre as obstruções simples, enquanto que o deslocamento (24,5%) ou o vólvulo (14,3%) de colo foram os casos mais comuns de obstrução estrangulativa (Abutarbush et al., 2005). Em levantamento realizado nos Estados Unidos da América, as compactações de colo maior com necessidade de correção cirúrgica corresponderam a 13,4% do total de 147 casos (Dabareiner e White, 1995). Na África do Sul, de um total de 935 equinos apresentando abdome agudo atendidos em um período de 10 anos em um hospital, as compactações (39%) e o timpanismo (7%) foram os mais comuns entre as obstruções simples e os deslocamentos (29%) e os vólvulos de intestino delgado (18%) foram os mais comuns entre as obstruções estrangulativas (Voigt et al., 2009). Diferente do encontrado na maioria dos levantamentos, em Portugal, de 20 equinos atendidos em centro de referência, 65% foram por causas estrangulativas e 35% foram casos de compactação de colo maior (Fernandes, 2009).

No Brasil, em levantamento realizado por Markus et al. (2007), de 23 equinos atendidos com sinais de abdome agudo, 19 (82,6%) apresentaram obstrução simples (sete espasmódicas, seis compactações de colo maior, cinco enterolitíases e uma compactação de intestino delgado) e dois (8,7%) apresentaram obstrução estrangulativa (um com encarceramento nefro-esplêncio e um com deslocamento de colo maior). Desses, 15 (65,2%) foram tratados ambulatorialmente e oito (34,8%) foram encaminhados a cirurgia para resolução da afecção.

No levantamento realizado por Pessoa et al. (2012), de um total de 70 equinos atendidos com abdome agudo, as obstruções simples corresponderam a 45 (47,1%) dos casos (33 compactações de colo maior, seis corpos estranhos, cinco espasmódicas, uma compactação de ceco), enquanto as lesões estrangulantes

compreenderam sete (10%) casos (quatro vólvulos de intestino delgado, um vólvulo de ceco e um deslocamento de colo maior). Doze (17,1%) animais foram submetidos à celiotomia exploratória para diagnóstico e/ou tratamento; desses, seis (50%) foram eutanasiados à mesa cirúrgica e cinco (42%) foram a óbito no pós-operatório (ruptura de alça intestinal ou peritonite). Do total, 27 (38,6%) animais evoluíram para a cura e 43 (61,4%) morreram.

Apesar dos avanços terapêuticos alcançados nas últimas décadas, a mortalidade de equinos acometidos por abdome agudo permanece alta, sendo que as obstruções apresentam taxas de morte entre 21 a 76%, quando simples ou estrangulantes, respectivamente (White et al., 2008; Christophersen et al., 2014; Freeman, 2018). Considera-se que as alterações ocorridas nas alças intestinais lesionadas comprometem a circulação intestinal, podendo acarretar alterações teciduais, mesmo em segmentos distantes à injúria (Rowe e Faleiros et al., 2002; Rio Tinto et al., 2004; White, 2006; Blikslager e Gonzalez, 2018), favorecendo a transferência de bactérias e toxinas presentes no lúmen intestinal para a corrente sanguínea, contribuindo para a manifestação de diversos sinais sistêmicos (Meyers et al., 1982; Welch et al., 1992; Dallap, 2004; Ferreira et al., 2007; Dabareiner, 2009; Dickinson, 2009; Cook e Hassel, 2014; Werners, 2017). Segundo Di Filippo et al. (2009), a magnitude e a persistência das alterações relacionam-se negativamente com a recuperação dos animais acometidos por abdome agudo, sendo atribuídas ao tempo, localização e gravidade do processo obstrutivo.

1.2.2 Hemostasia

A cascata da coagulação (Figura 1), proposta em 1964 tanto por Macfarlane como por Davie e Ratnoff, procurou explicar a fisiologia hemostática do sangue. Nesse modelo, a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina. Tal proposta divide o processo em uma via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular).

Ambas convergem para uma via comum que, por fim, desencadeia a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina. Essa, após completar sua função fisiológica, é destruída pela plasmina durante a fase de fibrinólise (Gentry, 2006; Mitchell, 2010).

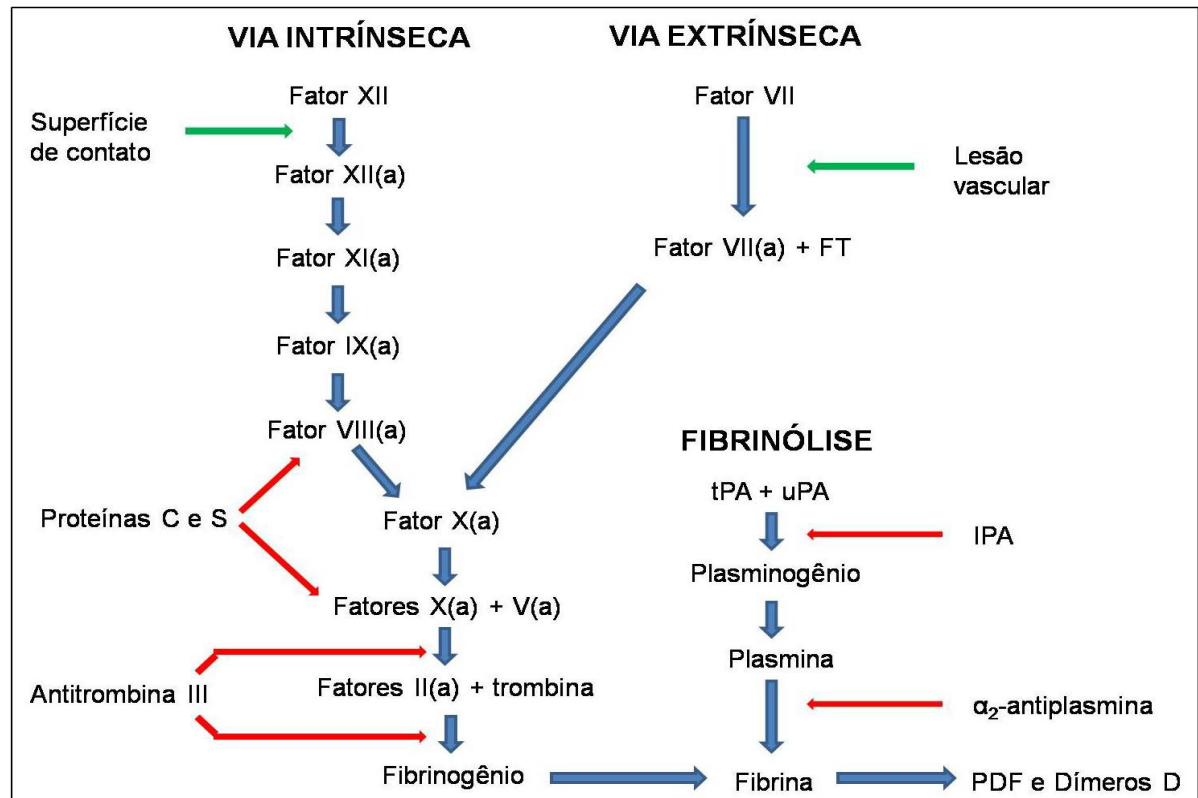


Figura 1. Via intrínseca e extrínseca da cascata da coagulação sanguínea, com mecanismos de estímulo (seta verde) e de anticoagulação (seta vermelha). Adaptado de Mitchell (2010). Legenda: (a), ativado; FT, fator tecidual; tPA, ativador do plasminogênio tecidual; uPA, ativador do plasminogênio semelhante a urocinase; IPA, inibidor do ativador de plasminogênio; PDF, produtos de degradação da fibrina.

Os fatores de coagulação, denominados por algarismos romanos de I a XIII, são, em sua maioria, proteínas sintetizadas no fígado (Tabela 1). A vitamina K (cofator no processo) é necessária para a síntese dos fatores II (protrombina), VII, IX e X e da proteína C. O cálcio (fator IV) é necessário em todas as etapas do processo da coagulação, exceto nas duas primeiras. Os fatores V e VIII são ativados pela

trombina gerada a partir do complexo protrombinase extrínseco (Gentry, 2006; Mitchell, 2010; Weiss e Wardrop, 2010; Thrall et al., 2015).

Tabela 1. Fatores de coagulação e seu respectivo local de produção.

Fator	Nome	Local de síntese
I	Fibrinogênio	Fígado
II	Protrombina	Fígado, macrófago
III	Fator tissular, tromboplastina	Endotélio vascular
IV	Cálcio	-
V	Pró-acelerina, Fator Labile	Fígado, macrófago
VII	Pró-convertina	Fígado, macrófago
VIII	Fator anti-hemofílico	Fígado
IX	Fator Christmas	Fígado
X	Fator Stuart-Prower	Fígado, macrófago
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática	Fígado
XII	Fator Hageman	Fígado
XIII	Fator estabilizante de fibrina	Fígado

Fonte: Adaptado de Gentry (2006), Thrall et al. (2006) e Weiss e Wardrop (2010).

Embora o conceito da “cascata” da coagulação tenha representado um modelo bem-sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas recentes demonstraram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo* (Hoffman, 2003a; Ferreira et al., 2010). Os diversos passos da cascata, descrevem somente o início da coagulação como ela ocorre nos tubos de ensaio e são, assim, úteis para explicar como os testes de coagulação plasmática trabalham (Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Assim, surgiu a necessidade de uma revisão do modelo clássico da coagulação, já que o mesmo não conseguia responder várias importantes indagações relacionadas às manifestações clínicas de pacientes portadores de certos distúrbios hemostáticos. O entendimento atual do processo hemostático considera a interrelação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios ou fases, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca)

como antes. Assim, foi desenvolvido um modelo dividido em quatro fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização, que substitui o modelo clássico da cascata da coagulação (Hoffman, 2003b; Ferreira et al., 2010). Essa nova teoria enfatiza a interação dos fatores da coagulação com superfícies celulares específicas (Figura 2).

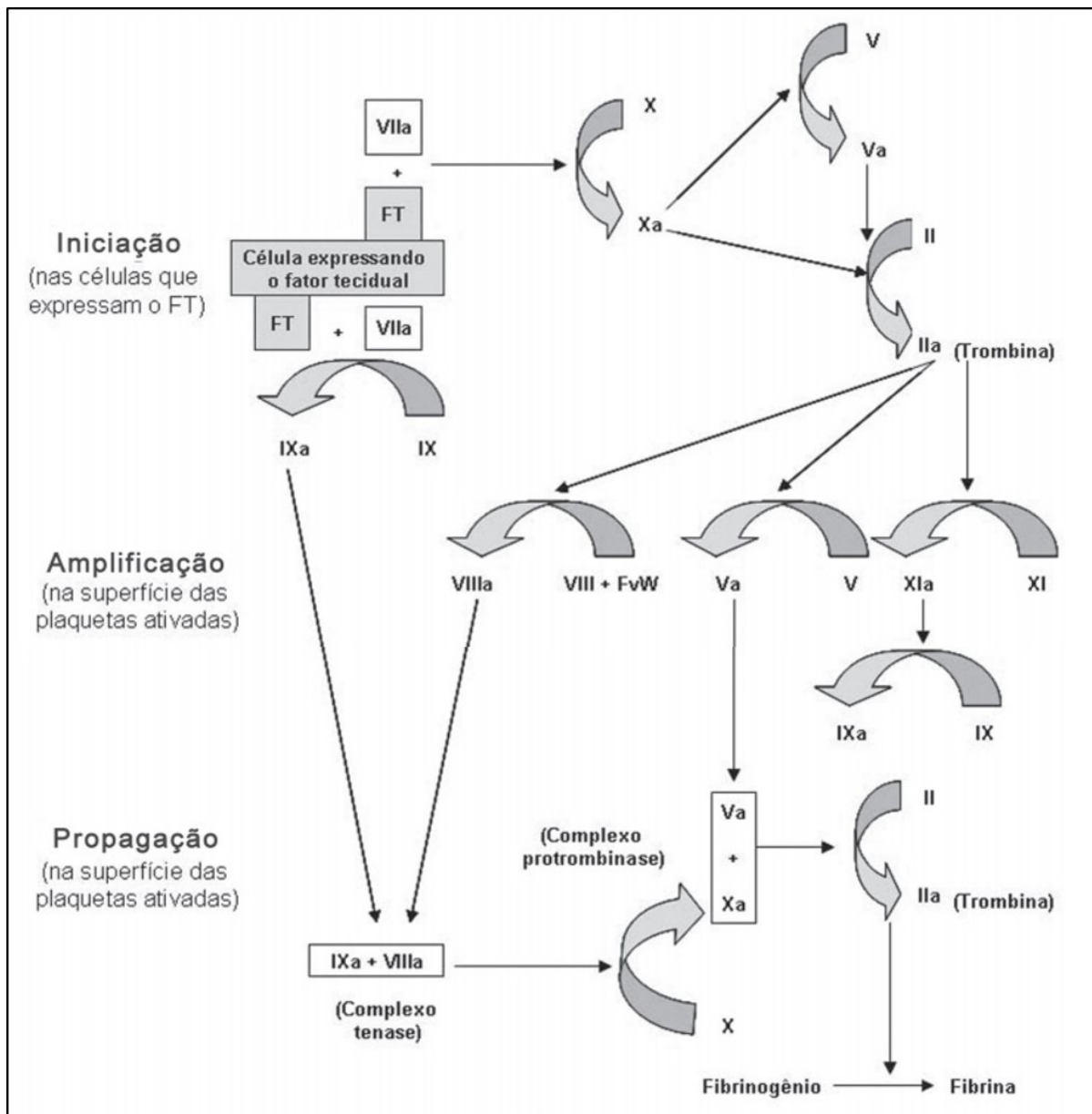


Figura 2. Representação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. Legenda: FT, fator tecidual; a, ativado. Fonte: Ferreira et al. (2010).

Iniciação: nessa fase o processo de coagulação sanguínea se inicia com a exposição do fluxo sanguíneo a células que expressam fator tecidual. A expressão de FT é iniciada por lesão vascular ou por ativação endotelial através de substâncias químicas, citocinas ou mesmo processos inflamatórios. Uma vez combinado com o FT, o fator VII é ativado (FVIIa). O complexo FT/FVIIa ativado ativa o fator X e fator IX, tornando-os fator Xa e fator IXa. Fator Xa pode ativar fator V. Se o fator Xa dissociar-se da superfície celular, ele é inativado pela antitrombina III e pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI). O fator Xa, permanecendo na superfície celular juntamente com o fator V convertem uma pequena quantidade de protrombina em trombina, que participa fundamentalmente da fase de ampliação (Hoffman, 2003b; Ferreira et al., 2010; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Amplificação: nessa fase a adesão de plaquetas no colágeno subendotelial é mediado pelo receptor de colágeno plaquetária específica (glicoproteína Ia/IIa) e fator de vonWillebrand, os quais formam ligações entre plaquetas e fibras de colágeno para ativar as plaquetas. A pequena quantidade de trombina gerada na fase de iniciação amplifica o processo da coagulação proporcionando ativação de mais plaquetas, aumentando a adesão das plaquetas e ativando os fatores V, VIII e XI. Plaquetas ativadas liberam fator V na sua forma parcialmente ativada que é então completamente ativada pela trombina ou fator Xa. O fator de vonWillebrand é partido pela trombina para liberar o fator VIIIa. Plaquetas ativadas têm agora fatores ativados Va, VIIIa e IXa em sua superfície (Hoffman, 2003b; Ferreira et al., 2010; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Propagação: essa fase é caracterizada pela produção de complexos tenases e protombinases que são agrupados na superfície das plaquetas ativadas. O complexo tenase, fator VIIIa e fator IXa, é formado quando o fator IXa move-se da célula expressadora FT, onde é ativado, para ligar-se ao receptor expressado nas plaquetas ativadas. O complexo fator VIIIa/IXa ativa fator X que juntamente com o fator Va formam o complexo protrombinase. O complexo protrombinase intensifica em muito a produção de trombina que converte o fibrinogênio solúvel em fibrina e também ativa o fator estabilizador da fibrina, fator XIII, para formar o coágulo de fibrina hemostático (Hoffman, 2003b; Ferreira et al., 2010; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Finalização: uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual, a proteína C, a proteína S e a antitrombina (Hoffman, 2003b; Ferreira et al., 2010; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Paracendo ser capaz de explicar alguns aspectos do mecanismo hemostático até então pouco entendidos, como o intrigante processo que garante a circulação do sangue na forma líquida restrita ao leito vascular, o novo modelo propiciou um melhor entendimento do processo da coagulação *in vivo*; além de apresentar maior consistência com as observações clínicas de vários distúrbios da coagulação (Vine, 2009; Ferreira et al., 2010; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

1.2.3 Desordens hemostáticas em equinos com abdome agudo

Alterações nos parâmetros hemostáticos são descritas na reação inflamatória sistêmica e estão relacionadas ao agravamento do quadro clínico do paciente, que passa a apresentar trombocitopenia e leucocitose ou leucopenia. A trombocitopenia pode ser decorrente do aparecimento de tromboembolia e pode culminar com diátese hemorrágica, manifestações presentes na coagulação intravascular disseminada (CID) e na sepse (Oikawa e Shiga, 2002; Dallap, 2004; Kelmer, 2009; Cesarini et al., 2016; Toh et al., 2016; Okamoto et al., 2016; Levi e van der Poll, 2017; Werners, 2017; Levi e Sivapalaratnam, 2018; Wilkins, 2018; Sheats, 2019).

A perda do equilíbrio entre os mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, representa o evento fisiopatológico principal da sepse (Oikawa e Shiga, 2002; Kelmer, 2009; Lima e Franco, 2010; Werners, 2017; Wilkins, 2018). Estudos referem à existência de uma relação entre os mecanismos inflamatório e hemostático (Okamoto et al., 2016; Levi e van der Poll, 2017; Sheats, 2019). Assim, a intensa agressão endotelial promovida pela inflamação sistêmica favorece ampla exposição do fator tecidual para o meio intravascular e, conseqüente, iniciação da coagulação segundo o modelo celular da hemostasia (Hoffman, 2003a; Vilas Boas e Oliveira, 2014).

Os diversos mediadores inflamatórios liberados desencadeiam o desequilíbrio entre os fatores de coagulação e de fibrinólise, bem como de seus mecanismos contra-regulatórios frente às agressões vasculares (Weiss e Wardrop, 2010; Levi e van der Poll; 2017; Blikslager e Gonzalez, 2018). Lesões e disfunções orgânicas presentes em animais e seres humanos sépticos contribuem para levá-los a um quadro de insuficiência circulatória aguda (Weiss e Rashid, 1998; Wong et al., 2012; Fujishima, 2016; Okamoto et al., 2016), que favorece a ocorrência da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, onde o óbito é creditado, em grande parte, à ocorrência de microtromboses vasculares (White, 2006; Rau et al., 2007; Williams, 2007; HESS et al., 2008; Lima e Franco, 2010; Levi e van der Poll; 2017; Blikslager e Gonzalez, 2018; Wilkins, 2018; Sheats, 2019).

Segundo Epstein (2014), as alterações hemostáticas em equinos com abdome agudo estão associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Estas referem-se a um quadro de hemorragia ou trombose que pode se originar nas plaquetas, nos vasos ou no mecanismo de coagulação (Brooks, 2008; Weiss e Wardrop, 2010; Thrall et al., 2015). São caracterizadas por dois processos distintos, de acordo com a fisiopatologia: ativação excessiva do sistema de coagulação ou hipercoagulabilidade, e coagulação deficiente ou hipocoagulabilidade (Epstein, 2014). Ademais, a ativação excessiva pode ser classificada em moderada, acentuada ou extremamente acentuada, dependendo da gravidade e da duração dessa ativação associada ao fator desencadeante do abdome agudo (Monreal e Cesarini, 2009).

Diversos estudos avaliando perfis hemostáticos em equinos com abdome agudo obtiveram resultados indicando que coagulopatias nesses pacientes pode ser um achado frequente. As alterações nos parâmetros incluem trombocitopenia, prolongamento nos tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPA), aumento nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio, de monômeros de fibrina e dos produtos de degradação da fibrina (PDF), redução plasmática dos inibidores de coagulação (antitrombina-III e proteína C) e da atividade de plasminogênio e α 2-antiplasmina (Johnstone e Crane, 1986a; Morris et al., 1988; Darien et al., 1991; Welles et al., 1991; Prasse et al., 1993; Collatos et al., 1995; Topper e Prasse, 1996; Dolente et al., 2002; Monreal, 2003; Brooks, 2008; Cesarini

et al., 2009; Monreal e Cesarini, 2009; Cesarini et al., 2014; Cesarini et al., 2016; Daneze et al., 2017).

Outros estudos, baseados em análises de parâmetros hemostáticos, revelaram que uma ativação excessiva do sistema de coagulação pode progredir para CID em equinos com abdome agudo (Welch et al., 1992; Collatos et al., 1995; Topper e Prasse, 1996; Monreal et al., 2000; Dallap, 2004; Dallap-Schaer e Epstein, 2009). O desenvolvimento da CID pode ser um fator importante a ser associado ao aumento no índice de mortalidade de equinos com abdome agudo (Meyers et al., 1982; Welch et al., 1992; Monreal et al., 2000; Cesarini et al., 2016).

A CID é uma síndrome caracterizada pela ativação difusa da coagulação intravascular, onde, paradoxalmente, os mecanismos antagônicos da coagulação e da fibrinólise estão ativados, resultando na coexistência de formação e deposição de trombos de fibrina no interior da microvasculatura, assim como, de predisposição hemorrágica por consumo dos fatores de coagulação pela fibrinólise (Toh et al., 2016; Levi e Sivapalaratnam, 2018). Sua ocorrência é secundária à diversas enfermidades (Boral e Williams, 2016; Toh et al., 2016; Levi e Sivapalaratnam, 2018), dentre elas, os distúrbios gastroentéricos que causam abdome agudo em equinos (Welch et al., 1992; Monreal et al., 2000; Monreal et al., 2003; Dallap, 2004; Cesarini et al., 2014).

Assim sendo, a obstrução simples ou estrangulativa do segmento intestinal (Welch et al., 1992; Monreal et al., 2000; Cesarini et al., 2016) ativa a liberação de procoagulantes para a circulação, promovendo a formação de trombina. A trombina é a enzima responsável pela transformação do fibrinogênio em monômeros de fibrina, os quais se polimerizam para formar e dar resistência ao coágulo. Processo esse que resulta no consumo dos fatores de coagulação. Além disso, a presença de trombina na circulação também determina a transformação do plasminogênio em plasmina, enzima essa responsável pela fibrinólise. Processo em que ocorre liberação dos produtos de degradação da fibrina (PDF), que são, por sua vez, anticoagulantes (Brooks, 2010; Boral e Williams, 2016; Toh et al., 2016; Levi e Sivapalaratnam, 2018; Levi e van der Poll, 2017). Assim, verifica-se que os processos de coagulação e de fibrinólise, além de aumentarem proporcionalmente

durante o curso de certas morbididades, como a obstrução intestinal, também determinam maior consumo dos fatores de coagulação.

O consumo e consequente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, resultantes das contínuas atividades pró e anticoagulantes, pode levar a sangramento difuso, o que frequentemente é a primeira manifestação notada. Em algumas situações, a fibrinólise pode estar acelerada, contribuindo para quadros de sangramento grave (Monreal, 2000; Dolente et al., 2002; Feige, 2003; Brooks, 2008; Epstein, 2014).

Durante a fase de maior ativação da coagulação o sistema fibrinolítico está, em geral, pouco ativado, o que contribui para a deposição de fibrina na microvasculatura. Essa deposição de fibrina pode levar à oclusão dos vasos e, consequente, comprometimento da irrigação sanguínea de diversos órgãos, o que, em conjunto com alterações metabólicas e hemodinâmicas, contribui para a falência múltipla de órgãos (Weiss e Rashid, 1998; Lima e Franco, 2010; Fujishima, 2016; Blikslager e Gonzalez, 2018; Wilkins, 2018).

1.2.4 Testes laboratoriais para avaliação da hemostasia

O hemograma é o exame complementar de diagnóstico laboratorial mais realizado na rotina Veterinária. Ele compreende análise quantitativa de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, fornecendo uma visão geral sobre o estado do paciente (Weiss e Wardrop, 2010; Thrall et al., 2015). No entanto, apenas o hemograma não oferece informações consistentes em casos de abdome agudo. Sua combinação com outros exames laboratoriais pode fornecer informações de relevância que auxiliarão no prognóstico ou na determinação de um possível risco cirúrgico ou, ainda, no tipo e duração do processo inflamatório (Thoenes et al., 2000; Ihler et al., 2004; Abutarbush et al., 2005; Radostits et al., 2007; Fagliari et al., 2008; Di Filippo et al., 2011; Cavalleri et al., 2013; Daneze et al., 2017).

Como apenas a contagem de plaquetas não é suficiente para se avaliar a hemostasia, outros testes laboratoriais convencionais são utilizados para avaliar fases do processo ou quantificar enzimas e fatores. Tais como volume plaquetário médio (VPM), tempo de sangramento, concentração de fibrinogênio plasmático,

tempo de coagulação ativada (TCA), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), atividade de antitrombina (AT), tempo de trombina (TT), determinação da concentração de antitrombina III (AT-III), de PDF e de dímeros-D (Brooks, 2008; Weiss e Wardrop, 2010; Epstein, 2014; Thrall et al., 2015).

Em animais, a realização rotineira da maioria desses testes é rara, principalmente devido ao alto custo de aquisição de equipamentos e reagentes (Thrall et al., 2015). Os mais utilizados são: contagem de plaquetas, tempo de sangramento, TCA, concentração de fibrinogênio plasmático e avaliação TP e TTPA (Weiss e Wardrop, 2010; Thrall et al., 2015). Ainda assim, essas técnicas apresentam grandes limitações, pois avaliam fases ou componentes isolados da hemostasia (Brooks, 2008; Cesarini et al., 2009; Monreal e Cesarini, 2009; Cesarini et al., 2014; Epstein, 2014).

Os resultados das técnicas convencionais também apresentam grandes limitações, pois são pouco previsíveis para a detecção e monitoramento de tratamento das coagulopatias (Weber e Zacharowski, 2012). Exceção acontece quando muito alterados, pois são considerados pobres preditores de mortalidade e sangramento cirúrgicos. Mesmo assim, ainda permanecem em uso devido à tradição, mais que por evidência (Kozek-Langenecker, 2010). Algumas dessas limitações podem ser resolvidas pelo uso de testes viscoelásticos (Tanaka et al., 2014; Crochemore et al., 2017). A tromboelastografia (TEG), a tromboelastometria (ROTEM) ou o analisador Sonoclot são os mecanismos de teste viscoelásticos mais simples atualmente em disponibilidade para utilização (Ganter e Hofer, 2008).

A tromboelastografia (TEG) é uma técnica inovadora que avalia a dinâmica do processo de coagulação determinando viscosidade e velocidade de formação do coágulo e o tempo de dissolução do mesmo pela fibrinólise (Mallett e Cox, 1992; Weiss e Wardrop, 2010; Crochemore et al., 2017; Zamper et al., 2017). Ao medir e mostrar graficamente, em tempo real, as mudanças na viscoelasticidade durante todos os estágios de desenvolvimento e resolução do coágulo, proporciona uma avaliação global dinâmica acurada da coagulação (Mallett e Cox, 1992; Ganter e Hofer, 2008). Detectando com precisão tanto o estado de hipocoagulabilidade sanguínea, com risco hemorrágico, quanto à hipercoagulabilidade, de risco

trombótico (Paltrinieri et al., 2008; Kol e Borjesson, 2010; McMichael e Smith, 2011; Goggs e Wiinberg, 2012).

Na tromboelastografia, a amostra sanguínea citratada é colocada em uma cubeta cilíndrica feita de silicone especial. Dentro da cubeta é suspenso um pino, também de silicone especial, que fica conectado a um sistema detector. Durante a avaliação, a cubeta com a amostra de sangue fica em rotação e o pino fixo (Figura 3). Assim que cadeias de fibrina se formam entre a cubeta e o pino, este captura a resistência da rotação da cubeta. Por um sistema eletrônico, essas mudanças no torque (momentos do processo de coagulação) geram sinais que, por um sistema de transdução, são convertidos em tracejados que por fim geram um gráfico (Figura 4) representando a taxa de formação e de degradação do coágulo (Mallett e Cox, 1992; Zamper et al., 2017).

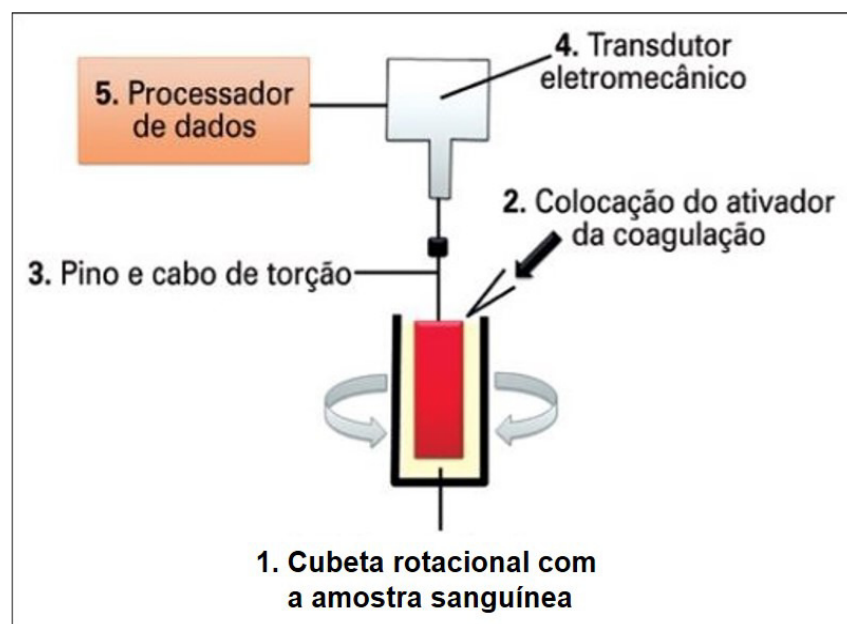


Figura 3. Princípio de funcionamento da tromboelastografia.
Fonte: Zamper et al., 2017.

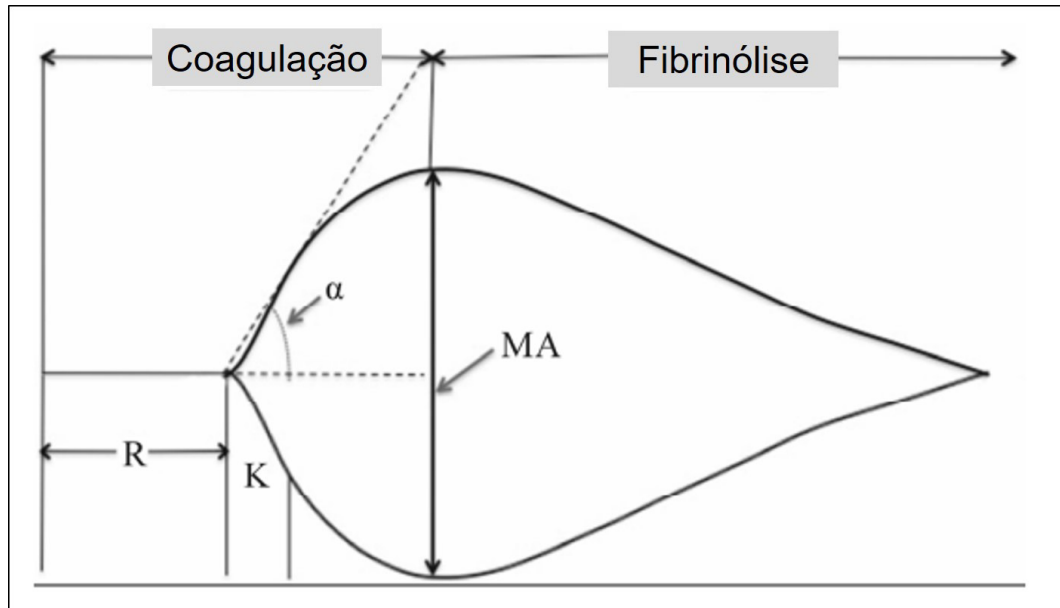


Figura 4. Representação esquemática do gráfico viscoelástico obtido com o TEG, representando a taxa de formação e degradação do coágulo, assim como as quatro variáveis mensuradas: R, K, α e MA. Fonte: Trapani, 2013. Legenda: R, tempo de início da formação do coágulo; K, tempo para estabilização do coágulo; α , ângulo de inclinação entre R e K; MA, amplitude máxima do gráfico.

Nesse gráfico, podem-se observar quatro valores, determinados pelo teste, que representam a formação do coágulo: 1) o tempo de reação (R, em minutos), tempo necessário para detectar a primeira evidência de um coágulo, período onde o sistema de coagulação começa a ser ativado; 2) tempo de formação do coágulo (K, em minutos), que corresponde ao tempo desde o final de R até que o coágulo atinja 20 mm, representa o início da transformação do fibrinogênio em fibrina e a interação deste com os fatores de coagulação e as plaquetas na formação do coágulo insípido; 3) valor do ângulo de tangente da curva feita por K (ângulo α , em graus), oferece informações semelhantes a K e representa a cinética da formação de trombina e a polimerização da fibrina durante o período de formação e estabilização do coágulo, o qual também auxilia na interpretação da viscoelasticidade sanguínea; 4) a amplitude máxima (MA) do gráfico, é baseada na alteração da viscoelasticidade do sangue ao atingir sua resistência máxima, sendo um indicador da força do coágulo (Mallett e Cox, 1992; Kol e Borjesson, 2010; McMichael e Smith, 2011; Crochemore et al., 2017; Zamper et al., 2017). Exemplos de traçados gerados em

diferentes estados de morbidade humana podem ser observados na figura 5. Por meio deles, o perfil global da coagulação pode ser qualitativamente ou quantitativamente interpretado em termos de estado hipo, normal ou hipercoagulável e permite também a análise de seu grau de lise (Vilas Boas e Oliveira, 2014).

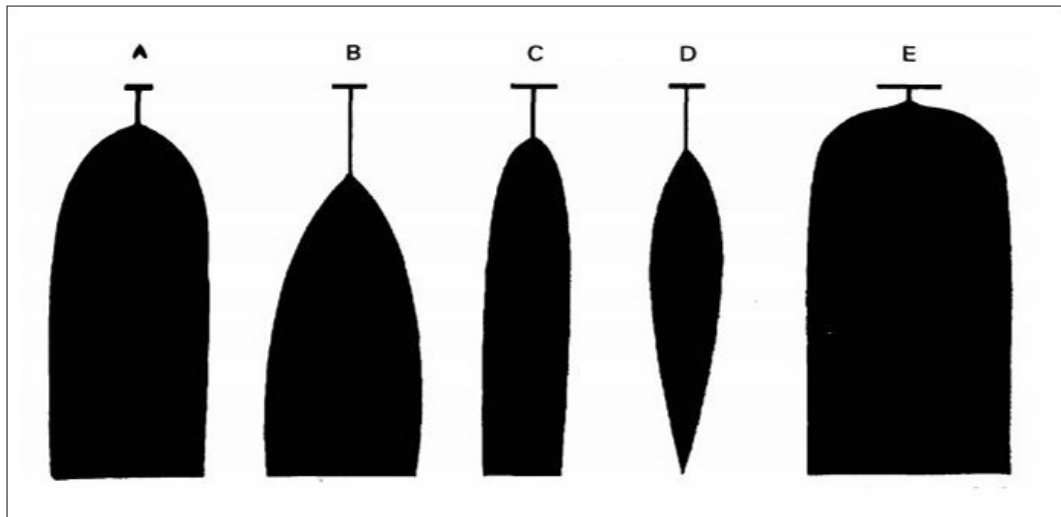


Figura 5. Traçados do tromboelastograma humano. A, traçado normal; B, hemofilia; C, trombocitopenia; D, fibrinólise; E, hipercoagulabilidade. Fonte: Mallett; Cox, 1992.

Como idealizada, a avaliação viscoelástica por tromboelastografia só seria possível mediante o uso de sangue total, pois necessitaria da interação das plaquetas com os fatores de coagulação desde o início do processo da formação do coágulo. Fornecendo, então, dados sobre as cinéticas da geração de fibrina por meio da ativação dos fatores, além de resultados que refletem as propriedades mecânicas e viscoelásticas do coágulo e, por fim, a fibrinólise (Maia et al., 2006; McMichae e Smith, 2011; Trapani, 2013). Recomendando-se que as amostras sejam analisadas em no máximo 120 minutos após a colheita (Zambruni et al., 2004; Wiinberg et al., 2005). Em contrapartida, o uso de plasma fresco ou congelado na avaliação viscoelástica da coagulação apresentou resultados satisfatórios tanto em humanos (Matijevic et al., 2012; Schlomp et al., 2013) como em animais (Wiinberg et al., 2007; Kostousov et al., 2012; Mendez-Ângulo et al., 2012; Urban et al., 2013). Isto possibilita o armazenamento e transporte da amostra até um laboratório de referência, permitindo maior acesso a essa técnica de avaliação.

1.2.5 Referências

Abutarbush SM, Carmalt JL, Shoemaker RW (2005) Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). **Canadian Veterinary Journal** 46:800-805.

Blikslager A, Gonzalez L (2018) Equine intestinal mucosal pathobiology. **Annual Review of Animal Biosciences** 15:157-175.

Boral BM, Williams DJ, Boral LI (2016) Disseminated intravascular coagulation. **American Journal of Clinical Pathology** 146:670-680.

Brooks MB (2008) Equine coagulopathies. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 24:335-355.

Cavalleri JM, Bienert-Zeit A, Feige K (2013) Examination of horses with acute colic - clinical pathology and diagnostic imaging. **Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere** 41:124-134.

Cesarini C, Cotovio M, Ríos J, Armengou L, Jose-Cunilleras E (2016) Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and hemostatic variables before death in horses with colic. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 30:269-275.

Cesarini C, Monreal L, Armengou L, Delgado MA, Ríos J, Jose-Cunilleras E (2014) Progression of plasma D-dimer concentration and coagulopathies during hospitalization in horses with colic. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 24:672-680.

Cesarini C, Monreal L, Segura D, Delgado MA, Armengou L, Rios J (2009) Hemostatic follow up of horses with medical and surgical colic. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 23:434.

Christophersen MT, Dupont N, Berg-Sørensen KS, Konnerup C, Pihl TH, Andersen PH (2014) Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 Danish horses. **Acta Veterinaria Scandinavica** 56:20.

Collatos C, Barton MH, Moore JN (1995) Fibrinolytic activity in plasma from horses with gastrointestinal diseases: changes associated with diagnosis, surgery, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 9:18-23.

Cook VL, Hassel DM (2014) Evaluation of the colic in horses: decision for referral. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 30:383-398.

Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RR, Guerra JCC, Ferraz JLR, Corrêa TD (2017) A nova era da tromboelastometria. **Einstein** 15. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n3/pt1679-4508-eins-S1679-45082017MD3130.pdf>. Acesso: 15 jan. 2019.

Dabareiner RM (2009) Peritonitis in horses. In: Smith BP (ed.) **Large animal internal medicine**. 4th edition. St. Louis: Saunders, p. 761-767.

Dabareiner RM, White NA (1995) Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association** 206:679-685.

Dallap BL (2004) Coagulopathy in the equine critical patient. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 20:231-251.

Dallap-Schaer BL, Epstein K (2009) Coagulopathy of the critically in equine patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 19:53-65.

Daneze ER, Dias DPM, Bueno GM, Lacerda Neto JC, Santana AE, Ferraudo AS, Sobreira MFR (2017) Hemostatic and hematological profiles of horses with natural occurrence large colon impaction and medically treated. **Comparative Clinical Pathology** 26:351-358.

Darien BJ, Potempa J, Moore JN, Travis J (1991) Antithrombin-III activity in horses with colic: an analysis of 46 cases. **Equine Veterinary Journal** 23:211-214.

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

Di Filippo PA, Berlingieri MA, Lopes MCS, Campos Filho E, Santana AE, Pereira GT (2011) Eritroleucograma de equinos submetidos a obstrução experimental do duodeno, íleo e colon maior. **Ciência Animal Brasileira** 12:134-143.

Di Filippo PA, Santana AE, Coleta FED (2009) Avaliação clínica e eritroleucograma de equinos com cólica submetidos à laparotomia, sobreviventes e não sobreviventes. **Ciência Animal Brasileira** 10:1246-1255, 2009.

Dickinson C (2009) Peritonitis. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC (eds) **Equine internal medicine**. 3rd edition. St. Louis: Saunders, p. 942–949.

Dolente BA, Wilkins PA, Boston RC (2002) Clinicopathologic evidence of disseminated intravascular coagulation in horses with acute colitis. **Journal of American Veterinary Medical Association**, 220:1034-1038.

Epstein KL (2014) Coagulopathies in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 30:437-452.

Fagliari JJ, Silva SL, Silva PC, Pereira GT (2008) Leucograma e teores plasmáticos de proteínas de fase aguda de equinos portadores de abdômen agudo e submetidos à laparotomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 60:322-328.

Feige K, Kastner SBR, Dempfle CE, Balestra E (2003) Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. **Journal of Veterinary Medicine** 50:30-36.

Fernandes CS (2009) **Factores de prognóstico da cólica em equinos**. 106f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, 2009.

Ferreira C, Palhares MS, Melo UP (2007) Peritonite em equinos: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista CFMV** 42:48-60.

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.

Findley JA, Salem S, Burgess R, Archer DC (2017) Factors associated with survival of horses following relaparotomy. **Equine Veterinary Journal** 49:448-453.

Freeman DE (2018) Fifty years of colic surgery. **Equine Veterinary Journal** 50:423-435.

Fujishima S (2016) Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. **Inflammation Regeneration** 36:24.

Ganter MT, Hofer CK (2008) Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. **Anesthesia & Analgesia** 106:1366-1375.

Gentry PA (2006) Coagulação sanguínea e hemostasia. In: Reece WO **Dukes: fisiologia dos animais domésticos**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 49-64.

Gitari A, Nguhiu J, Varma V, Mogoia E (2017) Occurrence, treatment protocols, and outcomes of colic in horses within Nairobi County, Kenya. **Veterinary World** 10:1255-1263.

Godoy RF, Texeira Neto AR (2006) Cólica em equinos. In: Riet-Correa F, Schild AL, Mendez MC, Lemos RAA (eds.) **Doenças de ruminantes e equinos**. 3.ed. São Paulo: Varela, v.2, p.571-621.

Goggs R, Wiinberg B (2012) Variability in veterinary thromboelastography. **Veterinary Emergency and Critical Care Society** 22:275-276.

Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Jones KM, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B (2008) The coagulopathy of trauma: A review of mechanisms. **The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care** 65:748-754.

Hoffman M (2003a) A cell-base model of coagulation and the role of factor VIIa. **Blood Reviews** 17(suppl.1):S1-5.

Hoffman M (2003b) Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis** 16:17-20.

Ihler CF, Venger JL, Skjerve E (2004) Evaluation of clinical and laboratory variables as prognostic indicators in hospitalised gastrointestinal colic horses. **Acta Veterinaria Scandinavica** 45:109-118.

Johnstone IB, Crane S (1986a) Hemostatic abnormalities in horses with colic – their prognostic value. **Equine Veterinary Journal** 18:271-274.

Johnstone IB, Crane S (1986b) Hemostatic abnormalities in equine colic. **American Journal of Veterinary Research** 47:356-358.

Kelmer G (2009) Update on treatments for endotoxemia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 25:259-270.

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

Koustousov V, Wang YW, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Matijevic N (2012) Hemostatically distinct FFPs equally improve abnormal TEG variables in an in vitro dilutional coagulopathy model. **Thrombosis Research** 130:429-434.

Kozek-Langenecker SA (2010) Perioperative coagulation monitoring. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology** 24:27-40.

Laranjeira PVEH, Almeida FQ (2008) Síndrome cólica em equinos: ocorrência e fatores de risco. **Revista Universidade Rural: Série Ciências da Vida** 28:64-78.

Levi M, Sivapalaratnam S (2018) Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. **Expert Review of Hematology** 11:663-672.

Levi M, van der Poll T (2017) Coagulation and sepsis. **Thrombosis Research** 149:38-44.

LIMA AFKT, FRANCO RP (2010) Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), um desafio diagnóstico. **Acta Veterinaria Brasilica** 3:123-131.

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

Maia PV, Araújo GZ, Faria MD (2006) Tromboelastógrafo em cirurgia cardíaca: estado atual. **Revista Brasileira de Anestesiologia** 56:78-88.

Mair T, Divers T, Ducharme N (2002) **Manual of equine gastroenterology**. London: Saunders, p.101-106.

Mallett SV, Cox DJ (1992) Thrombelastography. **British Journal of Anaesthesia** 69:307-313.

Markus D, Lins LA, Vieira J, Castro Jr J, Nogueira CEW (2007) Casos de cólica em eqüinos com necessidade de intervenção cirúrgica, em dois centros cirúrgicos na

cidade de Porto Alegre, durante o primeiro semestre de 2006. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 16, Pelotas, RS. **Anais eletrônicos...** Pelotas: UFPel. Disponível em: <http://medvet.orgfree.com/3sem/equideocultura/colicaequina02.pdf>. Acesso: 15 maio 2014.

Matijevic N, Wang Y, Cotton BA, Hartwell E, Barbeau JM, Wade CE, HOLCOMB JB (2013) Better hemostatic profiles of never-frozen liquid plasma compared with thawed fresh frozen plasma. **Journal of Trauma Acute Care and Surgery** 74:84-91.

McMichae MA, Smith SA (2011) Viscoelastic coagulation testing: technology, applications, and limitations. **Veterinary Clinical Pathology** 40:1-13.

Mendez-Angulo JL, Mudge MC, Couto CG (2012) Thromboelastography in equine medicine: technique and use in clinical research. **Equine Veterinary Education** 24:639-649.

Meyers K, Reed S, Keck M, Clem M, Bayly W (1982) Circulating endotoxin-like substances and altered hemostasis in horses with gastrointestinal disorders: An interim report. **American Journal of Veterinary Research** 43:2233-2238.

Mitchell RN (2010) Distúrbios hemodinâmicos, doença tromboembólica e choque. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J (eds.) **Robbins & Cotran. Patologia. Bases patológicas das doenças**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.111-134.

Monreal L (2003) D-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and thromboembolic disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 17:757-759.

Monreal L, Angles A, Espada Y, Monasterio J, Monreal M (2000) Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. **Equine Veterinary Journal** 32(suppl.):19-25.

Monreal L, Cesarini C (2009) Coagulopathies in horses with colic. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice** 25:247-258.

Mosier DA (2013) Desordens vasculares e trombose. In: Zachary JF, McGavin MD (eds.) **Bases da patologia em veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.60-88.

Nógrádi N, Tóth B, Macgillivray KC (2011) Peritonitis in horses: 55 cases (2004-2007). **Acta Veterinaria Hungarica** 59:181-193.

Oikawa M, Shiga J (2002) Equine endotoxemia: pathomorphological aspects of endotoxin-induced damage in equine mesenteric arteries. **Journal of veterinary medicine. A, physiology, pathology, clinical medicine** 49:173-176.

Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y (2016) Sepsis and disseminated intravascular coagulation. **Journal of Intensive Care** 4:23.

Paltrinieri S, Meazza C, Giordano A, Tunesi C (2008) Validation of thromboelastometry in horses. **Veterinary Clinical Pathology** 37:277-285.

Pessoa AFA, Miranda Neto EG, Pessoa CRM, Simões SVD, Azevedo SS, RIET-CORREA F (2012) Abdômen agudo em equídeos no semiárido da região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 32:503-509.

Prasse K, Topper M, Moore J, Welles EG (1993) Analysis of hemostasis in horses with colic. **Journal of American Veterinary Medical Association** 203:685-693.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD (2007) **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. 10.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.189-292.

Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC (2007) Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. **Journal of Thrombosis e Haemostasis**, 5(suppl.1):S102-S115.

Ribeiro Filho JD, Alves GES, Dantas WMF (2012) Tratamentos da compactação experimental do colon maior de equinos com hidratação enteral, intravenosa e sene (*Cassia augustifolia* Vahl). **Revista Ceres** 59:32-38.

Rio Tinto JJM, Alves GES, Faleiros RR, Santos RL, Marques Júnior AP, Melo EG (2004) Utilização de hidrocortisona em eqüinos submetidos a isquemia e reperfusão no jejuno e suas conseqüências sobre o cório laminar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 56:292-299.

Rowe EL, White NA (2002) Reperfusion injury in the equine intestine. **Clinical Techniques in Equine Practice** 1:148-162.

Schlimp CJ, Solomon C, Hochleitner G, Zipperle J, Redl H, Schöchl H (2013) Thromboelastometric maximum clot firmness in platelet-free plasma is influenced by the assay used. **Anesthesia & Analgesia** 117:23-29.

Sheats MK (2019) A Comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. **Frontiers in Veterinary Science** 6:69.

Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K (2014) Novel approaches in management of perioperative Coagulopathy. **Current Opinion in Anesthesiology** 27:72-80.

Thoefner MB, Ersbøll AK, Hesselholt M (2000) Prognostic indicators in a Danish hospital-based population of colic horses. **Equine Veterinary Journal** 32(suppl):11-18.

Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW (2015) **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 688p.

Tinker MK, White NA, Lessard P, Thatcher CD, Pelzer KD, Davis B, Carmel DK (1997) Prospective study of equine colic incidence and mortality. **Equine Veterinary Journal** 29:448-453.

Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST (2016) Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. **Annals of Laboratory Medicine** 36:505-512.

Topper MJ, Prasse KW (1996) Use of enzyme-linked immunosorbent assay to measure thrombin–antithrombin III complexes in horses with colic. **American Journal of Veterinary Research** 57:456-462.

Trapani LM (2013) Thromboelastography: current applications, future directions. **Open Journal of Anesthesiology** 3:23-27.

Urban R, Couto CG, Iazbik NC (2013) Evaluation of hemostatic activity of canine frozen plasma for transfusion by thromboelastography. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 27:964-969.

Vilas Boas WW, Oliveira GHS (2014) Monitorização da coagulação sanguínea perioperatória. **Revista Médica de Minas Gerais** 24(supl.3):S20-S29.

Vine AK (2009) Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina** 29:1-7.

Voigt A, Saulez MN, Donnellan CM, Gummow B (2009) Causes of gastrointestinal colic at an equine referral hospital in South Africa (1998–2007). **Journal of the South African Veterinary Association** 80:192-198.

Weber CF, Zacharowski K (2012) Perioperative point of care coagulation testing. **Deutsches Ärzteblatt International** 109:369-375.

Weiss DJ, Rashid J (1998) The sepsis-coagulant axis: A review. **Journal of Veterinary Internal Medicine** 12:317-324.

Weiss DJ, Wardrop KJ (2010) **Schalm's: veterinary hematology**. 6th ed. Ames: Blackwell Publishing, 1232p.

Welch R, Watkins J, Taylor T, Cohen ND, Carter GK (1992) Disseminated intravascular coagulation associated with colic in 23 horses (1984–1989). **Journal of Veterinary Internal Medicine** 6:29-35.

Welles EG, Prasse KW, Moore JN (1991) Use of newly developed assays for protein-C and plasminogen in horses with signs of colic. **American Journal of Veterinary Research** 52:345-351.

Werners AH (2017) Treatment of endotoxaemia and septicaemia in the equine patient. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** 40:1-15.

White NA (2006) Equine colic: intestinal response to injury. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 52. **Proceedings...** San Antonio-TX: AAEP, p.109-174.

White NA, Moore JN, Mair TS (2008) **The equine acute abdomen**. 2nd ed. Jackson: Teton NewMedia, 770p.

Wiinberg B, Jensen AL, Kjølgaard-Hansen M, Rojkaer R, Johansson PI, Gade LP, Gram DX, Kristensen AT (2007) Study on biological variation of haemostatic parameters in clinically healthy dogs. **The Veterinary Journal** 174:62–68.

Wiinberg B, Jensen AL, Rojkaer R, Johansson P, Kjølgaard-Hansen M, Kristensen AT (2005) Validation of human recombinant tissue factor–activated thromboelastography on citrated whole blood from clinically healthy dogs. **Veterinary Clinical Pathology** 34:389–393.

Wilkins PA (2018) What's in a word? The need for SIRS and sepsis definitions in equine medicine and surgery. **Equine Veterinary Journal** 50:7-9.

Williams JL (2007) Cross talk between the inflammation and coagulation systems. **Clinical Laboratory Science** 20:224-229.

Wong DM, Moore RM, Brockus CW (2012) Intestinal ischemia-reperfusion injury in horses: pathogenesis and therapeutics. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian** 34:E5.

Worku Y, Wondimagegn W, Aklilu N, Assefa Z, Gizachew A (2017) Equine colic: clinical epidemiology and associated risk factors in and around Debre Zeit. **Tropical Animal Health and Production** 49:959-965.

Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, Perry D, Burroughs AK (2004) Thromboelastography with citrated blood: Comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling. **Blood Coagulation and Fibrinolysis** 15:103-107.

Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV, Takaoka F, Serpa Neto A (2017) O papel da tromboelastometria na avaliação e no tratamento da coagulopatia em pacientes submetidos ao transplante hepático. **Einstein** 15. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n2/pt_1679-4508-eins-S167945082017MD3903.pdf. Acesso: 15 jan. 2019.

CAPITULO 2 – Descrição do *status* hemostático de equinos com abdome agudo por técnicas convencionais e tromboelastográficas^a

Description of the hemostatic status of equine with acute abdome by conventional and thromboelastographic techniques

Autores:

Filiação:

1. Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.
2. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.
3. Departamento de Ciências Exatas, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.
4. Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Moura Lacerda, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Autor para correspondência:

Declaração de ética em pesquisa e bem-estar animal:

O projeto de pesquisa que originou o presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, sob protocolo n° 11817/15.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

^a Elaborado segundo as normas de publicação do periódico “Journal of Equine Veterinary Science, ISSN 0737-0806”. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-equine-veterinary-science>.

RESUMO

Alterações hemostáticas são anormalidades suspeitadas em equinos com obstruções intestinais, estando associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Como estudos recentes relataram que o uso de plasma fresco ou congelado estaria apresentado resultados satisfatórios na análise tromboelastográfica, tanto em seres humanos como em animais, o presente estudo teve como objetivo inicial realizar testes hemostáticos convencionais (TP, TTPA, Fibrinogênio) e viscoelásticos (tromboelastografia) do plasma de 20 equinos hígidos, 20 equinos com obstrução simples (compactação de colo) e de 20 com obstrução estrangulativa (vólvulo) de alças intestinais de ocorrência natural. Na interpretação dos resultados, verificou-se que o uso da Análise por Componentes Principais foi efetiva na caracterização dos indivíduos a partir dos resultados dos testes realizados. Ademais, ao transformar a interação entre os componentes do processo hemostático em uma visualização gráfica, a tromboelastografia possibilitou uma interpretação e entendimento efetivos do que está acontecendo na coagulação do indivíduo. Assim sendo, pode-se concluir que os testes por métodos convencionais e a avaliação viscoelástica do plasma citratado foram eficazes na caracterização individual do status hemostático de equinos com obstrução intestinal de ocorrência natural, revelando que as obstruções simples também podem causar distúrbios hemostáticos relevantes.

Palavras-chave: abdome agudo, cavalo, coagulação, coagulação intravascular disseminada, viscoelasticidade sanguínea

ABSTRACT

Haemostatic changes are suspected abnormalities in horses with intestinal obstructions, being associated with high rates of morbidity and mortality. As recent studies have reported that the use of fresh or frozen plasma would present satisfactory results in thromboelastographic analysis, in both humans and animals, the present study aimed to perform conventional hemostatic (PT, APTT, Fibrinogen) and viscoelastic (thromboelastography) plasma analyzes of 20 healthy equines, 20 equines with simple obstruction (colon impactation), and 20 with strangulative obstruction (volvulus) of naturally occurring intestinal loops. In the interpretation of the results, it was verified that the use of Principal Component Analysis was effective in the characterization of the individuals from the results of the tests performed. In addition, by transforming the interaction between the components of the hemostatic process in a graphical view, thromboelastography enabled an effective interpretation and understanding of what is happening in the coagulation of the individual. Thus, it can be concluded that tests by conventional methods and the viscoelastic evaluation of citrated plasma were effective in the individual characterization of hemostatic status of horses with naturally occurring intestinal obstruction, revealing that simple obstructions can also cause relevant haemostatic disorders.

Keywords: acute abdomen, horse, coagulation, disseminated intravascular coagulation, blood viscoelasticity

2.1 Introdução

A obstrução dos seguimentos intestinais pode ser de origem funcional, como no caso de íleo adinâmico, ou de origem mecânica, como nos casos não estrangulativos, como as compactações ou enterólitos, ou estrangulativos, como os vólvulos ou deslocamentos de alças [1-3].

Ocorrendo obstrução, há distensão do órgão e comprometimento da drenagem venosa, podendo resultar em isquemia, com absorção sistêmica, a partir do lúmen, de endotoxinas e bactérias [1,4-7]. O processo isquêmico, associado à presença de imunocomplexos junto ao complemento ativado, ao influxo de neutrófilos decorrentes da reação inflamatória, causa danos ao endotélio e aos demais tecidos das paredes dos vasos sanguíneos, resultando em hemorragia com liberação de mediadores pró-coagulantes [1,8-12].

Alterações no mecanismo de coagulação são relatadas em equinos com obstruções intestinais, estando associadas à elevadas taxas de morbidade e mortalidade [13-18]. Essas alterações podem ser avaliadas tanto por métodos ambulatoriais como laboratoriais [18-20]. Mas, os resultados desses métodos ditos convencionais apresentam grandes limitações. Exceto quando muito alterados, os resultados têm uso limitado para previsão, detecção e monitoramento das coagulopatias [21]. Mesmo assim, ainda permanecem em uso [22].

Algumas dessas limitações podem ser resolvidas pelo uso de testes viscoelásticos, como a tromboelastografia [23,24], uma técnica atual que avalia a dinâmica do processo de coagulação sanguínea como um todo, tornando possível a obtenção de informações mais específicas [18,24-26].

Como idealizada, a avaliação tromboelastográfica só seria possível mediante o uso de sangue total, pois necessitaria da interação das plaquetas com os fatores de coagulação desde o início do processo da formação do coágulo, fornecendo dados sobre as cinéticas da geração de fibrina por meio da ativação dos fatores, além de resultados que refletem as propriedades mecânicas e viscoelásticas do coágulo [24,26-28]. O uso de plasma fresco ou congelado apresentou resultados satisfatórios tanto em seres humanos [29,30] como em animais [31-34]. Por isso, optou-se por testar essa metodologia no presente ensaio.

Assim, pelo presente buscou-se realizar análises hemostáticas convencionais e viscoelásticas do plasma citratado de equinos hípidos e daqueles com obstrução simples e estrangulativa de alças intestinais de ocorrência natural, objetivando a caracterização do status

hemostático desses indivíduos com auxílio da Análise de Componentes Principais, técnica de análise exploratória multivariada de dados.

2.2 Material e métodos

Para o grupo de equinos controle (GC) foram utilizados 20 animais, escolhidos aleatoriamente, sendo 10 machos (castrados) e 10 fêmeas (não gestantes), de raças diversas e idade variando de quatro a 20 anos (média de 10,35 anos). Tais animais, identificados por código (C1 a C20), foram mantidos em piquetes coletivos com dieta a base de ração comercial, forrageiras do gênero *Cynodon* e água *ad libitum*.

Para constituição do grupo de equinos com abdome agudo, foram utilizados 40 animais provenientes da rotina de atendimento do Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da FCAV/Unesp, no período de março de 2016 à abril de 2018. Destes, 27 eram machos e 13 fêmeas (não gestantes), com idade variando de um a 18 anos (média de 8,65 anos). Conforme ordem de atendimento, os pacientes eram divididos em dois grupos de acordo com a causa de abdome agudo: grupo obstrução simples (GO) composto por 20 animais com compactação de colo maior, identificados pelos códigos O1 a O20; grupo obstrução estrangulativa (GE) composto por 20 animais com vólvulo ou encarceramento de alças intestinais, identificados pelos códigos E1 a E20. O diagnóstico da afecção foi determinado durante a avaliação dos pacientes, após procedimentos de lavagem gástrica, palpação transretal e análise de líquido peritoneal, ou durante procedimento cirúrgico, mediante celiotomia exploratória. A estratégia de tratamento variou conforme a gravidade da afecção e as condições clínicas dos pacientes e não será discutida nesse ensaio.

No momento da admissão dos animais do GE, e antes da realização de qualquer medida terapêutica, foram colhidos, por venopunção jugular e utilização de sistema a vácuo, um total de 8 mL de sangue em dois tubos contendo anticoagulante citrato de sódio a 3,2% (BD Brasil. São Paulo, SP, Brasil). Nos equinos do GC, as amostras sanguíneas foram colhidas em um único dia.

Os tubos de sangue contendo citrato de sódio, em no máximo 30 minutos após a colheita, foram centrifugados (Centrífuga Excelsa Baby II, Modelo 206-BL. Fanem. São Paulo, SP, Brasil) a 2202 g (3600 rpm) durante cinco minutos em temperatura ambiente. Posteriormente, o plasma citratado foi transferido para dois criotubos estéreis devidamente

identificados e congelados à -70°C até o momento das análises. Para a determinação da concentração de fibrinogênio plasmático e dos tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPA), uma das amostras de plasma citratado foi descongelada em temperatura ambiente e as análises foram realizadas pelo método cronométrico e conduzidas com auxílio de coagulômetro (Coag 1000. Wama Diagnóstica. São Carlos, SP, Brasil) e de conjunto de reagentes comerciais (Labtest Sistema de Diagnósticos Ltda. Lagoa Santa, MG, Brasil) (Apêndice 1A).

Para a realização dos testes viscoelásticos de formação do coágulo e obtenção das variáveis R (tempo decorrente do início da análise do teste até o começo da formação do coágulo), K (tempo subsequente ao R, desde o início da formação até a estabilização do coágulo), ângulo (angulação correspondente a inclinação obtida entre as variáveis R e K no gráfico) e MA (amplitude máxima do gráfico obtida após a formação do coágulo), outra amostra de plasma citratado foi descongelada em temperatura ambiente e a análise conduzida com auxílio de tromboelastógrafo (TEG 5000 Thrombelastograph Hemostasis Analyzer System. Haemonetics Corporation. Braintree, MA, EUA) e reagente comercial (Cloreto de cálcio 0,2mol. Haemonetics Corporation. Braintree, MA, EUA) (Apêndice 1B).

A caracterização dos indivíduos e da estrutura de variáveis foi feita utilizando-se a Análise de Componentes Principais (ACP), que é uma técnica exploratória multivariada. Inicialmente, com o objetivo de que os atributos contribuam com o mesmo peso no cálculo do coeficiente de semelhança, as variáveis foram padronizadas, pela fórmula:

$$Z_{ij} = \frac{X_{ij} - \bar{X}_{ij}}{S_j}$$

Nessa fórmula, $j=1,2,\dots,p$ atributos e $i=1,2,\dots,n$ objetos, Z_{ij} o valor padronizado de X_{ij} e $\bar{X}_j$ e S_j a média e o desvio padrão da coluna j . As variáveis assim padronizadas têm média nula e variância unitária. Em seguida, a ACP foi processada com a matriz de covariância das variáveis originais, obtendo-se dela os autovalores que construíram os autovetores. Estes são combinações lineares das variáveis originais e se denominam componentes principais. O poder discriminatório de cada variável num componente foi medido pela fórmula:

$$R_{xj}(cp_h) = \frac{a_{jh} \sqrt{\lambda_h}}{S_j}$$

Nessa fórmula, S_j = desvio padrão da variável j , a_{jh} = coeficiente da variável j no h -ésimo componente principal, e λ_h = h -ésima raiz característica (autovalor) da matriz de covariância [35].

As análises foram processadas no software Statistica 7.0 (Statsoft Inc. Statistica: data analysis software system, version 7. Tulsa, OK, USA).

2.3 Resultados e discussão

Com relação aos 40 indivíduos incluídos neste ensaio, 20 constituintes do GE e 20 do GO, observa-se que 18 (90%) indivíduos do GE foram encaminhados a cirurgia para resolução da causa de obstrução e dois (10%) foram tratados mediante manobras anatômicas via palpação retal (Apêndice 2). Enquanto no GO, verifica-se que oito (40%) indivíduos foram submetidos a celiotomia exploratória com enterotomia para remoção do conteúdo fecal e desobstrução do segmento intestinal acometido e 12 (60%) foram tratados de forma conservativa, com uso de medicamentos (Apêndice 4). A maioria dos casos de abdome agudo, como as compactações, apresenta resolução a partir de manobras clínicas e uso de medicamentos [1,36-40]. No entanto, em algumas situações, faz-se necessário submeter o animal à celiotomia exploratória tanto para identificação da causa como para resolução da afecção, conforme recomendado por White et al.[1] e Freeman [3].

A avaliação viscoelástica do plasma foi realizada em todos os indivíduos utilizados no presente ensaio (Apêndices 3 e 5), assim como nos estudos de Matijevic et al. [29], Mendez-Ângulo et al. [33], Schlomp et al. [30] e Urban et al. [34]. Na figura 1 estão ilustrados três gráficos de viscoelasticidade plasmática, representando um indivíduo de cada grupo experimental, escolhidos aleatoriamente. No gráfico A, do indivíduo C5 do grupo controle (GC), observa-se que o tempo de início da formação do coágulo (R) foi de 5,3 minutos, o tempo para estabilização do coágulo (K) foi de 1,2 minutos; o ângulo de inclinação entre R e K (A) foi de $70,9^\circ$ e a amplitude máxima do gráfico (MA) foi de 29,7 mm. No gráfico B, indivíduo E11 do grupo obstrução estrangulativa de alças intestinais (GE), o R foi de 16,4 minutos, o K foi de 12,2 minutos; o ângulo A foi de $33,2^\circ$ e a MA foi de 20,1 mm. No gráfico C, do indivíduo O2 do grupo obstrução simples de alças intestinais (GO), o R foi de 21,4 minutos, o K foi de 3,0 minutos; o ângulo A foi de $55,6^\circ$ e a MA foi de 52,4 mm.

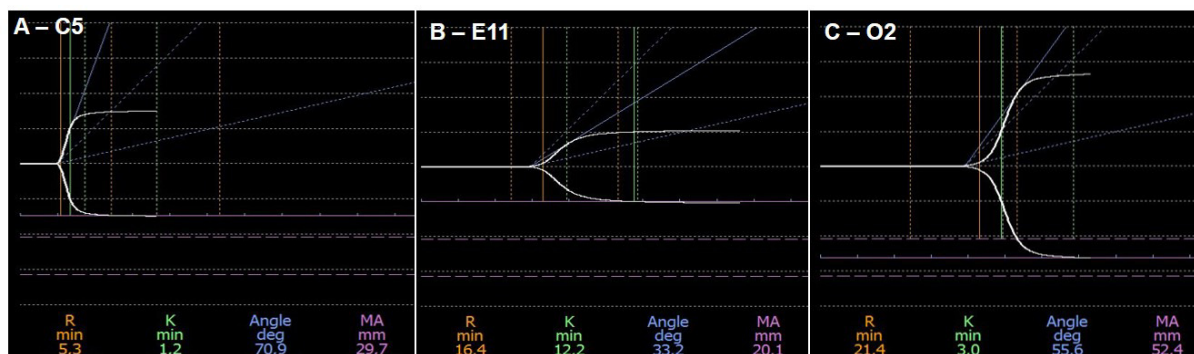


Figura 1. Gráficos de viscoelasticidade plasmática de um equino, escolhido aleatoriamente, de cada grupo experimental. Em A, indivíduo C5, do grupo controle (GC); em B, indivíduo E11, do grupo obstrução estrangulativa de alças intestinais (GE); em C, do indivíduo O2, do grupo obstrução simples de alças intestinas (GO).

Contudo, como os valores obtidos variaram entre os indivíduos, refletindo a gravidade das alterações hemostáticas em decorrência às lesões intestinais, foi elaborada a tabela 1. Nela encontram-se os valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas para os indivíduos dos três grupos propostos: obstrução estrangulativa (GE), obstrução simples (GO) e controle (GC).

Tabela 1. Valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas, obtidos para os equinos dos grupos obstrução simples (GO), obstrução estrangulativa (GE) e controle (GC). Jaboticabal, 2019.

Identificação	Variáveis convencionais			Variáveis viscoelásticas			
	Fib (mg/dL)	TP (seg)	TTPA (seg)	R (min)	K (min)	A (graus)	MA (mm)
GE							
Média	232,10	26,24	68,39	14,32	3,40	49,31	36,80
Desvio padrão	135,88	15,16	18,51	5,25	2,36	16,82	9,19
Mediana	199,00	22,20	64,10	14,65	3,35	50,70	36,45
Mínimo	94,00	13,60	40,85	3,20	1,00	20,50	20,10
Máximo	681,00	66,40	103,95	24,50	12,20	75,40	52,00
GO							
Média	220,70	17,45	55,75	13,64	2,86	51,91	40,21
Desvio padrão	95,11	5,55	14,21	6,64	1,78	16,86	12,24
Mediana	199,00	16,03	53,10	13,25	2,25	55,55	42,20
Mínimo	127,00	11,50	32,50	4,20	0,80	23,80	21,9
Máximo	514,00	32,05	78,20	30,70	6,90	84,80	71,40
GC							
Média	166,43	13,52	43,66	12,99	2,24	56,70	35,63
Desvio padrão	35,71	3,09	5,27	2,43	0,65	6,27	6,24
Mediana	176,50	14,38	43,65	12,45	2,19	57,10	34,70
Mínimo	103,50	8,00	34,30	9,20	1,00	43,50	24,50
Máximo	218,00	19,00	49,95	17,10	3,40	66,20	49,20

Legenda: Fib, fibrinogênio; TP, tempo de protrombina; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; R, tempo de início da formação do coágulo; K, tempo para estabilização do coágulo; A, ângulo de inclinação entre R e K; MA, amplitude máxima do gráfico.

A Análise de Componentes Principais das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas obtidas nos 60 indivíduos utilizados no ensaio conseguiu explicar, com dois componentes, 61,56% da variância contida no conjunto original de variáveis.

Por serem animais com grande variabilidade entre si (idade, raça, sexo, origem, manejo alimentar e de uso, por exemplo), foram consideradas como relevantes as cargas que apresentaram valor absoluto superior a 0,50 (Tabela 2). As variáveis que apresentaram maior poder discriminatório no Componente Principal 1 (CP1) foram: A (0,79), R (-0,81), K (-0,73), TTPA (-0,69) e TP (-0,66). Variáveis com mesmo sinal atuam de forma direta, ou seja, quando o valor de uma aumenta, o valor da outra aumenta, ou vice-versa, e aquelas com sinais contrários atuam de forma inversa, ou seja, quando o valor de uma aumenta, o valor da outra diminui. Assim, as variáveis R, K, TTPA e TP atuam de forma direta e inversamente à variável A. As variáveis com maior poder discriminatório no Componente Principal 2 (CP2) foram MA (-0,83) e Fibrinogênio (-0,57) atuando de forma direta.

Tabela 2. Componentes principais (CP) das variáveis hemostáticas convencionais e tromboelastográficas dos indivíduos pertencentes aos grupos controle (GC) e compactação de colo (GO). Os destaques em negrito mostram as variáveis com maior poder discriminatório em cada CP. Jaboticabal, 2019.

Variáveis	CP1	CP2
A (ângulo de inclinação entre R e K)	0,79	-0,34
R (tempo de início da formação do coágulo)	-0,81	-0,10
K (tempo para estabilização do coágulo)	-0,73	0,43
TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada)	-0,69	-0,34
TP (tempo de protrombina)	-0,66	-0,31
MA (amplitude máxima do gráfico)	0,04	-0,83
Fibrinogênio	-0,17	-0,57
Variância em cada componente principal	39,41%	22,15%

O gráfico biplot (Figura 2) é construído levando-se em consideração os escores das variáveis e as cargas fatoriais contidas em CP1 e CP2. Nesse gráfico, verifica-se a discriminação dos indivíduos localizados à esquerda e à direita, assim como na parte superior e inferior [35].

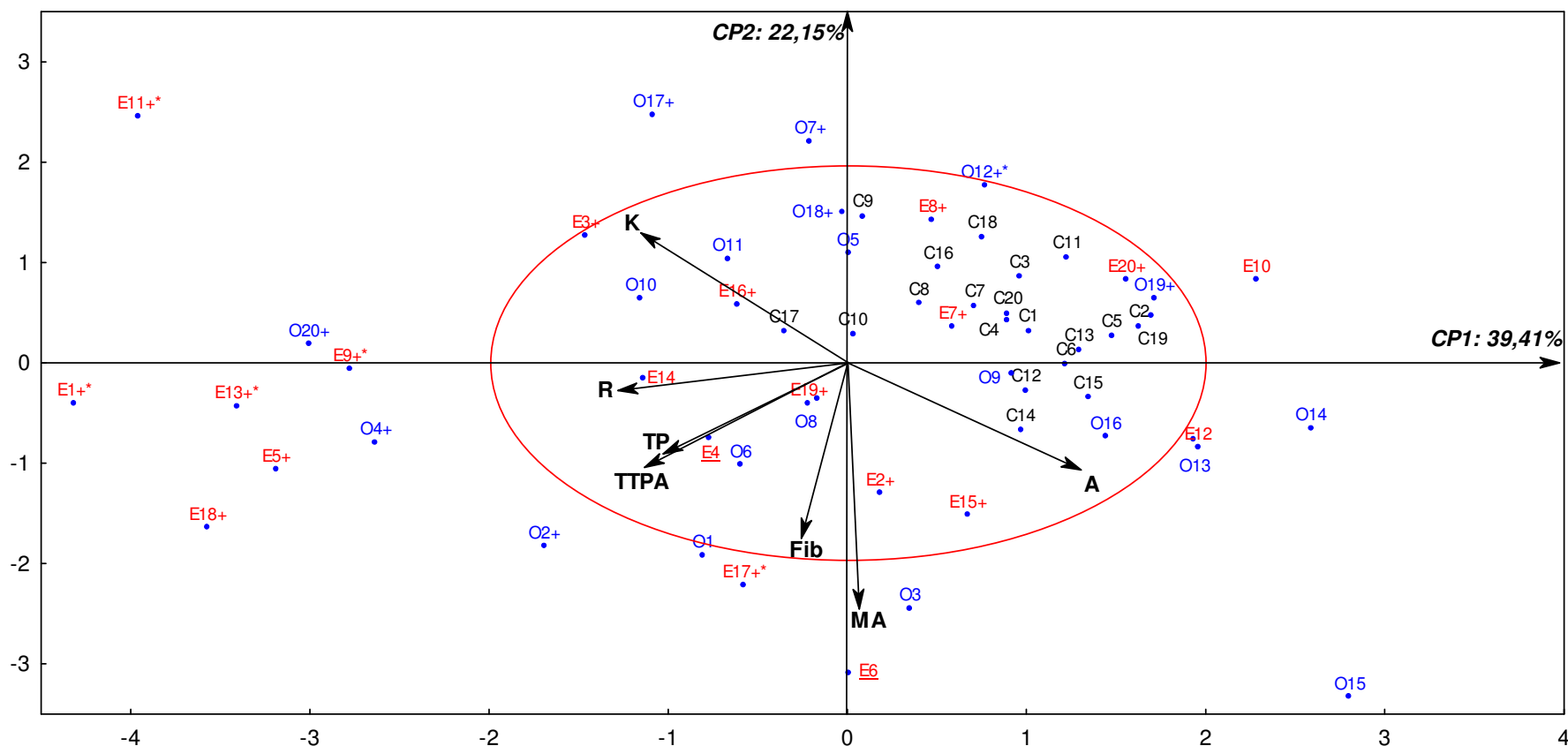


Figura 2. Gráfico biplot formado pelos dois componentes principais CP1 e CP2, mostrando a distribuição das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas e dos animais: grupos controle (C1 - C20), obstrução simples (O1 – O20) e obstrução estrangulativa de alças intestinais (E1 - E20). Legenda: Fib, fibrinogênio; TP, tempo de protrombina; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; R, tempo de início da formação do coágulo; K, tempo para estabilização do coágulo; A, ângulo de inclinação entre R e K; MA, amplitude máxima do gráfico; + cirurgia; * óbito.

Indivíduos localizados próximos à região central do gráfico não apresentam características de discriminação específicas, indicando que apresentam mais semelhanças do que diferenças entre si. Assim, ao traçar uma elipse circundando os valores entre 2 e -2 do ponto de intersecção das ordenadas CP1 e CP2, observa-se que 20 (50%) indivíduos com abdome agudo, sendo 10 (50%) do GE e 10 (50%) do GO, e os 20 (100%) indivíduos do GC, localizaram-se dentro da área delimitada ($p>0,05$). Os outros 20 (50%) indivíduos com abdome agudo, sendo 10 (50%) do GE e 10 (50%) do GO, por se localizarem fora da área delimitada ($p<0,05$), apresentam propriedades específicas que os diferenciam dos demais, deduzindo serem indivíduos com maior potencial para desenvolverem distúrbios hemostáticos. Vale salientar que, quanto maior a distância de localização do indivíduo do ponto de intersecção das ordenadas, maior será sua diferenciação com os demais indivíduos [35].

Assim sendo, ao observar esses 20 indivíduos fora da área delimitada, verifica-se que seis (30%) do GE (E1, E5, E9, E11, E13 e E18) e dois (10%) do GO (O4 e O20), por se localizarem mais à esquerda em CP1, apresentaram valores mais elevados para as variáveis R, K, TTPA e TP e valores mais baixos para a variável A. Enquanto que dois (10%) do GE (E10 e E12) e três (15%) do GO (O13, O14 e O15), ao se localizam mais à direita, apresentaram valores mais baixos para as variáveis R, K, TTPA e TP e valores mais elevados para a variável A.

Os outros sete indivíduos, dois do GE (E6 e E17) e cinco do GO (O1, O2, O3, O7 e O17), mesmo possuindo valores destacados para as variáveis R, K, TTPA, TP e A, se localizam mais próximos ao eixo da ordenada, indicando maior discriminação pelas variáveis com maior poder discriminatório em CP2, ou seja, Fibrinogênio e MA. Dentre eles, dois (10%) do GO (O7 e O17), ao se localizam mais acima em CP2, apresentaram valores mais baixos para Fibrinogênio e MA. Enquanto que dois (10%) do GE (E6 e E17) e três (15%) do GO (O1, O2 e O3), ao se localizam mais abaixo em CP2, apresentaram valores mais altos para Fibrinogênio e MA.

Na tabela 3, estão discriminados os valores obtidos em cada variável para cada um dos indivíduos localizados fora da área delimitada no gráfico da figura 2. Nela, os indivíduos foram agrupados por aproximação (semelhança), conforme sua localização na respectiva figura. Assim, pode-se observar a diferença entre os indivíduos localizados a esquerda em CP1 (E1, E5, E9, E11, E13, E18, O4, O20) dos localizados a direita (E10, E12, O13, O14 e

O15). Assim como, a diferença entre aqueles localizados acima em CP2 (O7 e O17) dos localizados abaixo (E6, E17, O1, O2 e O3).

Tabela 3. Valores individuais das variáveis hemostáticas convencionais e viscoelásticas para os indivíduos com obstrução simples (GO) e estrangulativa de alças intestinais (GE) fora da área delimitada. Indivíduos agrupados por aproximação, conforme sua localização na figura 2. Jaboticabal, 2019.

Identificação	Variáveis convencionais				Variáveis viscoelásticas		
	Fib (mg/dL)	TP (seg)	TTPA (seg)	R (min)	K (min)	A (graus)	MA (mm)
E1+*	130	65,9	93,6	23,1	4,3	39,3	28,3
E5	445	21,5	92,45	24,5	3,9	33,4	32,8
E9+*	206	33	81,75	16,8	4,5	25,3	38,9
E11+*	290	18,35	81,45	16,4	12,2	33,2	20,1
E13+*	192	33,5	99,9	18,6	3,9	20,5	40,1
E18+	97,5	66,4	103,95	16,2	4,2	46,9	46,3
O4+	259	31,95	70,6	22,6	4,3	36,7	44,3
O20+	231	18,3	35,9	30,7	6,9	26,1	54
E10	126	15,5	40,85	5,8	1,4	70,9	27
E12	206	14,35	53,15	7,2	1	71,4	43,1
O13	200	11,5	64,2	5,7	1,2	72,7	41,3
O14	182	14,55	45,6	4,2	0,9	74,8	43,1
O15	331	13,4	45,3	5,3	0,8	84,8	71,4
O7+	195	12,2	32,5	14,6	5,4	44	21,9
O17+	127	18,2	45,2	13,2	6,6	36,5	23,5
E6+*	681	17,65	59,9	14,4	1,8	62,4	44,7
E17+*	269	34,5	67,15	16,7	1,9	63,5	52
O1	395	21,2	72,05	17,9	2,2	55,5	44,9
O2+	216	32,05	78,2	21,4	3	55,6	52,4
O3	514	16,05	56,65	13,8	1,8	61,5	48,4

Legenda: Fib, fibrinogênio; TP, tempo de protrombina; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; R, tempo de início da formação do coágulo; K, tempo para estabilização do coágulo; MA, amplitude máxima do gráfico; + cirurgia; * óbito.

Na hemostasia, as variáveis TP e TTPA, dentro da tecnologia cronométrica, mensuram o tempo decorrente do início da análise até a estabilização do coágulo [19,41]. Enquanto que, na tecnologia tromboelastográfica, a variável R mensura o tempo decorrente do início da análise até o início da formação do coágulo, e a variável K mensura o tempo decorrente do início da formação até a estabilização do coágulo [24-26]. Não obstante essas variáveis apresentarem correlação de mesmo sinal na Análise de Componentes Principais, TP e TTPA apresentam semelhança diagnóstica com R e K, pois possuem o mesmo fundamento de avaliação, ou seja, a quantificação indireta dos fatores de coagulação na circulação sanguínea

[19,24,28,42]. Assim sendo, os tempos elevados dessas variáveis, observados nos indivíduos localizados à esquerda em CP1, é resultante da redução na quantidade circulante de fatores de coagulação. Enquanto que os indivíduos localizados à direita em CP1, teriam tempos baixos por terem disponibilidade suficiente desses fatores na circulação, facilitando a formação do coágulo. Isso permite inferir que esses indivíduos encontravam-se em situações de consumo e reposição dos fatores de coagulação circulantes [9,18,19,42]. Podendo isso ser decorrente da necessidade de reparo das desordens e lesões ocorridas na microvasculatura das alças intestinais [1,4-6,9,10].

A variável A consiste no valor do ângulo de inclinação obtido entre as variáveis R e K no gráfico tromboelastográfico. Representa a cinética da formação de trombina e a polimerização da fibrina durante o período de formação do coágulo. Tem por definição indicar situações de hipocoagulabilidade (risco hemorrágico) quando a angulação é baixa, como no caso dos indivíduos localizados a esquerda em CP1, ou de hipercoagulabilidade (risco trombótico) quando a angulação é elevada [24-26], como os indivíduos localizados a direita em CP1.

Mesmo sendo essencial na hemostasia, autores [17,43,44] relatam que a dosagem da concentração de fibrinogênio plasmático possui baixa sensibilidade na avaliação de alterações hemostáticas em equinos com obstruções intestinais. Entretanto, Kaneko et al. [42], Brooks [19] e Epstein [18] referem ser muito útil no acompanhamento do indivíduo durante a avaliação da gravidade de processos inflamatórios. Segundo Feige et al. [45], o aumento na síntese de fibrinogênio ocorre de seis a oito horas após a injúria, atingindo valores máximos entre dois a cinco dias. Assim sendo, verifica-se que o aumento da concentração de fibrinogênio, mesmo pouco relevante, nos indivíduos localizados abaixo em CP2, infere a possibilidade de ocorrer um quadro inflamatório [42,46].

Contudo, uma maior quantidade de fibrinogênio disponível em um meio rico em fatores de coagulação (necessários para que ocorra a conversão de protrombina em trombina que, por sua vez, estimula a transformação de fibrinogênio em fibrina), maior será a formação de fibrina, uma rede de fibras elásticas que consolida e infere resistência ao coágulo [19,23,47,48]. Fundamentando a correlação de mesmo sinal entre as variáveis fibrinogênio, da avaliação convencional, e MA, da avaliação viscoelástica, na Análise de Componentes Principais. A amplitude máxima (MA) do gráfico viscoelástico, ao ser mensurada e indicar a consistência ou a qualidade do coágulo, permite caracterizar o estado de coagulabilidade do

paciente [24-26]. Assim, infere-se que os indivíduos localizados na parte superior em CP2 apresentavam baixa amplitude gráfica, significando que o coágulo era menos resistente, e que os localizados na parte inferior apresentaram elevada amplitude gráfica, significando que o coágulo era mais resistente.

Assim sendo, compreende-se que, com relação a concentração de fibrinogênio plasmático, os indivíduos E1 e E18 apresentaram os menores valores, enquanto que o indivíduo E5 a maior quantidade e os indivíduos E9, E11, E13, O4 e O20 valores intermediários. A baixa quantidade circulante dos fatores de coagulação foi relevante para todos eles, pois isso retardava tanto o início da formação quanto a cinética de estabilização do coágulo, indicando uma situação de possível hipocoagulabilidade com risco hemorrágico. O indivíduo E11, especificamente, se destacou dos demais por apresentar o maior valor para a variável K e valor baixo para as variáveis A e MA.

Para o indivíduo E10, mesmo apresentando disponibilidade de fatores de coagulação na circulação, a quantidade de fibrinogênio disponível era relativamente baixa, comprometendo a cinética de estabilização do coágulo, indicando que, mesmo que o coágulo fosse formado, ele teria pouca resistência. Enquanto que os indivíduos E12, O13 e O14 e O15, por apresentarem quantidade considerável tanto de fatores de coagulação como de fibrinogênio na circulação, a cinética de estabilização do coágulo estava garantida, indicando que o coágulo foi formado e teve boa resistência, ou seja, uma situação de possível hipercoagulabilidade com risco trombótico. O indivíduo O15 se destacou por apresentar o menor valor para a variável K e os maiores valores para as variáveis A e MA.

Os indivíduos O7 e O17, mesmo apresentando valores de TP e TTPA pouco diferentes dos parâmetros considerados de normalidade [19,41,42], apresentaram valor de R e de K elevados, além de baixa concentração de fibrinogênio circulante e os menores valores de MA, indicando um retardo na cinética de formação, estabilização e resistência do coágulo e, consequentemente, uma situação de possível hipocoagulabilidade com risco hemorrágico.

Os indivíduos E6, E17, O1 e O3, se destacaram por apresentarem maiores concentrações de fibrinogênio circulante. Contudo, mesmo apresentando valores elevados de TP, TTPA e R, indicando um retardo na cinética de início de formação coágulo, a variável K foi baixa, e as variáveis A e MA elevadas, sugerindo que, quando formado, o coágulo era estável e resistente. Enquanto que o indivíduo O2 se destacou isoladamente por apresentar valores elevados para R, TTPA e TP, intermediário para K e A e MA, indicando apenas um

retardo no início de formação do coágulo, ou seja, pouca quantidade de fatores de coagulação na circulação.

Assim sendo, pode-se inferir que esses indivíduos localizados fora da área delimitada apresentavam risco de desencadear um processo de tromboembolismo ou hemorragia ou, ainda, coagulação intravascular disseminada [15,43,45,49-56].

O consumo e consequente depleção dos fatores da coagulação, resultantes da contínua atividade pró e anticoagulante, pode levar a sangramento difuso, o que frequentemente é a primeira manifestação notada em pacientes críticos [53,55-57], mas que não foi observada nos indivíduos do presente ensaio. Contudo, como durante a fase de maior ativação da coagulação o sistema fibrinolítico está, em geral, fracamente ativado, há deposição de fibrina na microvasculatura, podendo ocorrer oclusão dos vasos e, consequente, comprometimento da irrigação sanguínea de diversos órgãos, o que, em conjunto com alterações metabólicas e hemodinâmicas, contribui para a falência de múltiplos órgãos [11,19,57-59].

Com relação aos indivíduos que morreram, 7 (35%) eram do GE e um (5%) do GO. Os indivíduos E1, E4, E9 e E17 foram eutanasiados durante o procedimento cirúrgico, após constatar-se necrose do segmento obstruído e comprometimento extensivo e irreparável dos segmentos intestinais adjacentes, inviabilizando técnicas de enterectomia e enteroanastomose. O indivíduo E6 morreu oito dias após o procedimento cirúrgico. Na necropsia foi constatada peritonite. Os indivíduos E11 e E13 apresentaram fibrilação ventricular seguida por parada cardiorrespiratória durante a indução anestésica. Na necropsia observou-se necrose do segmento obstruído e comprometimento extensivo e irreparável dos segmentos intestinais adjacentes. O indivíduo O12 morreu decorrente de fibrilação ventricular seguida por parada cardio-respiratória durante o procedimento cirúrgico. Na necropsia verificou-se que a região compactada se encontrava distendida, congesta e edemaciada. As lesões observadas nos segmentos intestinais dos animais que morreram são decorrentes da drenagem venosa insuficiente ou ausente, causando isquemia com hipóxia focal. A falta de oxigenação e nutrição, causa desvitalização da mucosa, proporcionando a ocorrência de degeneração e necrose que, por sua vez, pode ocasionar ruptura do segmento, tanto durante como após a manipulação, ou promove quebra da barreira da mucosa gastrointestinal, resultando na absorção sistêmica de endotoxinas e bactérias [1,5,7,9,10,12,57,60,61]. No caso do indivíduo E6, a isquemia associada ao processo inflamatório concomitante, promove quebra da barreira da mucosa gastrointestinal, resultando na passagem transmural do conteúdo intestinal para a

cavidade abdominal, desencadeando peritonite, contribuindo sobremaneira para o desfecho fatal [1,3,11,57-59,62,63].

Autores referem que as alterações hemostáticas documentadas em equinos com abdome agudo variam conforme a causa e a gravidade da afecção, sendo que os equinos com compactação de colo maior são os que apresentam menor número de alterações quando comparados com outras causas de abdômen agudo, como as estrangulativas [13-15,17,18,43,45]. Contudo, verificou-se no presente ensaio que, além de relevantes para a caracterização da situação hemostática dos 10 (50%) indivíduos do GE, a análise tromboelastográfica revelou que 10 (50%) indivíduos do GO também apresentaram distúrbios hemostáticos significativos, compatíveis com a possível ocorrência ou tendência de CID [53,55,56]. Como a obstrução decorrente da compactação do colo ocorre gradativamente e só é percebida nos animais quando a distensão causa dor [1], tais indivíduos provavelmente apresentavam um processo isquêmico com interferência na perfusão da mucosa em decorrência da compressão causada pela massa fecal compactada [4-7,9,10].

Assim sendo, verifica-se que a tromboelastografia, ao transformar a interação entre os componentes do processo hemostático em uma visualização gráfica, possibilitou uma interpretação e entendimento efetivos do que está acontecendo na coagulação do indivíduo.

2.4 Conclusão

Nas condições em que esse estudo foi realizado, pode-se concluir que os testes por métodos convencionais e a avaliação viscoelástica do plasma citratado foram eficazes na caracterização individual do *status* hemostático de equinos com obstrução intestinal de ocorrência natural, revelando que as obstruções simples também podem causar distúrbios hemostáticos relevantes.

2.5 Agradecimentos

A CEI (Comércio Exportação e Importação de Materiais Médicos), São Paulo-SP, pela concessão temporária de um tromboelastógrafo para realização das avaliações dos equinos usados neste ensaio. Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa de estudos ofertada.

2.6 Referências

1. White NA, Moore JN, Mair TS. The equine acute abdomen. 2nd ed. Jackson: Teton NewMedia; 2008, 770p.
2. Worku Y, Wondimagegn W, Aklilu N, Assefa Z, Gizachew A. Equine colic: clinical epidemiology and associated risk factors in and around Debre Zeit. *Trop Anim Health Prod* 2017;49:959-65.
3. Freeman DE. Fifty years of colic surgery. *Equine Vet J* 2018;50:423-35.
4. Faleiros RR, Macoris DG, Alessi AC, Saquetti CHC, Rasera L. Effect of intraluminal distention on microvascular perfusion in the equine small colon. *Am J Vet Res* 2002;63:1292-7.
5. Rowe EL, White NA. Reperfusion injury in the equine intestine. *Clin Tech Equine Pract* 2002;1:148-62.
6. White NA. Equine colic: intestinal response to injury. Proceedings of the 52^o Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 2006, San Antonio, TX. Available in: <<http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2006/>>.
7. Blikslager A, Gonzalez L. Equine Intestinal Mucosal Pathobiology. *Annu Rev Anim Biosci* 2018;15:157-75.
8. Moore JN, Barton MH. Treatment of endotoxemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2003;19:681-95.
9. Mosier DA. Vascular disorders and thrombosis. In McGavin MD, Zachary JF, editors. *Pathologic basis of veterinary disease*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2012, p.44-72.
10. Wong DM, Moore RM, Brockus CW. Intestinal ischemia-reperfusion injury in horses: pathogenesis and therapeutics. *Compend Contin Educ Vet* 2012;34:E5.
11. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. *Inflamm Regen* 2016;36:24.
12. Werners AH. Treatment of endotoxaemia and septicaemia in the equine patient. *J Vet Pharmacol Ther* 2017;40:1-15.
13. Johnstone IB, Crane S. Hemostatic abnormalities in equine colic. *Am J Vet Res* 1986;47:356-8.
14. Johnstone IB, Crane S. Hemostatic abnormalities in horses with colic – their prognostic value. *Equine Vet J* 1986;18:271-4.
15. Monreal L, Angles A, Espada Y, Monasterio J, Monreal M. Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. *Equine Vet J* 2000;32(suppl.):19-25.

16. Monreal L, Cesarini C. Coagulopathies in horses with colic. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009;25:247-58.
17. Cesarini C, Monreal L, Armengou L, Delgado MA, Ríos J, Jose-Cunilleras E. Progression of plasma D-dimer concentration and coagulopathies during hospitalization in horses with colic. *J Vet Emerg Crit Care* 2014;24:672-80.
18. Epstein KL. Coagulopathies in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2014;30:437-52.
19. Brooks MB. Hemostasis. In: Weiss DJ, Wardrop KJ, editors. *Schalm's: veterinary hematology*. 6th ed. Ames: Blackwell Publishing; 2010, p.633-708.
20. Daneze ER, Dias DPM, Bueno GM, Lacerda Neto JC, Santana AE, Ferraudo AS, Sobreira MFR. Hemostatic and hematological profiles of horses with natural occurrence large colon impaction and medically treated. *Comp Clin Pathol* 2017;26:351-8.
21. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:369-75.
22. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:27-40.
23. Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:72-80.
24. Crochemore T, Piza FMT, Rodrigues RR, Guerra JCC, Ferraz JLR, Corrêa TD. [A new era of thromboelastometry]. *Einstein* 2017;15. Portuguese. Available in: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n3/pt1679-4508-eins-S1679-45082017MD3130.pdf>.
25. Kol A, Borjesson DL. Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. *Vet Clin Pathol* 2010;39:405-16.
26. McMichae MA, Smith SA. Viscoelastic coagulation testing: technology, applications, and limitations. *Vet Clin Pathol* 2011;40:1-13.
27. Maia PV, Araújo GZ, Faria MD. [Thromboelastograph in cardiac surgery: state of the art]. *Rev Bras Anesthesiol* 2006;56:78-88. Portuguese.
28. Trapani LM. Thromboelastography: current applications, future directions. *Open J Anesthesiol* 2013;3:23-7.
29. Matijevic N, Wang Y, Cotton BA, Hartwell E, Barbeau JM, Wade CE, Holcomb JB. Better hemostatic profiles of never-frozen liquid plasma compared with thawed fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:84-91.
30. Schlimp CJ, Solomon C, Hochleitner G, Zipperle J, Redl H, Schöchl H. Thromboelastometric maximum clot firmness in platelet-free plasma is influenced by the assay used. *Anesth Analg* 2013;117:23-9.

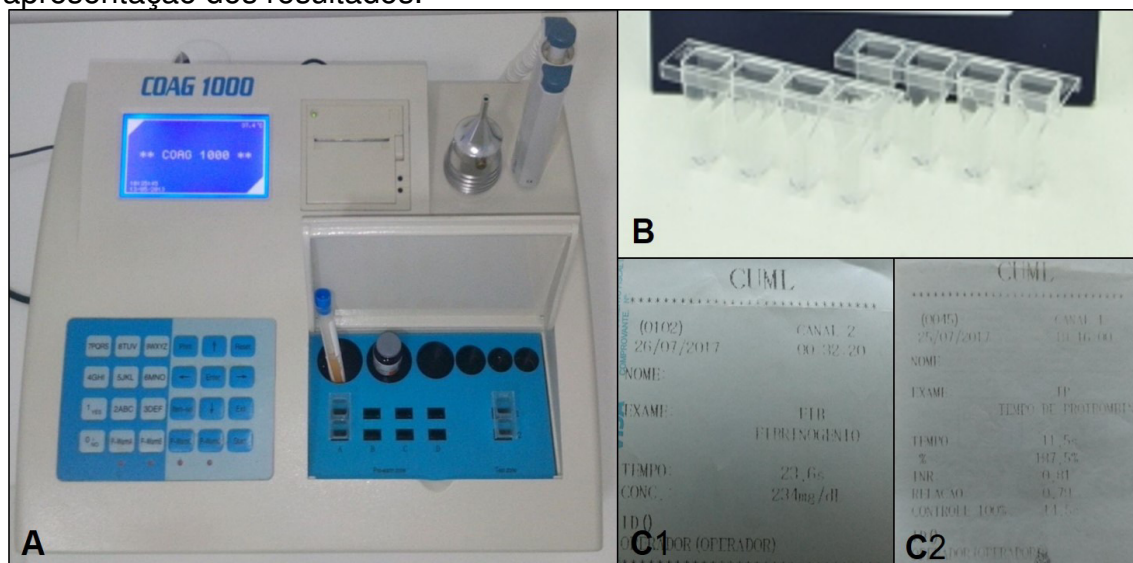
31. Wiinberg B, Jensen AL, Kjølgaard-Hansen M, Rojkaer R, Johansson PI, Gade LP, Gram DX, Kristensen AT. Study on biological variation of haemostatic parameters in clinically healthy dogs. *Vet J* 2007;174:62-8.
32. Kostousov V, Wang YW, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Matijevic N. Hemostatically distinct FFPs equally improve abnormal TEG variables in an in vitro dilutional coagulopathy model. *Thromb Res* 2012;130:429-34.
33. Mendez-Angulo JL, Mudge MC, Couto CG. Thromboelastography in equine medicine: Technique and use in clinical research. *Equine Vet Educ* 2012;24:639-49.
34. Urban R, Couto CG, Iazbik NC. Evaluation of hemostatic activity of canine frozen plasma for transfusion by thromboelastography. *J Vet Intern Med* 2013;27:964-9.
35. Hair Jr JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Multivariate data analysis. 5th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1998.
36. Dabareiner RM, White NA. Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:679-685.
37. Proudman CJ, Smith JE, Edwards GB, French NP. Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity. *Equine Vet J* 2002;34:432-7.
38. Blikslager AT. Principles of treatment for impaction – laxatives, fluid therapy and analgesia. Proceedings of the American Association of Equine Practitioners Focus Meeting; 2005, Quebec, Canada. Available in: <http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2005/>.
39. Moore RM. Treatment of luminal obstructions of the large and small colon in horses. Proceedings of the American Association of Equine Practitioners Focus Meeting; 2005, Quebec, Canada. Available in: <http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2005/>.
40. Ribeiro Filho JD, Alves GES, Dantas WMF. [Treatment of experimental large colon impaction in horses: enteral and parenteral fluid therapy and senna (*Cassia augustifolia* Vahl)]. *Rev Ceres* 2012;59:32-8. Portuguese.
41. Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW. Veterinary hematology and clinical chemistry. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012, 762p.
42. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical biochemistry of domestic animals. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008; p.117-155, 287-330.
43. Dolente BA, Wilkins PA, Boston RC. Clinicopathologic evidence of disseminated intravascular coagulation in horses with acute colitis. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1034-8.
44. Dallap BL, Dolente B, Boston R. Coagulation profiles in 27 horses with large colon volvulus. *J Vet Emerg Crit Care* 2003;13:215-25.
45. Feige K, Kastner SBR, Dempfle CE, Balestra E. Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. *J Vet Med* 2003;50:30-6.

46. Pihl TH, Scheepers E, SANZ M, Goddard A, Page P, Toft N, Kjelgaard-Hansen M, Andersen PH, Jacobsen S. Acute-phase proteins as diagnostic markers in horses with colic. *J Vet Emerg Crit Care*, 2016;26:664-74.
47. Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfus Apher Sci* 2008;38:15-23.
48. Duarte RCF, Ferreira CN, Rios DRA, Reis HJ, Carvalho MG. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39:259-65.
49. Welch R, Watkins J, Taylor T, Cohen ND, Carter GK. Disseminated intravascular coagulation associated with colic in 23 horses (1984–1989). *J Vet Intern Med* 1992;6:29-35.
50. Darien BJ. Hypercoagulation: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Equine Vet Educ* 1993;5:17-40.
51. Monreal L. D-dimer as a new test for the diagnosis of DIC and thromboembolic disease. *J Vet Intern Med* 2003;17:757-9.
52. Dallap BL. Coagulopathy in the equine critical patient. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2004;20:231-51.
53. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol* 2016;146:670-80.
54. Cesarini C, Cotovio M, Ríos J, Armengou L, Jose-Cunilleras E. Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and hemostatic variables before death in horses with colic. *J Vet Intern Med* 2016;30:269-75.
55. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Ann Lab Med* 2016;36:505-12.
56. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol* 2018;11:663-72.
57. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149:38-44.
58. Lima AFKT, Franco RP. [Systemic inflammatory response syndrome, a diagnostic challenge]. *Acta Vet Bras* 2010;3:123-31. Portuguese.
59. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2016;4:23.
60. Wilkins PA. What's in a word? The need for SIRS and sepsis definitions in equine medicine and surgery. *Equine Vet J* 2018;50:7-9.
61. Sheats MK. A Comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. *Front Vet Sci* 2019;6:69.

62. Weiss DJ, Rashid J. The sepsis-coagulant axis: A review. *J Vet Intern Med* 1998;12:317-24.
63. Ferreira C, Palhares MS, Melo UP. [Peritonitis in horses: pathophysiology, diagnosis and treatment]. *Revista CFMV* 2007;42:48-60. Portuguese.

APÊNDICE

Apêndice 1A. Equipamento utilizado na determinação das variáveis hemostáticas convencionais do plasma de equinos com e sem obstrução de alças intestinais. Em A, coagulômetro; B, cubetas; C1 e C2, forma de apresentação dos resultados.



Apêndice 1B. Equipamento utilizado na determinação das variáveis viscoeláticas do plasma de equinos com e sem obstrução de alças intestinais. Em A, tromboelastógrafo; B, copos e pinos; C, forma de apresentação dos resultados.

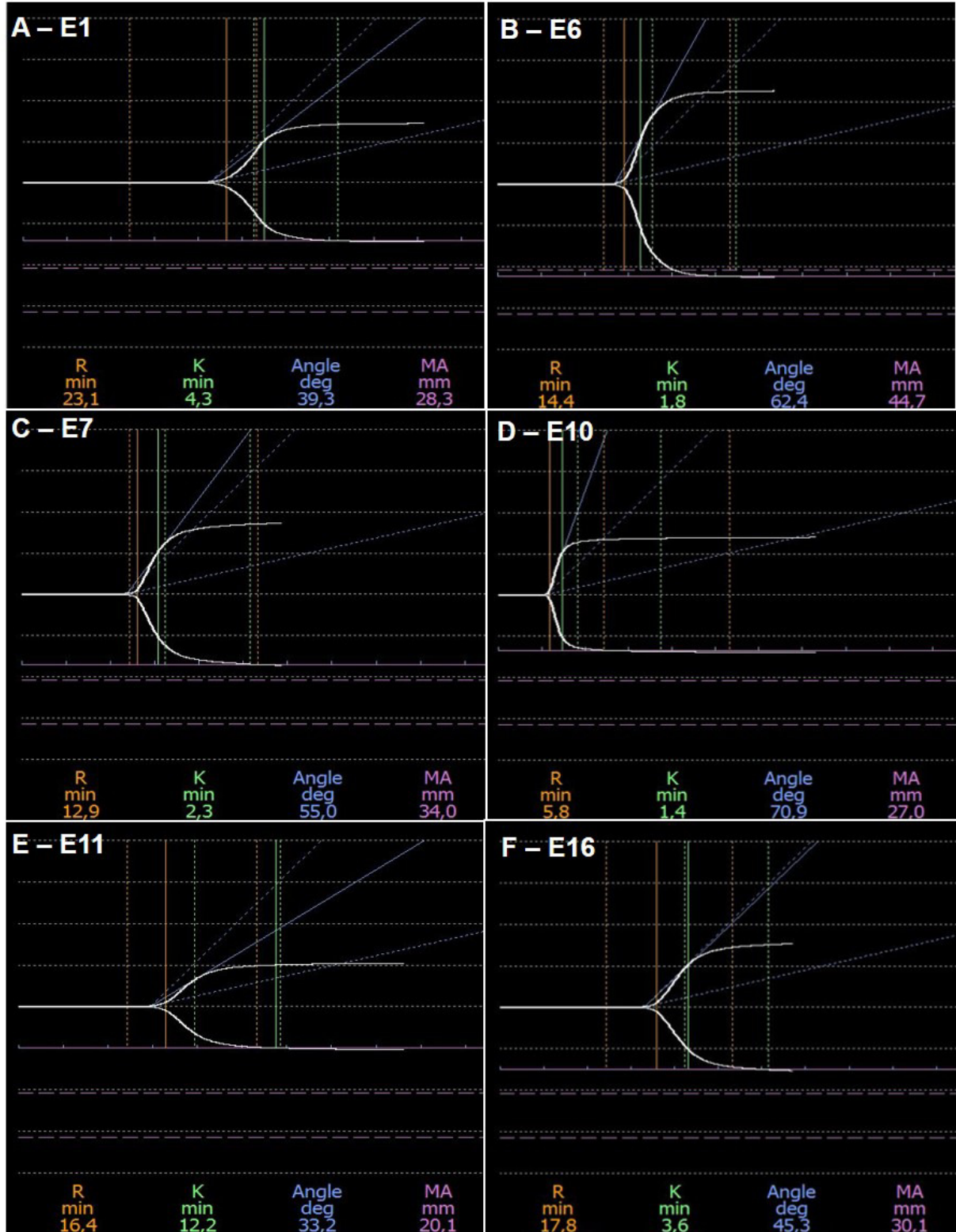


Apêndice 2. Informações acerca dos indivíduos com obstrução estrangulativa de alças intestinas (GE) usados no ensaio.

ID	Idade	Sexo	Sistema criação	Alimentação	Diagnóstico	Cirurgia	Óbito
E1	16	M	I	Feno	Vôlvulo de 360° em jejuno (necrose)	S	S
E2	2	M	-	-	Vôlvulo de 180° em jejuno, compactação de íleo	S	N
E3	7	F	I	Feno, capim picado	Vôlvulo da raiz do mesentério, compactação e deslocamento de colo	S	N
E4	14	F	S	Pasto, feno	Vôlvulo de 360° em jejuno (necrose)	S	S
E5	5	M	I	Capim e cana picados	Compactação e deslocamento de colo	S	N
E6	1	M	E	Feno, pasto	Compactação e vôlvulo de 180° em colo dorsal	S	S
E7	15	M	S	Pasto, capim picado	Encarceramento do íleo no mesentério, compactação e deslocamento de colo	S	N
E8	17	M	S	Pasto, capim inteiro	Encarceramento de íleo no anel inguinal	S	N
E9	11	F	I	Feno	Encarceramento de íleo no mesentério (necrose), compactação e deslocamento de colo	S	S
E10	8	M	S	Pasto, feno	Compactação e deslocamento de colo, encarceramento de íleo no mesentério	N	N
E11	3	M	I	Feno	Vôlvulo da raiz do mesentério, necrose de jejuno	S	S
E12	8	M	S	Pasto, capim picado	Encarceramento nefro-esplênico, compactação e deslocamento de colo	N	N
E13	8	M	S	Feno	Encarceramento de íleo no anel inguinal (necrose), compactação de colo	S	S
E14	9	M	S	Pasto, feno, silagem de milho	Compactação e vôlvulo de 180° em colo	S	N
E15	5	F	E	Pasto, feno	Vôlvulo de 180° em mesentério, compactação e deslocamento de colo	S	N
E16	18	M	I	Feno, cana picada	Compactação e vôlvulo de 180° em colo, enterólito em colo dorsal	S	N
E17	4	F	E	Pasto, feno	Encarceramento de jejuno no forame epiplóico (necrose), compactação e vôlvulo de 180° em colo, deslocamento de ceco	S	S
E18	6	M	I	Feno	Encarceramento nefro-esplênico	S	N
E19	3	M	I	Feno, bagaço de cana	Encarceramento de íleo no anel inguinal	S	N
E20	12	M	-	-	Compactação e vôlvulo de 180° em colo	S	N

Legenda: ID, identificação; M, macho; F, fêmea; I, intensivo; S, semi-extensivo; E, extensivo; S, sim; N, não.

Apêndice 3. Gráficos de viscoelasticidade plasmática de indivíduos, escolhidos aleatoriamente, com obstrução estrangulativa de alças intestinas (GE).



Apêndice 4. Informações acerca dos indivíduos com obstrução simples de alças intestinas (GO) usados no ensaio.

ID	Idade	Sexo	Sistema criação	Alimentação	Diagnóstico	Cirurgia	Óbito
O1	7	F	S	Pasto, capim picado	Compactação colo (ingesta)	N	N
O2	15	M	E	Pasto	Compactação colo (ingesta)	S	N
O3	3	M	I	Capim, cana picada	Compactação colo (ingesta)	N	N
O4	6	F	I	Feno, capim picado	Compactação colo (ingesta)	S	N
O5	12	M	E	Pasto, silagem	Compactação colo (ingesta)	N	N
O6	7	F	S	Pasto, cana picada	Compactação colo (ingesta)	N	N
O7	15	M	I	Silagem de milho	Compactação colo (ingesta)	S	N
O8	6	F	S	Pasto, capim picado	Compactação colo (ingesta)	N	N
O9	5	M	S	Pasto, silagem de milho	Compactação colo (ingesta)	N	N
O10	7	M	I	Capim, cana picada	Compactação colo (ingesta)	N	N
O11	4	M	S	Pasto, silagem de milho	Compactação colo (ingesta)	N	N
O12	3	M	S	Feno, capim picado, silagem de milho	Compactação colo (ingesta)	S	S
O13	18	M	-	-	Compactação colo (ingesta)	N	N
O14	14	M	S	Feno, capim picado	Compactação colo (ingesta)	N	N
O15	10	F	E	Pasto, feno	Compactação colo (ingesta)	N	N
O16	10	F	E	Pasto, feno	Compactação colo (ingesta)	N	N
O17	16	F	S	Pasto, silagem	Compactação colo (sablose)	S	N
O18	6	M	-	-	Compactação colo (ingesta)	S	N
O19	4	F	-	-	Compactação colo (ingesta)	S	N
O20	6	M	S	Pasto, feno, alfafa	Compactação colo (ingesta)	S	N

Legenda: D, identificação; M, macho; F, fêmea; I, intensivo; S, semi-extensivo; E, extensivo; S, sim; N, não.

Apêndice 5. Gráficos de viscoelasticidade plasmática de indivíduos, escolhidos aleatoriamente, com obstrução simples de alças intestinas (GO).

