

## Coagulograma de 35 cadelas com neoplasias mamárias\*

Cristina Rauen Ribas<sup>1+</sup>, Peterson Triches Dornbusch<sup>1</sup>, Marconi Rodrigues de Faria<sup>2</sup>,  
Silvana Maris Cirio<sup>2</sup> e Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk<sup>1</sup>

**ABSTRACT.** Ribas C.R., Dornbusch P.T., de Faria M.R., Cirio S.M. & Wouk A.F.P. de F. [Coagulogram of the 35 females dogs with mammary neoplasias.] Coagulograma de 35 cadelas com neoplasias mamárias. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 37(1):83-87, 2015. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários 1540, Curitiba, PR, 80035-050, Brasil. E-mail: ribas-cr@bol.com.br

The mammary neoplasias are easily noticed by the owners, and are increasingly on the rise due to greater longevity of animals in recent years. So often cater to large number of female dogs in routine clinical medical oncology in small animals. Epidemiologically, the mammary neoplasias affecting mainly older dogs not spayed or neutered after several heats, with no racial predisposition. However, hardly possible to report laboratory findings directly or indirectly related to the neoplastic process. Therefore, the aim of this study was to analyze the coagulation of 36 dogs suffering from mammary cancer, diagnosed clinically and confirmed histopathologically. It was possible to identify changes such as decrease of TTPA (activated partial thromboplastin time), thrombocytosis, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation (DIC). It was concluded that the alterations in coagulation of female dogs with mammary neoplasms were more significant in dogs suffering from mammary tumors in stage V.

**KEYWORDS.** Female dogs, coagulation, mammary neoplasias.

**RESUMO.** As neoplasias mamárias são facilmente notadas pelos proprietários e, estão cada vez mais em ascensão devido à maior longevidade dos animais nos últimos anos. Logo, frequentemente atendem-se grande número de cadelas na rotina clínica médica oncológica de pequenos animais. Epidemiologicamente, as neoplasias mamárias acometem cadelas preferencialmente idosas não castradas ou castradas após vários ciclos, sem qualquer predisposição racial. No entanto, dificilmente relatam-se possíveis alterações laboratoriais relacionadas direta ou indiretamente ao processo neoplásico. Logo, o objetivo deste estudo foi analisar o coagulograma de 36 cadelas portadoras de neoplasias mamárias, diagnosticadas clinicamente e, confirmadas histopatologicamente. Foi possível identificar alterações

como: diminuição de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada), trombocitose, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID). Concluindo-se, que as alterações presentes no coagulograma das cadelas com neoplasias mamárias foram mais significativas em cadelas portadoras de neoplasias mamárias em estágio V.

**PALAVRAS-CHAVE.** Cadelas, coagulograma, neoplasias mamárias.

### INTRODUÇÃO

Alterações clínicas e laboratoriais associadas à pacientes portadores de neoplasias mamárias são pouco descritas, o que dificulta sua correlação com as síndromes paraneoplásicas. Alterações relacionadas a processos tumorais primários e/ou metas-

\* Recebido em 2 de fevereiro de 2013.

Aceito para publicação em 15 de março de 2014.

<sup>1</sup> Médico-veterinário, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Rua dos Funcionários, 1540, Juvevê, Curitiba, PR 80035-050, Brasil. E-mails: petrishes@gmail.com; felipewouk@yahoo.com.br; <sup>+</sup> Autora para correspondência, E-mail: ribas-cr@bol.com.br - bolsista CAPES.

<sup>2</sup> Médico-veterinário, Curso de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), BR 376, Km 14, Costeira, São José dos Pinhais, PR 83010-500, Brasil. E-mails: marconi.farias@pucpr.br; silvana.cirio@gmail.com

táticos, localizadas em diferentes focos anatômicos, e não próximo a eles (Rodigheri et al., 2008). Contudo, sabe-se que pacientes oncológicos podem apresentar alterações tumores-inespecíficas, como a trombocitopenia, (Brodie et al., 1970, Morris & Dobson 2007) que pode ou não representar uma síndrome paraneoplásica.

Cadelas portadoras de processos neoplásicos na grande maioria podem apresentar parâmetros hemostáticos anormais, como aumento dos níveis de fibrinogênio; e, parâmetros trombóticos anormais como trombocitopenia e prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada, preferencialmente nos animais em estágio III e IV (Madewall et al. 1980, Stockhaus et al. 1999). Cadelas em quadro oncológico severo à grave podem apresentar metástases e conseqüentemente, coagulação intravascular disseminada (CID), podendo ativar a coagulação e promover importantes reduções na contagem de plaquetas (Ettinger & Feldman 2004, Bergman 2007), principalmente nas portadoras de carcinoma mamário metastático (Mischke et al. 1998). Em mulheres, portadoras de neoplasias, comumente observam-se disfunções hemostáticas (Rickles et al. 1992, Buller et al. 2007) e trombóticas com coagulação intravascular disseminada em até 62% das acometidas por tumores sólidos (Howard et al. 2005). Enquanto, mulheres portadoras de tumores sólidos em diferentes estágios podem apresentar hipercoagulabilidade (Akay et al. 2009) e, casos não tão incomuns, de trombocitopenia autoimune paraneoplásica (Rodeghiero et al. 2009, Krauth et al. 2012) e trombocitoses assintomáticas (Blay et al. 1993, Pelosof & Sierko & Wojtukiewicz 2004, Gerber 2010).

O objetivo deste estudo foi analisar as alterações do coagulograma de 36 cadelas portadoras de neoplasias mamárias, diagnosticadas clinicamente e, confirmadas histopatologicamente, conforme o estadiamento.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 36 cadelas, de diferentes raças e idades, portadoras de neoplasias mamárias. As cadelas foram avaliadas logo após a chegada, encontrando-se em jejum hídrico e alimentar de 8 a 12 horas, para realização dos exames físico e laboratorial. Avaliaram-se o histórico clínico e oncológico, o tempo de evolução tumoral até a consulta, a frequência respiratória (FR), a frequência cardíaca (FC), o estado de hidratação, a coloração de mucosas, o tempo de preenchimento capilar (TPC), os linfonodos superficiais, a temperatura retal (TR), e o estado de alerta, além dos sistemas cardiovasculares, respiratórios, tegumentares, gastrointestinais, urinários, reprodutivos, neurológicos e ortopédicos.

No sistema respiratório, verificou-se presença de secreção nasal, epistaxe, hemoptise, tosse, espirro, cianose, síncope, dor torácica, aumento ou diminuição de sons broncovesiculares, crepitações, sibilos e estridores pulmonares e outras alterações relevantes, como posição ortopnéica. No sistema tegumentar, averiguaram-se as glândulas mamárias acometidas por processos neoplásicos, quanto à localização e aos aspectos tumorais.

O coagulograma foi realizado, com tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), contagem de plaquetas, tempo de sangramento de mucosa, e dosagem de fibrinogênio, para a avaliação das cadelas com neoplasias mamárias (Dibartola, 2000; Jain, 1993; Tilley, Smith, 2003). Selecionados por serem os principais fatores diagnósticos de distúrbios hemostáticos nos pacientes (Donahue, Otto, 2005).

O exame histopatológico foi realizado em todas as cadelas, como padrão ouro na determinação do tipo de neoplasia (Misdorp et al., 1999). O estadiamento dos animais estudados com neoplasias mamárias segue conforme a Tabela 1 (Lana & Rutteman 2007, De Nardi et al. 2009, Pinto 2009). Os pacientes foram avaliados por exames de imagem, através de radiografia torácica, com três incidências e radiografia de membros em casos de edemaciação ou associação de massas neoplásicas e, ultra-sonografia abdominal exploratória.

O método estatístico compreendeu o teste de análise variâncias ANOVA, com comparação entre os pares de Bonferroni, com significância de  $p < 0,05$ . Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, com protocolo de número, 411.

## RESULTADOS

As alterações encontradas no coagulograma das 36 cadelas estudadas com neoplasias mamárias encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Das cadelas avaliadas com trombocitose, seis delas, apresentavam anemia normocítica normocrômica.

Uma cadela apresentou coagulação intravascular disseminada, correlacionado ao carcinoma anaplásico e ao adenocarcinoma mamário, sinais de petéquias e sangramentos cutâneos anormais, TP e TTPA aumentados e trombocitopenia.

A cadela número três apresentou plaquetas macrocíticas, a cadela número nove apresentou agregação plaquetária discreta, a cadela número dezoto apresentou quantidade adequada de plaqueta, embora com agregado plaquetário, a cadela vigésima segunda apresentou quantidade adequada de plaqueta, a vigésima sexta apresentou plaquetas macrocíticas, a trigésima plaquetas macrocíticas, a trigésima primeira plaquetas macrocíticas raras (coagulação intravascular disseminada) e a trigésima terceira plaquetas macrocíticas.

Tabela 1. Estadiamento das cadelas acometidas por neoplasias mamárias e sua correlação de raça, idade, e peso corporal.

Nome	Raça	Idade	Peso	Estadio
1	poodle	10	6	I
2	poodle	10	6,5	I
3	poodle	14	14,3	II
4	srd	9	29,8	II
5	labrador	8	28,45	II
6	srd	9	10	II
7	rottweiler	12	26,5	II
8	srd	10	17,6	II
9	daschund	5	9,7	II
10	poodle	8	9,5	II
11	srd	10	11	III
12	pastor alemão	11	27	III
13	husky siberiano	14	28	III
14	poodle	9	4,8	IV
15	daschund	9	11,8	IV
16	daschund	11	9,8	IV
17	srd	10	5,7	IV
18	pequês	10	6	IV
19	srd	8	26,7	IV
20	daschund	10	6,3	IV
21	srd	10	6,3	IV
22	srd	9	19	IV
23	srd	7	7,6	IV
24	daschund	7	13,7	IV
25	rottweiler	5	39,4	IV
26	boxer	10,7	30	IV
27	srd	12	10	IV
28	srd	11	12,8	IV
29	daschund	12	13	IV
30	srd	10	20	V
31	pastor alemão	13	20,7	V
32	srd	15	6,7	V
33	srd	16	23	V
Média	-	10,02	15,69	-
DesvPad	-	2,54	9,36	-
Mediana	-	10	12,8	-

Não foram observadas alterações estatísticas significativas entre os grupos de estadiamento I, II, III, IV, V.

## DISCUSSÃO

A avaliação da contagem de plaquetas, parte da hemostasia primária (Jain 1993, Ettinger & Feldman 2004) em cadelas com neoplasias mamárias, neste estudo, demonstrou que a ocorrência de trombocitose é maior do que, a ocorrência de trombocitopenia. Tal que a trombocitopenia é mais citada na literatura em associação com neoplasias mamárias, com incidência de 38,3%, acima do valor encontrado nesta pesquisa (Bergman 2007, Mangieri 2009). Neste estudo, estas alterações estavam associadas ao adenocarcinoma mamário (Garcia-Navarro & Pachaly 1994, Maruyama et al. 2008). A trombocitose ocorre com frequência nas neoplasias mamárias, e é fácil e rapidamente avaliada pelo tempo de sangramento de mucosa, ao contrário do observado neste estudo, em que o tempo de sangramento de

Tabela 2. Valores do Coagulograma encontrados nas cadelas portadoras de neoplasias mamárias.

Nome	Estadio	Tp	Ttpa	Plaqueta	Tsm	Fibrinogênio
1	I	8,2	14,8	456000	0	400
2	I	7,8	10,6	318000	0	200
3	II	7,8	14,4	361900	ÓBITO	200
4	II	7,4	12,9	304000	0	200
5	II	6,7	12,2	266000	1,16	300
6	II	6	15	448000	1,01	800
7	II	6	22,7	246000	0,566	200
8	II	7,9	12,2	235000	0,5224	200
9	II	8,4	10	302000	0	400
10	II	8,1	10,1	472000	0,3012	200
11	III	7,2	6	0	0	0
12	III	7,8	10,7	210000	0,2187	600
13	III	8,2	10,8	320000	1,24	200
14	IV	6,8	14,3	386000	1,2	200
15	IV	0	0	310000	0,5732	400
16	IV	6	19,9	304000	0	600
17	IV	6	10,6	304000	0,103	200
18	IV	6	13,3	300000	0,315	400
19	IV	7,4	10,3	528000	0	600
20	IV	7,3	6	167000	0,3082	200
21	IV	8,2	6,4	437000	0	200
22	IV	6,6	18	NORMAIS	0,3561	200
23	IV	7,6	11,2	0	0	200
24	IV	7,5	10	297000	0,3118	200
25	IV	7,4	10,7	315000	0	400
26	IV	7,2	9,4	405000	0,3007	200
27	IV	6	10,4	500000	0	600
28	IV	7,2	9,3	169000	0	200
29	IV	6,9	9,8	201000	0,4054	200
30	V	6,1	14,9	399000	0	400
31	V	22,8	32	53000	2,3	200
32	V	6,8	10,8	188000	0,3806	200
33	V	6,2	11,8	517000	0,162	400
Média	-	7,4	12,103	298026,47	0,3538	322,8571429
DesvPad	-	3,036	5,279	135780,146	0,504	188,0014304
Mediana	-	7,3	10,8	304000	0,257	200

SRD → Sem Raça Definida.

TP → Tempo de Protrombina.

TTPA → Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

TSM → Tempo de Sangramento de Mucosa.

mucosa não foi confiável para diagnóstico de trombocitopatias, já que os valores encontrados mantiveram-se dentro do normal, referenciado nesta unidade de estudo (Pinto 2009). As cadelas estudadas que apresentavam trombocitose associada à anemia normocítica normocrômica, podem sugerir correlação neoplásica (Tilley & Smith 2003).

Os casos de prolongamento de TP, hemostasia secundária via extrínseca e comum, e TTPA, hemostasia secundária via intrínseca e comum, (Jain 1993, Ettinger & Feldman 2004, Thrall 2006, Riddel et al. 2007) observados neste estudo não atingiram os índices relatados, que são de 69,6% de TTPA prolongado, 45,5% de TP prolongado em cães com tumores malignos (Maruyama et al. 2008).

O tempo de protrombina (TP) refere-se independentemente da interferência plaquetária, apresentando aumentos devido à perda de 65% da ativida-

de dos fatores de coagulação.<sup>31</sup> E, com o aumento deste tempo de coagulação representa alterações qualitativas e/ou quantitativas nos fatores de coagulação da via comum (Jain 1993).

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) também, refere-se independentemente de alterações plaquetárias, apresentando aumentos devido à perda de 65% da atividade dos fatores de coagulação (Smith et al., 2005). E, com o prolongamento deste tempo de coagulação representa deficiências qualitativas e/ou quantitativas nos fatores de coagulação VIII, IX, XI, e XII da via intrínseca (Jain 1993, Kamal et al. 2007).

Os testes de TP e TTPA frequentemente são verificados conjuntamente para que haja maior informação sobre a cascata de coagulação (Thrall 2006), já que ambos podem ser influenciados por alterações quantitativas e/ou qualitativas dos fatores de coagulação da via comum (Jain 1993).

O caso de coagulação intravascular disseminada encontrado no estudo com características clínicas, petéquias e sangramentos cutâneos anormais; e, laboratoriais, trombocitopenia, TP e TTPA aumentados (Jain 1993, Garcia-Navarro & Pachaly 1994, Tilley & Smith 2003), confere com o relatado em correlação ao carcinoma anaplásico e ao adenocarcinoma mamário (Maruyama et al. 2008), indicando coagulopatia de consumo ou doenças tromboembólicas (Stokol 2003).

No entanto, os casos estudados foram referentes à TTPA diminuídos os quais podem sugerir uma tendência em aumentar o estado de coagulabilidade sangüínea, devido à ocorrência de coagulação acelerada, fibrinólise e consumo de anticoagulantes, indicando coagulação intravascular disseminada hiperaguda assintomática, com TP normal e contagem de plaquetas dentro do valor normal (Santos 2005, Lobo & Silva 2007).

Além do TP e do TTPA, os níveis séricos de fibrinogênio podem sugerir distúrbios hemostáticos como fibrinogenemia com alta sensibilidade devido à precipitação protéica, hipofibrinogenemia com baixa sensibilidade e disfibrinogenemia representando alterações qualitativas moleculares, onde as três provavelmente serão ocasionadas pelo aumento do tempo de trombina (TT) (Smith et al. 2005, Licari & Kovacic 2009). O aumento dos níveis séricos de fibrinogênio podem ser sugestivos de hipercoagulabilidade, formação excessiva de coágulos (Smith 2009). Neste estudo, não se observou o aumento de TTPA e fibrinogênio nas cadelas com neoplasias mamárias em estágio V, mas sim em uma cadela em estágio IV, diferente do espera-

do (Andreasen et al. 2012). O aumento dos níveis de fibrinogênio que podem indicar uma reação inflamatória sistêmica mediada por mudanças pró-inflamatórias nas células tumorais ou ao seu redor tumor (Andreasen et al. 2012), neste estudo não tiveram correlação entre as cadelas com aumento dos níveis de fibrinogênio combinados ao aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, para confirmar o processo inflamatório na maioria dos casos. A hipocoagulabilidade não obteve relação com animais com metástase distantes ao foco tumoral, mas sim há metástases regionais, com cadelas em estágio IV e TTPA diminuído, e três seguidas do aumento de fibrinogênio, diferente do referenciado (Andreasen et al. 2012).

## CONCLUSÃO

O estudo verificou a presença de alterações no coagulograma, compatíveis com TTPA diminuído, trombocitose, trombocitopenia, CID, em cadelas acometidas por neoplasias mamárias malignas.

## TEMAS A SEREM ESTUDADOS

Relação das alterações do coagulograma e tipo histológico de neoplasias mamárias. Relação de alterações do coagulograma e prognóstico de neoplasias mamárias. Relação de alterações do coagulograma e ocorrência de síndromes paraneoplásicas relacionadas a neoplasias mamárias.

## REFERÊNCIAS

- Akay O.M., Ustuner Z., Canturk Z., Mutlu F.S. & Gulbas Z. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med. Oncol.*, 26:358-364, 2009.
- Andreasen E.B., Tranholm M., Wiinberg B., Markussen B. & Kristensen A.T. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta Vet. Scand.*, 54:1-8, 2012.
- Bergman P.J. Paraneoplastic syndromes, p.77-89. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds), *Small Anim. Clin. Oncol.*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007.
- Blay J.Y., Favrot M., Rossi J.F. & Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood*, 82:2261-2262, 1993.
- Brodie G.N., Bliss D. & Firkin B.G. Thrombocytopenia and carcinoma. *Br. Med. J.*, 1:540-1, 1970.
- Buller H.R., Van Doornaal F.F., Van Sluis G.L. & Kamphuisen P.W. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J. Thromb. Haemost.*, 5(suppl.1): 246-254, 2007.
- De Nardi A.B., Rodaski S., Rocha N.S. & Fernandes S.C. Neoplasias mamárias, p.372-383. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em cães e gatos*, 1<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Dibartola S.P. Introduction to acid-base disorders, p.189-210. In: Dibartola S.P. (Ed.), *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
- Donahue S.M. & Otto C.M. State-of-the-Art Review. Tromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 15:9-16, 2005.
- Ettinger S.J. & Feldman E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5<sup>a</sup>

- ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2004. p.1632-1649, p.1915-1926, p.1927-1940.
- Garcia-Navarro C.E.K. & Pachaly J.R. Anemia, p.29-35. In: Garcia-Navarro C.E.K. & Pachaly J.R. (Eds), *Manual de Hematologia Veterinária*. Livraria Varela, São Paulo, 1994.
- Howard A., Liebman N. & Weitz I. Disseminated intravascular coagulation, p.1224-1263. In: Ronald H., Benz E., Shattil S., Furie B., Cohen H. & Silberstein L. & McGlave P. (Eds), *Hematology Basic Principles and Practice*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2005.
- Jain N.C. Comparative hematology of common domestic animals, p.20, p.105-132. In: *Essentials of Veterinary Hematology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
- Kamal A.H., Tefferi A. & Pruthi R.K. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clinic Proceedings*, 82:864-873, 2007.
- Krauth M.T. & Klaus Lechner J.P. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 81:75-81, 2012.
- Lana S.E., Rutteman G.R. & Withrow S.J. Tumors of the mammary gland, p.619-636. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, Canada, 2007.
- Licari L.G. & Kovacic J.P. Trombin physiology and pathophysiology. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 19:11-22, 2009.
- Lobo e Silva M.A.M., Teixeira L.B.C., Geraldo Junior C.A., Martin P.R., Duarte R., Ushikoshi W.S. & Doretto J.S. Coagulação intravascular disseminada (CID): Revisão da literatura e relato de dois casos. *Bol. Med. Vet.*, 3:3-16, 2007.
- Madewall B.R., Feldman B.F. & O'neil S. Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease. *Thromb. Haemost.*, 44:35-38, 1980.
- Mangieri J. Síndromes paraneoplásicas, p.238-249. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em Cães e Gatos*, 1<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Maruyama H., Miura T., Sakai M., Koie H., Yamaya Y., Shibuya H., Sato T., Watari T., Takeuchi A., Tokuriki M. & Hasegawa A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J. Vet. Med. Sci.*, 66:573-575, 2004.
- Mischke R., Wohlsein P., Busse L. & Pohlenz J. Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma [in German]. *Schweiz Arch Tiercheikd*, 140:497-505, 1998.
- Misdorp W., Else R.W., Hellmén E. & Lipscomb T.P. 1999. Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat, p.11-58. In: Ibid. (Eds), World Health Organization. International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. Second Series. Vol. 7, WHO, Geneva, Switzerland.
- Morris J. & Dobson J. Glândula mamária, p.185-191. In: Ibid. (Eds), *Oncologia em Pequenos Animais*. 1<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2007.
- Peloso L.C. & Gerber D.E. Paraneoplastic Syndromes: an Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 85:838-854, 2010.
- Pinto R.M.M. de O. *Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009. 90f. <https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/1159>
- Rickles F.R., Levine M. & Edwards R.L. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.*, 11:237-248, 1992.
- Riddel Jr J.P., Aouizerat B.E., Miaskowski C. & Lillicrap D.P. Theories of Blood Coagulation. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.*, 24:123-131, 2007.
- Rodighiero S.M., Daleck C.R., Calazans S.G., Fernandes S.C., De Nardi A.B., Cesar J.R.F. & Castro J.H.T. Neuropatia Paraneoplásica associada ao Mastocitoma Canino. *Ciênt. Rur.*, 38:819-822, 2008.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Marco Ruggeri M. & George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.*, 113:2386-93, 2009.
- Santos A.P. Avaliação da hemostasia e distúrbios da coagulação, p.46-61. In: González F.H.D. & Santos A.P. (Eds), *Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17307/000456119.pdf?sequence=1>
- Sierko E. & Wojtukiewicz M.Z. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 30:95-108, 2004.
- Smith J.W., Day T.K. & Mackin A. Ce: Diagnosing Bleeding Disorders. *Compendium*, 2005, p.828-843.
- Smith S.A. The cell-based model of coagulation. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 19:3-10, 2009.
- Stockhaus C., Kohn B., Rudolph R., Brunnberg L. & Giger U. Correlation of haemostatic abnormalities with tumour stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. *J. Small Anim. Pract.*, 40:326-331, 1999.
- Stokol T. Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet. Clin. Small Anim. Prat.*, 33:1419-1435, 2003.
- Tilley L.P. & Smith Jr F.W.K. Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Tumor de Glândula Mamária em Gatos, p.932-933. In: Ibid. (Eds), *Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina*. 2<sup>a</sup> ed. Manole, São Paulo, 2003.
- Thrall M.A. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 1<sup>a</sup> ed. Roca, São Paulo, 2006. p.1-51, p.170-187, p.376-390.