

FILIPÉ CHAPMAN GARRIDO

**AVALIAÇÃO DA TOMOGRAFIA
COMPUTORIZADA COMO MEIO DE
DIAGNÓSTICO NA DETECÇÃO
DE TROMBOS NO CÃO**

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

FILIPPE CHAPMAN GARRIDO

**AVALIAÇÃO DA TOMOGRAFIA
COMPUTORIZADA COMO MEIO DE
DIAGNÓSTICO NA DETECÇÃO
DE TROMBOS NO CÃO**

Dissertação para obtenção do Grau de
Mestre em Medicina Veterinária no curso de
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
conferido pela Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologia no dia 19 de Abril de
2018 perante o Júri nomeado pelo despacho de
nomeação nº 126/2018 de 28 de Março de 2018
com a seguinte composição:

Presidente: Prof^a Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Prof. Doutor Mário Ginja (UTAD)

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Vogal: Prof. Doutor Manuel Pequito

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2018

And in the end, it's not the years in your life that count.

It's the life in your years.

Abraham Lincoln

Dedicatória

Integralmente aos meus Pais e ao meu Irmão,

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da Sr^a. Directora Professora Doutora Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta Dissertação de Mestrado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Lénio Ribeiro, a quem quero agradecer em particular por todo apoio prestado como Orientador, Professor e Profissional, obrigado pela ética exemplar que me transmitiu durante o estágio e ao longo das aulas, obrigado por todo o conhecimento e rigor profissional que me transmitiu durante o estágio.

A toda equipa do Centro Hospitalar Veterinário do Porto em especial ao Prof. Doutor Lénio Ribeiro, ao Dr. André Pereira, ao Doutor Hugo Gregório e à Dra. Joana Cardoso por toda a disponibilidade e ajuda dada na cedência dos casos clínicos e das imagens das tomografias computadorizadas que se revelaram essenciais para a realização desta dissertação.

Aos meus amigos dos Olivais, os mais antigos, obrigado do fundo do coração pela amizade e força que me deram durante o curso. Não pude muitas vezes estar presente, mas foi como se tivesse estado.

Aos meus queridos amigos da faculdade, levarei comigo as melhores recordações dos nossos jantares, saídas de campo e hospital. Quero agradecer em especial ao Manuel Zambujo, sangue suor e lágrimas em muitos dias deste caminho longo, estivemos juntos desde o dia 1, apoiámo-nos todos os dias. Ao Diogo Sá Campos pela amizade e cumplicidade que temos, que só poderia ser criada por este curso. Ao Rui e Sofia pela amizade e carinho que sabem.

Obrigado Chica Pires pela amizade verdadeira que temos. És um exemplo de pessoa para mim.

A ti Cláudia, por acreditares em mim, por fazeres de mim uma pessoa melhor, foste o melhor que o curso me deu. Se tudo tivesse que ser de novo, contigo de novo seria.

À Meg, a Beagle mais teimosa que o mundo já viu. Dizem que os animais não falam, mas eu conheço de cor e salteado cada expressão tua, cada abanar de causa, cada espreguiçar e cada latido teu. Comigo, sabemos nós que falas! A nossa cumplicidade não tem igual. Que estejamos muitos mais anos lado a lado.

Por fim, aos mais importantes. Os meus Pais e o meu Irmão. Pais, obrigado por me proporcionarem tudo o que eu sempre quis e precisei, obrigado pela oportunidade de poder ser uma pessoa mais instruída, mais capaz e melhor. Ivo, é bom saber que conto contigo sempre que preciso. És um porto de abrigo para mim e és parte de mim. Não há nada que nos separe. Sem vocês nada do que tenho ou do que fiz teria sido possível.

Resumo

A trombose é definida como a formação de um trombo num vaso ou câmara cardíaca, e pode resultar na obstrução parcial ou completa do vaso de origem ou de um desprendimento do trombo e consequentemente um tromboembolismo num local distante. No cão as desordens tromboembólicas estão associadas a doenças comuns em clínica de pequenos animais como coagulação intravascular disseminada, anemia hemolítica imunomediada, doença cardíaca, sepsis, neoplasia, hiperadrenocorticism, nefropatia com perda de proteína, pancreatite aguda necrosante e diabetes mellitus.

O estudo retrospectivo desenvolvido no presente trabalho incluiu uma amostra de 10 canídeos com trombos alojados em vasos arteriais 5 (50%) e em vasos venosos 5 (50%). A veia cava 3 (23%) e a artéria aorta 3 (23%) foram os locais de deposição com maior prevalência, seguidos da veia porta 2 (15%), artéria pulmonar 2 (15%), veia frénica 1 (8%) e veia braquiocefálica 1 (8%). A doença concomitante mais prevalente foi neoplasia ou suspeita de neoplasia (massas sólidas) 7 (70%), seguido de trauma 1 (10%), enteropatia com perda de proteína 1 (10%) e um dos casos não tinha doença concomitante 1 (10%).

A tomografia computadorizada com angiografia provou ser um exame complementar de diagnóstico útil na detecção de trombos. Dada a raridade da prevalência descrita na bibliografia de trombos alojados na artéria aorta e na veia cava, podemos colocar a hipótese que a doença tromboembólica é subdiagnosticada em medicina veterinária.

Palavras-chave: tromboembolismo; trombose; tc; tomografia computadorizada; angiografia

Abstract

Thrombosis is defined as the formation of a thrombus within a blood vessel or a cardiac chamber, it may result in the partial or complete obstruction of the primary vessel or the thrombus dislodging and consequently a thromboembolism occurs in a distant vessel. Canine thrombotic disorders are associated to common diseases seen in small animal practice such as disseminated intravascular coagulation, immune mediated hemolytic anemia, cardiac disease, sepsis, neoplasia, hyperadrenocorticism, protein losing nephropathy, acute necrotizing pancreatitis and diabetes mellitus.

The retrospective study in this work included a sample of 10 canines with lodged thrombus in arterial vessels 5 (50%) and in venous vessels 5 (50%). The vena cava 3 (23%) and the aorta 3 (23%) were the most prevalent locations of lodging, followed by the portal vein 2 (15%), pulmonary artery 2 (15%), phrenicoabdominal vein 1 (8%) and the brachiocephalic vein 1 (8%). The most common concurrent disease was neoplasia or suspected neoplasia (solid masses) 7 (70%), followed by trauma 1 (10%), protein losing enteropathy 1 (10%) and one of the patients had no concurrent disease 1 (10%).

Computerized tomography angiography demonstrated to be a useful complementary diagnostics exam in the detection of thrombus. Given how rare the prevalence described in the bibliography of lodged thrombus in the vena cava and aorta, we can relate the hypothesis that the thromboembolic disease is underdiagnosed in veterinary medicine.

Keywords: thromboembolism; thrombosis; ct scan, computerized tomography; angiography

Índice Geral

1.Introdução	22
1.1.Desordens trombóticas	23
1.1.1.Tromboembolismo arterial sistémico.....	23
1.1.2.Trombose venosa.....	24
1.1.3.Tromboembolismo pulmonar.....	25
1.1.4.Trombose veia porta.....	26
1.1.5.Trombose cerebral	27
1.2.Factores predisponentes para trombose.....	28
1.3.Doenças associadas a desordens trombóticas	31
1.3.1.Coagulação intravascular disseminada.....	31
1.3.2.Anemia hemolítica imunomediada	32
1.3.3.Doença Cardíaca.....	33
1.3.4.Sepsis	33
1.3.5.Neoplasia	34
1.3.6.Hiperadrenocorticism.....	34
1.3.7.Nefropatia com perda de proteína.....	35
1.3.8.Pancreatite aguda necrosante.....	35
1.3.9.Diabetes mellitus	36
1.4.Trombogénese	36
1.4.1.Hemóstase primária	37
1.4.2.Hemóstase secundária.....	37
1.4.3.Fibrinólise	39
1.4.4.Trombócitos	39

1.5.Exames complementares de diagnóstico.....	40
1.5.1.Ecografia	41
1.5.2.Tomografia computadorizada.....	42
1.5.3.Perfil de coagulação	43
1.5.4.Anti trombina	44
1.5.5.Complexo trombina-anti trombina	44
1.5.6.Productos de degradação da fibrina.....	45
1.5.7.D Dímeros	45
1.5.8.Tromboelastografia.....	45
1.6.Objectivos.....	46
2.Materiais e Métodos	47
2.1.Recolha dos dados clínicos.....	47
2.2.Identificação de trombos em tomografia computadorizada.....	47
2.3.Análise das doenças concomitantes	48
2.4.Critérios de inclusão	49
2.5.Critérios de exclusão	49
2.6.Análise estatística	49
3.Resultados	50
3.1.Descrição da amostra	50
3.1.1.Género e estado reproductivo	50
3.1.2.Idade	50
3.1.3.Localização de alojamento dos trombos	51
3.1.4.Doenças concomitantes	52

3.1.5.	Tomografias computadorizadas.....	Erro! Marcador não definido.
4.	Discussão.....	59
5.	Conclusão	64
6.	Limitações do estudo.....	65
7.	Bibliografia	66

Índice de Figuras

Figura 1- Representação esquemática da Tríade de Virchow. (Kumar et al., 2005). ...	29
Figura 2- Representação esquemática das vias de coagulação intrínseca, extrínseca e a via comum (Weiss & Wardrop, 2010).....	38
Figura 3- TC do caso 2, trombo na V. cava (tracejado preto) e trombo na V.frénica (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.
Figura 4- TC do caso 1, trombo da A.pulmonar (seta). ...	Erro! Marcador não definido.
Figura 5- TC do caso 3, trombo na V.braquiocéfálica (tracejado branco).....	Erro! Marcador não definido.
Figura 6- TC do caso 4, trombo na V.porta (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.
Figura 7- TC do caso 7, trombo na A. renal (tracejado branco) e trombo na A. aorta (seta)	Erro! Marcador não definido.
Figura 8- TC do caso 5, trombo na V.cava (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.
Figura 9- TC do caso 6, trombo da V.cava (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.
Figura 10- TC do caso 10, trombo na A.pulmonar (setas)	Erro! Marcador não definido.
Figura 11- TC do caso 8, trombo na A.aorta (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.
Figura 12- TC do caso 9, trombo na A.aorta (tracejado branco).	Erro! Marcador não definido.

Índice de Tabelas

Tabela 1- Critérios da tríade de Virchow e as causas identificadas (Adaptado de Weiss & Wardrop, 2010).	30
Tabela 2- Condições associadas a distúrbios tromboembólicos e possíveis locais de alojamento (Adaptado de Weiss & Wardrop, 2010).	30
Tabela 3- Critérios de identificação de trombos arteriais (Goggs et al., 2014).	48
Tabela 4- Critérios de identificação de trombos venosos (Garg et al., 2000; D'Anjou and Schwarz, 2011).	48

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Locais de alojamento dos trombos quanto à classificação de vasos arteriais ou venosos.	51
Gráfico 2- Comparação dos locais de alojamento exactos quanto à sua localização.	51
Gráfico 3- Comparação dos locais de alojamento com a suspeita da causa de tromboembolismo.	52

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Acrónimos

ADP- Adenosina difosfato

AHIM- Anemia hemolítica imunomediada

APT- Ativador de plasminogénio tecidual

AT- Anti trombina

ATCH- Angiografia com tomografia computadorizada helicoidal

CHV- Centro Hospitalar do Veterinário

CID- Coagulação intravascular disseminada

FNT- Factor de necrose tumoral

FT- Factor tecidual

fvW- Factor de von Willebrand

IAP-1- Inibidor da activação de plasminogénio tipo 1

IL-1- Interleucina 1

IL-6- Interleucina 6

NPP- Nefropatia com perda de proteína

PDF- Productos de degradação da fibrina

PDF- Ressonância magnética

SIRS- Síndrome de resposta inflamatória sistémica

TAT- Trombina-anti trombina

TC- Tomografia computadorizada

TCH- Tomografia computadorizada helicoidal

TE- Tromboembolismo

TEA- Tromboembolismo aórtico

TEG- Tromboelastografia

TEP- Tromboembolismo pulmonar

TP- Tempo de protrombina

TTPa- Tempo de tromboplastina parcial activada

TVP- Trombose da veia porta

UH- Unidades hounsfield

I. DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

1. Locais de estágio curricular

O estágio curricular foi realizado em âmbito da clínica de pequenos animais, tendo sido dividido em dois locais. O primeiro teve lugar no CHV – Centro Hospitalar Veterinário, no Porto, sob a orientação do Professor Doutor Lénio Ribeiro com início a 4 de Julho de 2016 e término a 4 de Setembro de 2016, com uma duração de 8 semanas e uma carga horária total 320 horas. Os horários foram variando diariamente entre horário diurno (9h-17h), nocturno (17h-22h) e horário de urgência (20h-9h). Todos os horários eram acompanhados por rondas diárias que se iniciavam às 9h, 17h e às 20h.

O segundo local do estágio teve lugar no Foster Hospital for Small Animals da Cummings School of Veterinary Medicine da Universidade de Tufts em Grafton, Massachusetts nos Estados Unidos da América, sob a orientação da Professora Doutora Cheryl Blaze. O estágio teve início a 1 de Fevereiro de 2017 e terminou a 3 de Março de 2017, num total de 185 horas e com uma duração de 4 semanas. O estágio foi dividido em 2 turnos, tendo iniciado a primeira e a segunda semanas em anestesia e a terceira e quarta semanas em emergências e cuidados intensivos com horários das 7h às 20h.

2. Actividades desenvolvidas no estágio curricular

No Centro Hospitalar Veterinário, foram realizadas consultas de medicina preventiva nomeadamente vacinação e desparasitação, consultas de primeira visita ao médico veterinário e de outras especialidades, elaboração de listas de problemas e diagnóstico diferenciais, participação no internamento, administração de medicação, preparação dos pacientes para as cirurgias, cuidados dos pacientes no recobro pós-cirúrgico e auxílio em cirurgias, sempre com o acompanhamento de um médico veterinário. Foram realizadas rotações semanais entre consultas, internamento e cirurgias, permitindo ao aluno estar em diversos serviços e executar diferentes procedimentos.

No Foster Hospital for Small Animal no turno de anestesia competia ao aluno escrever um protocolo anestésico para cada paciente que era atribuído no dia anterior de acordo com o procedimento cirúrgico ou médico que este iria ser submetido, realizar o exame físico ao paciente a quem iria atribuir o protocolo, reunir às 7h com a médica veterinária responsável pelo departamento de anestesiologia para discutir as escolhas do protocolo, realizar a anestesia de forma autónoma, acompanhar o paciente até ao recobro pós-cirúrgico, actualizar as fichas do paciente no sistema de gestão hospitalar, participar em palestras e *journal club*. No turno de emergência e cuidados intensivos o competia ao aluno fazer a triagem os pacientes que entravam no hospital de emergência, participar em manobras de reanimação e outros procedimentos de emergência, participar nem palestras e *journal club*.

É de salientar que todos os casos mencionados durante o momento estágio curricular foram os acompanhados e atribuídos ao aluno, de modo que o número de pacientes registados não representa o número total de casos atendidos em cada hospital no período de estágio do aluno.

2.1. Distribuição da casuística por especialidade clínica

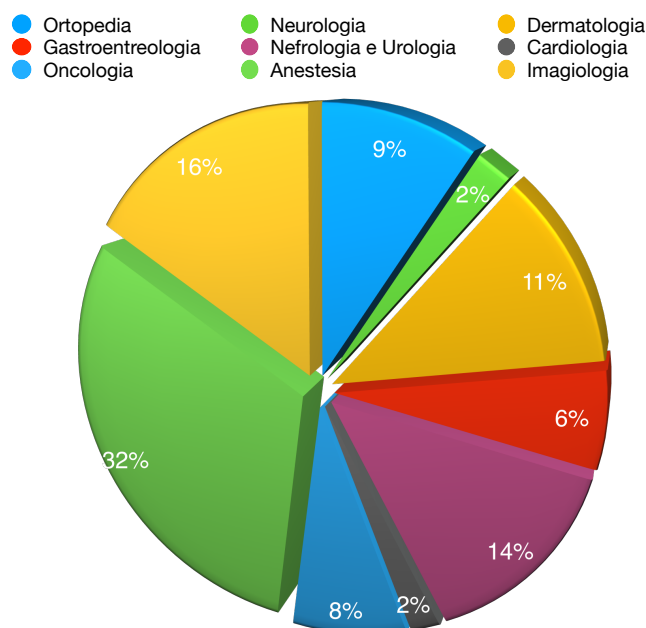


Gráfico 1 – Distribuição da casuística pelas diferentes especialidades médicas no Centro Hospital Veterinário.

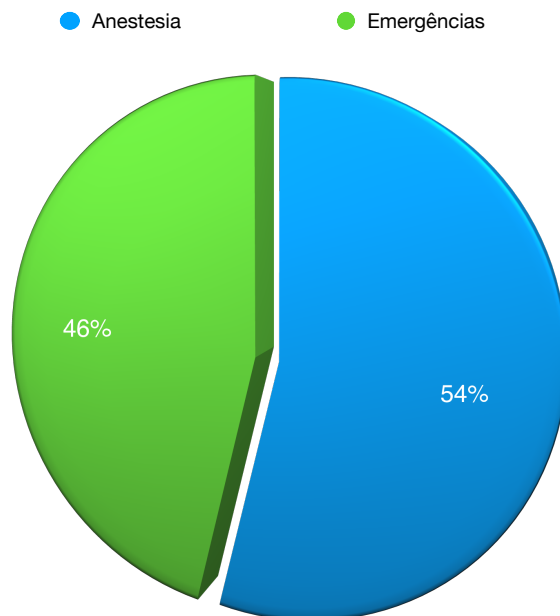


Gráfico 2 - Distribuição da casuística pelas diferentes especialidades médicas no Foster Hospital for Small Animal.

2.2. Distribuição da casuística por procedimentos clínicos

Nos dois momentos de estágio foram concretizados diversos procedimentos médicos, como colheitas de sanguíneas para análises, colocação de cateteres, preparação pré-cirúrgica dos animais com a realização de tricotomia, limpeza da zona cirúrgica, entubação, colocação de elétrodos e administração de fármacos via oral e parenteral e monitorização anestésica. No internamento foram realizados exames físicos diariamente, medição de pressão arterial, mudanças de pensos, alimentação e passeios (no caso dos cães). Para além disso, foram efetuados outros procedimentos clínicos como, algaliação, colocação de tubo naso-esofágico, fluidoterapia subcutânea e endovenosa, transfusão sanguínea e de plasma, drenagem de abscesso e auxílio em cirurgias como osteotomia de nivelamento da meseta tibial (TPLO), ovário-histerectomias (OVH), laparotomia exploratória e outros métodos de imagem de diagnóstico como radiologia, ecografia abdominal e ecocardiografia e tomografia computadorizada (TC).

II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. Introdução

Em Medicina Veterinária a trombose e os distúrbios tromboembólicos são subdiagnosticados. São menos comuns em cães e gatos do que em seres humanos (Couto, 2010), em medicina humana o sangramento, a trombose intravascular e a embolia são manifestações clínicas comuns de numerosas doenças (Handin, 2001). À semelhança da medicina veterinária, na medicina humana o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da trombose é menor do que na insuficiência hemostática, no entanto estão identificados certos grupos de pacientes particularmente propensos a trombose e embolia, como: imobilizados após cirurgia, doentes com insuficiência cardíaca congestiva crônica, arteriosclerose vascular, portadores de neoplasias malignas ou gestantes (Handin, 2001). Estes pacientes apresentam na sua maioria, propensão para distúrbios “hipercoaguláveis” ou “pré-trombóticos” hereditários ou adquiridos (Handin, 2001).

Em medicina veterinária muitas doenças predisõem os cães para a formação de trombos como: doenças cardíacas, neoplasias (incluindo neoplasia pulmonar que causa trombose pulmonar venosa), hiperadrenocorticismismo, coagulação intravascular disseminada (CID), sepsis, anemia hemolítica imunomediada (AHIM), nefropatia com perda de proteína (NPP), nefrite intersticial crônica, dirofilariose, hipotireoidismo, dilatação/volvo gástrico e pancreatite (LaRue and Murtaugh, 1990; Barret, 2010; Ware, 2014). Os distúrbios tromboembólicos descritos na presente dissertação de mestrado são: tromboembolismo arterial sistêmico, trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, trombose da veia porta e trombose cerebral.

1.1. Desordens trombóticas

1.1.1. Tromboembolismo arterial sistémico

O tromboembolismo arterial (TEA) é uma doença rara em cães quando comparada com gatos (Boswood, Lamb and White, 2000; Ware, 2014). A verdadeira prevalência é desconhecida e a doença pode ser subdiagnosticada em cães por causa das diferenças na patogénese e da apresentação clínica (Ware, 2014).

A localização mais descrita onde o TEA ocorre é na artéria aorta distal, a oclusão parcial ou total é frequentemente o local de deposição do trombo primário (Hackner and Schaer, 2010; Ware, 2014). A síndrome de trombose aorticoílica foi identificada primariamente nas raças *Cavalier King Charles Spaniels*, *Greyhounds* e em outras raças de cães de cobrar caça (Gonçalves *et al.*, 2008; Lake-Bakaar, Johnson and Griffiths, 2012).

O desenvolvimento de sinais clínicos é vago e geralmente crónico. Doença cardíaca concomitante é reconhecida apenas numa minoria dos cães com TEA e na maioria destes indivíduos a relação da doença cardíaca com o tromboembolismo (TE) não é totalmente conhecida (Ware, 2014). O TEA caudal é raro em cães, pode ser visto uma ocorrência aguda de moto neurónio inferior com claudicação ou parálise dos membros posteriores com pulsos femorais fracos ou ausentes. Os membros posteriores a nível proximal como distal estão frios, as almofadas plantares e o tegumento estão pálidos e cianóticos. Não ocorre hemorragia se uma unha for cortada na local de irrigação, os músculos afectados estão edemaciados e hiperalgésicos. A parálise de moto neurónio inferior com total parésia dos membros posteriores é comum apesar de ocasionalmente o reflexo patelar se manter presente. Em poucas horas a extensão rígida dos membros posteriores pode ocorrer como resultado da contractura do músculo isquémico (Taylor, 2014).

O TEA ocorre em cães com distúrbios procoagulantes em especial NPP, no entanto, em cerca de metade dos casos reportados não existiam anomalias predisponentes (Ware, 2014).

A doença cardíaca mais comum associada ao TEA em cães é a endocardite infecciosa. Outras doenças associadas ao TEA incluem o ducto arterioso persistente, cardiomiopatia dilatada, enfartamento do miocárdio, arterite, fibrose da camada íntima da artéria aorta, arteriosclerose, inflamação granulomatosa e erosiva do átrio esquerdo e

presença de outros trombos no lado esquerdo do coração (Thomas, Winkle and Liu, 1994; Hackner and Schaer, 2010; Ware, 2014). O TE na artéria coronária causa isquémia e enfartamento do miocárdio. Foi também descrito que cães com TE na artéria coronária teve origem em doença renal severa, AHIM, administração exógena de corticosteroides ou hiperadrenocorticismo e pancreatite aguda necrosante. Estas causas podem ter lesões derivadas de TE noutras localizações (Ware, 2014).

1.1.2. Trombose venosa

A presença de trombos em veias de grande calibre é clinicamente mais evidente do que a presença de trombos em vasos de pequeno calibre (Ware, 2014). A trombose da veia cava caudal está associada em cães a anemia hemolítica imunomediada e/ou a trombocitopenia imunomediada, sepsis, neoplasia, NPP, doença micótica, doença cardíaca e terapia com glucocorticoides, em especial nos doentes com doenças inflamatórias sistêmicas (Dunn, 2010). A maioria dos casos possui mais do que um factor predisponente, um cateter jugular permanente aumenta o risco de trombose da veia cava caudal provavelmente devido ao dano vascular endotelial ou pela disrupção do fluxo laminar servindo como um local de nidificação de um trombo formado (Ware, 2014).

Na presença de um defeito septal do átrio ou em *shunts* da direita para a esquerda no septo ventricular, fragmentos originados de trombose venosa podem passar o defeito septal e causar uma embolização artéria de origem venosa. As doenças tromboembólicas são uma complicação rara de uma fistulação arteriovenosa mas podem relacionar-se com estase venosa de uma hipertensão venosa distal (Ware, 2014). A trombose sistémica venosa produz sinais clínicos relacionados com o aumento da pressão venosa a jusante da obstrução. A trombose da veia cava cranial pode levar à síndrome da cava cranial, esta síndrome é caracterizada pela presença de edema subcutâneo bilateral e simétrico da cabeça, pescoço e membros anteriores. Outra causa para a existência desta síndrome é a compressão da veia cava cranial por uma neoplasia. A presença de efusão pleural é comum, caracteristicamente formada por quilo devido à interrupção do fluxo linfático do ducto torácico para a veia cava cranial. Em alguns casos a trombose é palpável devido à sua extensão até à veia jugular (Ware, 2014).

1.1.3. Tromboembolismo pulmonar

Tromboembolismo pulmonar (TEP) é a obstrução de um vaso pulmonar ou vasos por um trombo. O termo tromboembolismo envolve tanto trombos locais (trombose pulmonar primária) mas também a translocação de um trombo formado noutra localização no sistema vascular (embolia pulmonar) (Goggs *et al.*, 2009). O extenso sistema vascular de baixa pressão dos pulmões é um local comum de embolização (Hawkins, 2010), os êmbolos podem ser constituídos por tecidos, agregados celulares, pelo, corpos estranhos, gordura, bactérias, metástases neoplásicas, parasitas como o *Dirofilaria spp.* e *Angiostrongylus spp.*, ou coágulos sanguíneos (Goggs *et al.*, 2009; Johnson, 2009).

É provável que o TEP resulte mais comumente da formação de material coagulado, proveniente do lado direito do coração ou de uma localização distante no sistema venoso que se liberta e se aloja na vasculatura pulmonar. É difícil diferenciar um processo de trombose pulmonar de tromboembolismo pulmonar, particularmente quando não são identificados processos trombóticos ou embólicos no lado direito do coração ou no sistema venoso (Goggs *et al.*, 2009). Trombose *in-situ* pode também ocorrer em associação com hipertensão pulmonar, dirofilariose e outros distúrbios da vasculatura pulmonar (Johnson, 2009). Alguns autores consideram que a trombose pulmonar é menos comum em pequenos animais do que o tromboembolismo pulmonar, apesar de existirem muito poucos casos de trombose venosa reportados (Goggs *et al.*, 2009).

A verdadeira incidência de TEP em cães e gatos é desconhecida, contudo, é provavelmente subdiagnosticada e pode ainda ser mais comum do que a literatura sugere (Goggs *et al.*, 2009). O reconhecimento clínico do TEP *antemortem* é baixo devido ao facto de os achados no exame físico e os sinais clínicos mimetizarem os mesmos sinais que existem numa grande variedade de condições cardiopulmonares (Johnson, 2009). Num estudo retrospectivo realizado numa instituição de referência foram admitidos 29 cães com embolia pulmonar confirmada, havia suspeita *antemortem* de TEP em 11 dos 17 (65%) pacientes com sinais clínicos compatíveis, mas a suspeita de TEP só existiu em 11 dos 29 (38%) cães admitidos onde o TEP foi subsequentemente diagnosticado em necrópsia (Johnson, Lappin and Baker, 1999). A prevalência de TEP sugerida em cães de 0.9% é provavelmente subestimada tendo em conta que nos modelos experimentais de trombos caninos, a lise ocorre em 3 horas após a morte (Moser *et al.*, 1973). Em canídeos a lise dos trombos é bastante mais rápida que nos humanos devido a uma maior actividade do

ativador de plasminogénio tecidual (APT), da lise plaquetária e maior secreção de ativador de plasminogénio pelo endotélio pulmonar (Lang *et al.*, 1993).

Como tem sido demonstrado em estudos de medicina humana e veterinária, muitos dos casos possuem distúrbios concomitantes que complicam a doença primária e potencialmente podem aumentar o risco de TE. Como o TEP é associado a sinais clínicos inespecíficos como taquipneia ou dispneia, o conhecimento de factores predisponentes é importante para estabelecer um diagnóstico e instituir o tratamento (Johnson, 2009).

As doenças associadas a um risco acrescido de TEP em cães são: anemia hemolítica imunomediada, sepsis, neoplasia, amiloidose, hiperadrenocorticism e cardiomiopatia dilatada (Johnson, 2009). Considerando a forma como estas doenças predis põem os pacientes para TEP, todas estas desordens podem ser categorizadas de acordo com o impacto que têm na tríade de Virchow (Virchow, 1978; Dalen, 2002), no entanto *in vivo* é pouco provável que uma alteração de um componente singularmente possa ser suficiente para provocar trombose (Goggs *et al.*, 2009).

O TEP pode induzir várias sequelas fisiopatológicas resultantes de alterações hemodinâmicas devido ao aumento da resistência vascular pulmonar como: irregularidades a nível das trocas gasosas, controlo de ventilação alterado e distúrbios na mecânica pulmonar, levando a hipoxemia, hiperventilação e dispneia (Goggs *et al.*, 2009; Johnson, 2009). A hipoxemia observada em pacientes com TEP é secundária a múltiplas desordens resultantes do desajuste entre a ventilação e a perfusão (V/Q), nos pulmões afectados ocorrem ocasionalmente complicações como *shunts* fisiológicos e a capacidade de difusão reduzida são factores que contribuem também para uma baixa concentração de oxigénio a nível arterial levando ao edema alveolar (Levy and Simmons, 1975; Dantzker *et al.*, 1978)..

1.1.4. Trombose veia porta

A trombose da veia porta refere-se à obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo causado pela presença de um trombo no sistema da veia porta ou extra-hepático (Respass *et al.*, 2012). Factores contributivos para o desenvolvimento de TVP em humanos incluem desordens inflamatórias como pancreatite, colecistite, neoplasias abdominais, hepatite crónica ou cirrose, lesão vascular por trauma cirúrgico ou hipertensão portal, distúrbios protrombóticos adquiridos ou hereditários, doença mieloproliferativa e síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) (DeLeve *et al.*, 2009; Ponziani *et al.*, 2010).

A presença de trombos na veia cava cranial, na veia esplênica e na circulação pulmonar é bem conhecida em cães mas é pouco estudada nos cães com TVP (Palmer, King and Van Winkle, 1998; Carr, Panciera and Kidd, 2002; Laurenson *et al.*, 2010). Relativamente à TVP em cães, o conhecimento é limitado a um estudo de necrópsia em 11 canídeos com TVP, e a outro estudo com uma amostra de 14 de canídeos com trombose da veia esplênica concomitantemente com TVP e outros casos isolados (Hoskins, Ochoa and Hawkins, 1965; Van Winkle and Bruce, 1993; Laurenson *et al.*, 2010). Estes estudos identificaram vários distúrbios concomitantes protrombóticos incluindo pancreatite, doenças autoimunes, AHIM, neoplasias, SIRS, CID, administração de glucocorticoides, NPP e vasculite (Van Winkle and Bruce, 1993; Hylands, 2007; Laurenson *et al.*, 2010; Ware, 2014).

1.1.5. Trombose cerebral

O termo doença cerebrovascular é definido por qualquer distúrbio que cause um processo patológico levando à diminuição de suprimento sanguíneo ao cérebro (Garosi, 2010). Devido à baixa incidência, os acidentes vasculares em medicina veterinária são pouco comuns quando comparados com medicina humana, mas com os avanços da tecnologia imagiológica assiste-se a um aumento dos casos em medicina veterinária (Taylor, 2014). Os acidentes vasculares, também conhecidos por trombozes, ocorrem por enfartamento ou hemorragia. O enfartamento é devido a uma isquemia focal que causou oclusão de um vaso sanguíneo intracraniano por um trombo ou por um êmbolo. A ocorrência por hemorragia é resultado do sangramento para o parênquima cerebral (Schatzberg, 2010; Taylor, 2014). O enfartamento pode ocorrer por trombose ou por TE levando à interrupção do suprimento arterial ou devido à trombose da drenagem venosa. A trombose ocorre tipicamente quando células ou trombos entram em circulação provenientes de um foco séptico como endocardite (Cachin and Vandeveld, 1990; Cook *et al.*, 2005; Schatzberg, 2010), neoplasia primária ou metástase (Joseph *et al.*, 1965), vasculite, dirofilariose (Patton and Garner, 1970; Kotani *et al.*, 1975), êmbolo fibrocartilaginoso (Axlund *et al.*, 2004) ou TEA (Garosi *et al.*, 2005; McConnell, Garosi and Platt, 2005), estes podem ter formação num vaso previamente comprometido por arteriosclerose (Taylor, 2014).

1.2. Factores predisponentes para trombose

A hemóstase é fisiologicamente mantida por um equilíbrio delicado entre os coagulantes e os anticoagulantes endógenos. Conceptualmente, é a preservação do fluxo sanguíneo na vasculatura sistémica, com acções de coagulação localizada nos sítios onde haja dano vascular. Alterações neste equilíbrio podem levar a extremos, desde sangramento excessivo até à formação de trombos difusa (hipercoagulabilidade) (Dunn, 2010).

O conceito da tríade de Virchow compreende: dano endotelial, alterações de fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade. Este conceito refere-se à actuação dos factores singularmente ou em conjunto para promover a formação de trombos nos vários estadios das doenças.

As alterações no endotélio são o factor mais importante na trombose, as causas do dano são variadas na origem e no dano, e incluem trauma, cateterização permanente, vasculite causada por infecções ou reacções imunitárias, distúrbios metabólicos, neoplasia e toxinas. Adicionalmente, a perda de propriedades anticoagulantes do endotélio normal combinada com a libertação local de procoagulantes pode resultar na formação de fibrina (Mosier, 2007; Dunn, 2010).

Uma alteração do fluxo sanguíneo aumenta o risco de trombose, a redução de fluxo sanguíneo pode ocorrer sistemicamente em casos de insuficiência cardíaca ou numa região localizada de congestão causada por uma obstrução ou dilatação vascular. A redução do fluxo sanguíneo tem maior importância nas veias devido ao favorecimento da acumulação de factores de coagulação activos e o contacto das plaquetas com o endotélio. Um fluxo sanguíneo turbulento aumenta o risco de potencial para trombose devido à disrupção do fluxo laminar fisiológico que, normalmente, possui uma fina camada de plasma que separa o endotélio dos elementos celulares, em particular das plaquetas, que com o fluxo turbulento interagem com o endotélio e com os factores de coagulação. A turbulência pode também danificar a parede endotelial, criando assim, estímulo para a adesão plaquetária e coagulação. A turbulência em associação com o risco de trombose é usualmente maior em áreas de ramificação vascular, onde existe estreitamento do lúmen do vaso ou em sítios com presença de válvulas venosas ou linfáticas (Mosier, 2007; Dunn, 2010).

A coagulação aumentada (hipercoagulabilidade) é outro factor que predispõe os pacientes para trombose. A hipercoagulabilidade é normalmente reflectida pelo aumento ou diminuição na concentração de proteínas hemostáticas activadas, — como factores de coagulação ou inibidores de coagulação e inibidores fibrinolíticos — causadas pelo aumento da activação ou pela diminuição da degradação destas proteínas. A actividade das proteínas de coagulação e fibrinolíticas podem aumentar em certas condições como: inflamação, stress, cirurgia, neoplasia, gestação e doença renal, em específico na síndrome nefrótica (Mosier, 2007).

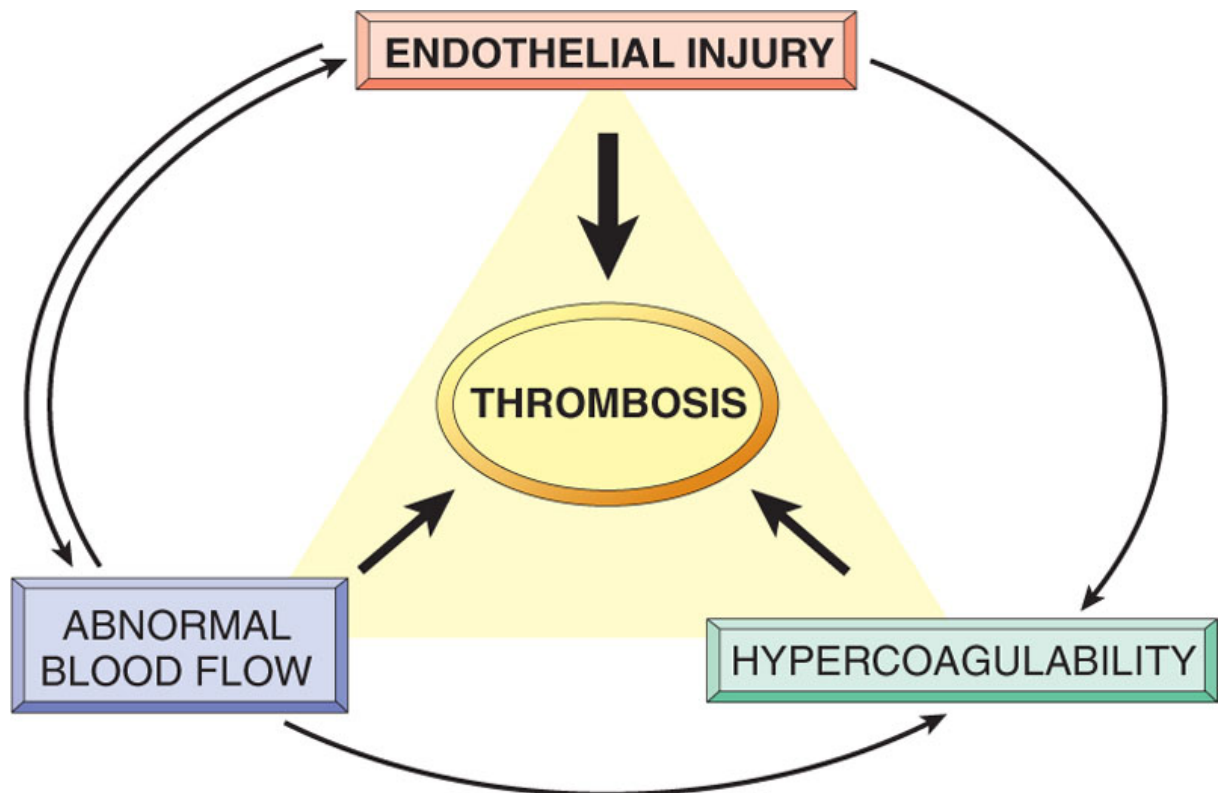


Figura 1- Representação esquemática da Tríade de Virchow. (Kumar et al., 2005).

A arteriosclerose é incomum em cães, mas tem sido associada a doenças tromboembólicas nesta espécie assim como em humanos. A disrupção endotelial em áreas com placa aterosclerótica, hipercolesterolémia, o aumento do inibidor de activação de plasminogénio 1 (IAP-1) e possivelmente outros mecanismos podem estar envolvidos na formação de trombos. As artérias aorta e a coronária e outras artérias de calibre médio a grande são afectadas. Enfartes do miocárdio e cerebrais ocorrem em alguns casos, e existe uma maior taxa de fibrose intersticial do miocárdio nos cães afectados (Ware, 2014). A arteriosclerose está associada a cães com hipotireoidismo, hiperlipidémia idiopática, diabetes

mellitus e hiperadrenocorticism (Schatzberg, 2010; Taylor, 2014). A doença mais comumente reportada num estudo foi a doença renal crônica e hiperadrenocorticism (Garosi *et al.*, 2005).

Tabela 1- Critérios da tríade de Virchow e as causas identificadas (Adaptado de Weiss & Wardrop, 2010).

Critérios da Tríade de Virchow	Causas
Dano Vascular	Trauma
	Cateterização
	Inflamação
	Invasão tumoral
	Trauma parasitário
Estase ou fluxo turbulento	Deposição de placa, arteriosclerose, amiloidose
	Hipoperfusão, hipovolémia, insuficiência cardíaca
	Compressão de vasos sanguíneos
	Imobilização
	Hiperviscosidade, desidratação, policitemia, leucemia, hiperglobulinemia, hiperfibrinogénemia
Hipercoagulabilidade	Diminuição da deformação dos eritrócitos, esferócitos
	Hiperagregação plaquetária, activação aumentada, diminuição da modulação negativa
	Activação de coagulação excessiva
	Diminuição da actividade anticoagulante natural, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C activada

Tabela 2- Condições associadas a distúrbios tromboembólicos e possíveis locais de alojamento (Adaptado de Weiss & Wardrop, 2010).

Condição	LOCAIS DE TROMBOEMBOLISMO										
	Pulmonar	Portal	Veia hepática	Veia Cava	Esplénico	Renal	Mesentérico	Aórtico / Iliaco	Miocárdio	Cerebrovascular	Dérmico profundo
NPP	X	X	X	X	X	x	x	x	x	x	
Neoplasia	X	X		X	X			x	x	x	
AHIM	X	X	X	X	X	x			x		
Pancreatite necrosante	X	X			X			x	x		
Hiperadrenocorticism	X				X			x			
Terapia corticoesteróide	X	X		X	X			x		?	
Endocardite infecciosa	X		X		X	x		x	x	x	x
Dirofilariose	X				X			x		x	x
Doenças cardíacas diversas	X			X	X			x			
Arteriosclerose								x		x	
Sepsis	X	X	X	X	X				x	x	
Diabetes mellitus	X							x			
Enteropatia c/ perda de proteína								x			
Trauma									x	x	
Procedimentos cirúrgicos	X										
Enterite parvovírica					X						
<i>Spirocerca lupi</i>					X			x			

1.3. Doenças associadas a desordens trombóticas

1.3.1. Coagulação intravascular disseminada

A CID, também conhecida como coagulopatia de consumo ou síndrome de desfibrinação, é uma síndrome complexa na qual a coagulação intravascular excessiva leva à formação de micro trombos em órgãos múltiplos causando a falência destes e sangramento paradoxal (Couto, 2014). É considerada uma doença secundária, para que tenha início carece da existência de um incidente prévio, predispondo para trombose. Pode ser definida como uma activação patológica de factores de coagulação levando à formação disseminada de microtrombos, estes consomem os factores de coagulação bem como plaquetas, resultando na sua depleção. Este consumo excessivo de factores de coagulação leva a hemorragia em locais de punção venosa ou nos tractos digestivo, respiratório, urinário e reproductivo. Os microtrombos levam à perfusão deficiente dos tecidos e órgãos o que leva a falhas de órgãos múltiplos (Dunn, 2010; Couto, 2014).

Existem vários mecanismos que podem levar à activação da coagulação intravascular, e consequentemente ao desenvolvimento de CID, como dano endotelial, activação plaquetária e a libertação de procoagulantes teciduais. As plaquetas podem ser activadas por estímulos como infecções virais e sepsis. Os procoagulantes teciduais como o factor tecidual (FT) são libertados em vários distúrbios clínicos em resposta à presença de citocinas pro-inflamatórias como a interleucina-1, factor de necrose tumoral (FNT) e a endotoxinas (Dunn, 2010). O FT é também ubiqüitário em quase todas as membranas celulares, com excepção em células endoteliais inactivas ou em repouso, assim, quando existe exposição da sua membrana ao sangue circulante a via extrínseca é activada, o FT liga-se ao factor VIIa, um potente estímulo para a formação de trombina. Os excessivos níveis de trombina em circulação clivam o fibrinogénio, levando à libertação de múltiplos trombos de fibrina e consequentemente trombose micro e macrovascular.

A CID é uma coagulopatia mista ao longo da sua evolução, o paciente pode ter fases em que sofre de hipocoagulabilidade e noutras de hipercoagulabilidade. Os inibidores de coagulação são também consumidos no processo, a sua diminuição não chega para impedir a neoformação de trombos (Dunn, 2010; Couto, 2014).

Simultaneamente ocorre trombocitopenia devido ao uso das plaquetas e do seu sequestro nos coágulos, os factores de coagulação são também consumidos no desenvolvimento de múltiplos coágulos o que contribui para a hemorragia que existe na CID

(Bateman *et al.*, 1999; Dufort and Matros, 2005; Rudloff and Kirby, 2009). O excesso de trombina em circulação resulta na conversão do plasminogénio em plasmina levando à fibrinólise, resultando num excesso de productos de degradação da fibrina (PDF) que possuem propriedades anticoagulantes, contribuindo possivelmente para a hemorragia. O estado hipercoagulável ocorre no início do processo de CID e os tempos de coagulação aumentados acompanhados de hemorragia ocorrem na fase mais evoluída do processo. A plasmina presente em excesso activa também o complemento e os sistemas de quinina, levando a sinais clínicos como choque, hipotensão e aumento da permeabilidade vascular. (Bateman *et al.*, 1999; Dufort & Matros, 2005; Rudloff & Kirby, 2009; Couto, 2014).

1.3.2. Anemia hemolítica imunomediada

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma das causas mais comuns de anemia em pequenos animais e é também uma das doenças imunomediadas mais prevalentes (Mackin, 2000; Thrall, 2012). O prognóstico da AHIM é favorável, mas pode ser fatal quando mal diagnosticada e a terapia instituída é desadequada (Mackin, 2000).

A AHIM acontece quando os eritrócitos (ou precursores eritroides da medula óssea) são destruídos pela via do mecanismo de hipersensibilidade tipo II seguido da ligação de uma imunoglobulina à parede da membrana celular (Day, 2010). A ligação de um anticorpo pode activar a via clássica do sistema complemento, resultando na deposição de componentes de complemento na superfície do eritrócito. Se a activação do complemento prossegue através da via terminal para a formação de canais transmembranares (complexos de ataque membranar) os eritrócitos podem ser destruídos por lise osmótica na circulação sanguínea (hemólise intravascular) (Day, 2010). Alternativamente, a superfície das imunoglobulinas pode interagir com receptores Fc e receptores complemento expressos por células fagocíticas, resultando em dano, ou remoção, de eritrócitos com deposição de componentes em locais extravasculares como o baço ou o fígado (hemólise extravascular) (Day, 2010).

A evidência laboratorial sobre hipercoagulabilidade está bem documentada nos casos de AHIM. As anomalias mais comuns incluem hiperfibrinogenemia, aumento da concentração de D-dímeros no plasma e diminuição de anti trombina (AT) (Scott-Moncrieff *et al.*, 2001). Apesar de se pensar que os mediadores inflamatórios presentes provavelmente activam a coagulação (Levi and van der Poll, 2005), a patogénese da AHIM associada ao TE não é totalmente conhecida. Existem hipóteses propostas para o

mecanismo, incluindo a hiper-reatividade das plaquetas mediadas pela hemólise e presença de anticorpos antifosfolípido (Scott-Moncrieff *et al.*, 2001; Weiss and Brazzell, 2006).

Os eventos tromboembólicos são complicações comuns em cães com AHIM, estes devem ser testados para determinadas anormalidades clínico patológicas como: trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, leucocitose, e hipoalbuminemia devido à forte relação com eventos tromboembólicos (Scott-Moncrieff, 2014). A complicação e causa de morte mais comum na AHIM canina é a suspeita ou a confirmação de doença tromboembólica, incluindo o tromboembolismo pulmonar e a coagulação intravascular disseminada (Scott-Moncrieff *et al.*, 2001; Mason *et al.*, 2003; Mitchell and Kruth, 2010).

1.3.3. Doença Cardíaca

A endocardite infecciosa e a dirofilariose são os distúrbios cardíacos mais comumente associados ao TEP em cães (LaRue and Murtaugh, 1990; Johnson, Lappin and Baker, 1999; Sykes *et al.*, 2006). Estes distúrbios provocam disrupção do endotélio e alteram o fluxo sanguíneo à sua passagem, promovendo assim a formação de trombos, a produção e agregação plaquetária exagerada em resposta, foram evidenciadas em cães com dirofilariose (Boudreaux, Dillon and Spano, 1989). Apesar do TE ser raramente reportado em cães com insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção valvular, índices de hipercoagulabilidade medidos no plasma foram descritos em cães com doença cardíaca (Tarnow *et al.*, 2007).

1.3.4. Sepsis

A sepsis é definida como uma bacteriemia com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que possui potencial para despoletar trombose microvascular e CID, no entanto, a formação de trombos de grande dimensão venosos e TEA foram também reportados em animais com síndromes inflamatórias (Van Winkle and Bruce, 1993; Thomas, Winkle and Liu, 1994; Schermerhorn, Pembleton-Corbett and Kornreich, 2004; Dallap Schaer *et al.*, 2009). A patogénese da trombose nestes distúrbios é complexa, mediada por citocinas, proteína hemostáticas, leucócitos e células endoteliais (Levi and van der Poll, 2005).

A libertação sistémica de FNT, interleucinas, factor de activação plaquetário e óxido nítrico causam dano e activação das células endoteliais, estas células podem ser afectadas por tumefacção citoplasmática e fragmentação, vacuolização nuclear, alteração morfológica e formação de edema subendotelial, levando à separação da célula da membrana basal (Purvis and Kirby, 1994; Hack and Zeerleder, 2001; Vallet and Wiel, 2001). A sepsis e outros indutores de SIRS têm desta forma o potencial de provocar extensas lesões endoteliais (Good and Manning, 2003).

1.3.5. Neoplasia

Em pacientes oncológicos na medicina humana e na medicina veterinária a trombose é frequentemente responsável pela morbilidade e mortalidade. A incidência de trombose é alta quando associada a alguns tipos de tumores, como leucemias agudas e tumores sólidos (LaRue and Murtaugh, 1990; Lamb *et al.*, 1996; Caine *et al.*, 2002; Gonçalves *et al.*, 2008). Múltiplos mecanismos promovem TE, incluindo a libertação de substâncias procoagulantes e citocinas inflamatórias por células malignas e a interacção directa com células tumorais, células endoteliais, plaquetas e monócitos (Donati and Falanga, 2001; Caine *et al.*, 2002).

Os tecidos tumorais humanos e animais demonstraram na sua constituição a expressão de FT e procoagulante neoplásico. A resistência adquirida à proteína C activa e a deficiência de anticoagulantes exacerbam os estados protrombóticos em alguns distúrbios neoplásicos. Factores não específicos e contributivos incluem invasão por células tumorais, imobilização, cateterização venosa, terapia corticosteroide, cirurgia e quimioterapia (Donati and Falanga, 2001).

1.3.6. Hiperadrenocorticism

O hiperadrenocorticism e a terapia com corticosteroides são considerados factores de risco para TE em cães (Burns *et al.*, 1981; LaRue and Murtaugh, 1990; Van Winkle and Bruce, 1993; Thomas, Winkle and Liu, 1994). Apesar da hipertensão sistémica possuir correlação com o risco de TE em humanos com doença de Cushing, a patogénese de TE em animais com hiperadrenocorticism permanece indefinida e não foi ainda estabelecida uma relação entre o TE e a dose ou duração da terapia corticosteroide (Hackner and Schaer, 2010). Definir a patogénese é difícil porque a doença de Cushing ou a terapia com esteroides são comuns em pacientes que potencialmente possuam outras condições

protrombóticas, como nefropatia com perda de proteína (NPP), pancreatite, *diabetes mellitus*, neoplasia e AHIM. Mecanismos postulados de hipercoagulabilidade mediados por esteroides incluem hipercolesterolémia, hipofibrinólise (devido ao aumento de IAP-1 e antiplasmina α -2), hiperfibrinogenemia e aumento dos factores de coagulação (Kobayashi and Takeda, 1977; Feldman, Rasedee and Feldman, 1986).

1.3.7. Nefropatia com perda de proteína

O síndrome nefrótico é um reconhecido estado de hipercoagulabilidade no qual está descrito uma prevalência de 40% de trombose sistémica em humanos (Singhal and Brimble, 2006). Marcadores moleculares de activação da trombina e agregação plaquetária aumentam mesmo com a mais modesta perda de proteína na urina. A hipoalbuminemia — concentração de albumina sérica inferior a 2.0 g/dL — é um indicador precoce de risco de TE (Mikhailidis and Ganotakis, 1996). A NPP está comumente associada a TE venoso e arterial em cães (Hargis *et al.*, 1981; Van Winkle and Bruce, 1993; Cook and Cowgill, 1996; Palmer, King and Van Winkle, 1998; Johnson, Lappin and Baker, 1999; Gonçalves *et al.*, 2008). Num estudo foi descrita a presença de TE em 26% dos cães com NPP que morreram ou foram eutanasiados (Cook and Cowgill, 1996). Contudo os riscos relativos à TE não foram ainda definidos para distúrbios específicos do foro renal.

A perda de AT na urina tem um papel significativo na mediação da hipercoagulabilidade da NPP (Kauffmann *et al.*, 1978). Acredita-se que concomitância de hiperfibrinogenemia, hipercolestolemia, factor VIII elevador e hipofibrinólise — devido ao IAP-1 — possam contribuir para o risco de TE. A hipoalbuminemia está associada ao aumento da agregação plaquetária em cães e pessoas (Kauffmann *et al.*, 1978; Singhal and Brimble, 2006). A depleção do volume sanguíneo, estase venosa e activação de complexos imunes podem também promover TE secundária a NPP (Hackner and Schaer, 2010).

1.3.8. Pancreatite aguda necrosante

Estudo experimentais de pancreatite em animais demonstraram agregação plaquetária, hiperfibrinogenemia, aumento da actividade de IAP-1 e diminuição da actividade de activador de plasminogénio tecidual (Feldman *et al.*, 1981). Os mecanismos patogénicos da hipercoagulabilidade incluem a libertação de FT e citocinas inflamatórias provenientes do tecido pancreático lesado (Moberg *et al.*, no date; Kerekes *et al.*, 2001). A pancreatite também induz a fosfolipase A2 levando ao aumento do factor de activação plaquetário e à

produção de citocinas como IL-1, 1L-6 e FNT. A reactividade plaquetária poderá ser ainda mais estimulada devido à presença de ácidos gordos livres no plasma e à hipoalbuminemia que inibem a síntese de prostaciclina 2 e promove a libertação de tromboxano A2, respectivamente (Hackner and Schaer, 2010).

1.3.9. Diabetes mellitus

O TE é uma complicação incomum em cães com diabetes mellitus, e a maioria dos casos possuem distúrbios concomitantes que podem exacerbar ou induzir tendências para TE (Hargis *et al.*, 1981; Thomas, Winkle and Liu, 1994; Palmer, King and Van Winkle, 1998). À semelhança da AHIM, crê-se na hipótese de que a hiper-reacção plaquetária e a refracção à inibição possuem um papel determinante na diabetes associada ao TE (Natarajan, Zaman and Marshall, 2008). A perda dos efeitos modeladores da insulina na activação das plaquetas e o decréscimo da síntese de prostaciclina e óxido nítrico, por parte do endotélio, combinam-se para potenciar a resposta das plaquetas. A hiperglicemia também se correlaciona com o aumento plasmático IAP-1, resultando num decréscimo da fibrinólise (Hackner and Schaer, 2010).

1.4. Trombogénese

A trombogénese é o processo pelo qual um coágulo é formado, os mecanismos inerentes à sua formação são complexos e requerem múltiplos elementos para que esta se suceda. Etimologicamente a palavra hemóstase composta pelo prefixo “*hemo*” e o sufixo “*stásis*”, derivados do grego referem-se a sangue e a interrupção respectivamente (Costa, 2005). A hemóstase subdivide-se em hemóstase primária, secundária e fibrinólise. Após a lesão vascular acontecer, há uma resposta reflexa constituída por três componentes principais: os factores de coagulação solúveis em circulação, como proteínas que culminam em fibrina estável e insolúvel, plaquetas circulantes e os componentes que formam a parede do vaso, nomeadamente células endoteliais, células de músculo liso e fibroblastos (Baker, 2012). O termo hemóstase pode ser definido como a interrupção de uma hemorragia, os defeitos na hemóstase excessiva podem variar desde trombose intravascular a sangramento exuberante com perdas significativas de sangue (Thomas 2010; Baker *et al.* 2012). Ambas as situações podem colocar a vida em risco sendo a trombose vascular mais difícil de detectar em animais (Baker, 2012).

1.4.1. Hemóstase primária

A hemóstase primária envolve a interacção entre a parede do vaso e as plaquetas terminando na formação do tampão plaquetário, este consiste num selamento temporário do local lesado (Hackner, 2007).

Quando um vaso sanguíneo é danificado, as células endoteliais separam-se e as fibras de colagénio presentes na parede dos vasos ficam expostas, levando à perda da integridade da superfície e da sua permeabilidade (Reece, 2015). Independentemente da severidade do dano, as plaquetas começam a contactar com a superfície da lesão, começando assim o processo de adesão, onde estas desenvolvem projecções tornando-se aderentes entre si (Reece, 2015). As plaquetas aderidas participam numa reacção onde agentes de agregação são libertados, levando consequentemente à acumulação de mais plaquetas, proteínas com propriedades adesivas como o glicoproteínas membranares e factor von Willebrand (fvW) ligam-se a plaquetas adjacentes, formando uma ponte para suportar o tampão plaquetário, esta ligação é mediada pela exposição dos fosfolípidos das plaquetas (factor plaquetário III) (Hackner, 2007; Thomas, 2010; Reece, 2015). O fvW é uma proteína de grande tamanho molecular sintetizada pelas células endoteliais e possui duas funções principais (Ruggeri, 1999). É necessária para que haja adesão das plaquetas nos locais de dano vascular e funciona como transportador da molécula para o factor VIII em circulação (McConnell, 2000).

1.4.2. Hemóstase secundária

A hemóstase secundária consiste na activação de uma série de proteínas plasmáticas do sistema de coagulação com a finalidade de formar um coágulo de fibrina (Fritsma and Fritsma, 2012). O ponto central da hemóstase secundária é a propagação de trombina que irá converter o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel (McConnell, 2000), devido à activação sequencial de factores de coagulação no tampão plaquetário previamente formado e também à volta deste (McConnell, 2000; Hackner, 2007), esta reacção é denominada de cascata de coagulação. A fibrina liga-se de forma entrelaçada formando uma malha que estabiliza o tampão plaquetário formado na hemóstase primária (McConnell, 2000).

Todos os factores de coagulação são produzidos no fígado à excepção do factor VIII. A presença de vitamina K é obrigatória para a activação dos factores II, VII, IX e X bem como proteína C.

Classicamente as vias de coagulação reconhecidas são a intrínseca, a extrínseca e a comum. A via intrínseca é iniciada pelo contacto com a superfície e utiliza somente componentes presentes no sangue ao contrário da via extrínseca que necessita do factor VII activado (FVIIa) e do FT para a sua iniciação (McConnell, 2000; Hackner, 2007). Ambas as vias convergem num ponto onde activam o factor X, na denominada via comum. A via extrínseca é resultado da formação do factor X activado (FXa) pelo complexo FT-FVIIa, já a via intrínseca é resultado da activação por contacto do factor XII (FXII), seguido da activação das proteases subsequentes como o factor XI (FXI) seguido do complexo FIX-FVIIa resultando no FXa (Smith, 2010).

É sabido que o factor tecidual da via extrínseca é a via primária na iniciação da cascata de coagulação *in vivo* e que a via intrínseca é mais importante na sustentação do processo (McConnell, 2000; Hackner, 2007).

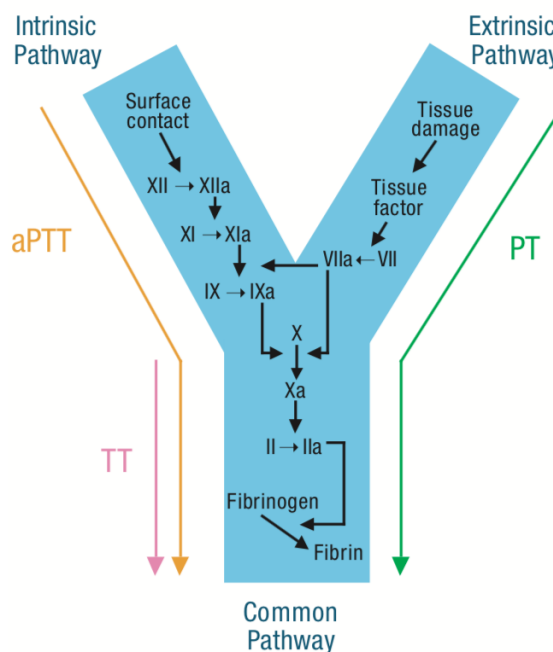


Figura 2- Representação esquemática das vias de coagulação intrínseca, extrínseca e a via comum (Weiss & Wardrop, 2010).

1.4.3. Fibrinólise

A etapa final da hemóstase é a reparação da lesão vascular e a lise do coágulo de fibrina para restabelecimento do fluxo sanguíneo. A reparação é mediada por células endoteliais com o auxílio das plaquetas que através de processos de contração levam à retracção do coágulo (McConnell, 2000; Stockham and Scott, 2008; Thomas, 2010). A fibrinólise é medida pela enzima proteolítica, plasmina, esta é produzida pelo fígado e circula sob forma de um precursor inactivo, o plasminogénio, quando activado é convertido em plasmina, esta degrada os elos de ligação presentes na malha de fibrina, libertando PDF, incluindo os dímeros-D (McConnell, 2000). Por fim, o vaso danificado é reparado por tecido de conexão e células endoteliais, as plaquetas facilitam o encerramento da lesão, recorrendo a processos de contracção que levam à retracção do coágulo. O regresso do funcionamento normal acontece quando o complexo fibrina-plaquetas sofre fibrinólise total e ocorre a sua remoção com outros detritos celulares (Reece, 2015).

1.4.4. Trombócitos

Trombócitos ou plaquetas são corpúsculos anucleados em forma de disco, medindo 2-4 micrómetros de diâmetro, derivados de células gigantes e poliploides da medula óssea, os megacariócitos (Junqueira and Carneiro, 2008) a formação das plaquetas, trombopoiese, ocorre primariamente na medula óssea e envolve a maturação da linha de megacariócitos (Handagama *et al.*, 1986; Figueiredo *et al.*, 2013). As plaquetas promovem a coagulação e auxiliam a reparação da parede dos vasos sanguíneos, evitando perda de sangue. (Junqueira and Carneiro, 2008).

As plaquetas têm um papel crítico na hemóstase. Fazendo o reconhecimento do local lesado num vaso sanguíneo, recrutando plaquetas adicionais e interagindo com factores de coagulação, as plaquetas encontram o trombo formado e o tampão plaquetário no local de lesão vascular (Weiss and Brazzell, 2006).

A linha de microtúbulos que circunda a zona periférica do interior das plaquetas contrai quando estas são activadas, esta acção é possível devido à presença de microfilamentos de actina e miosina, responsáveis pela formação de filopódios (prolongamentos finos) e pela contracção da plaqueta (Junqueira and Carneiro, 2008), resultando daí uma alteração da forma e a extrusão de grânulos para o sistema de

canalículos abertos, subsequentemente existirá libertação para o exterior da célula (Reece, 2015).

O granulômero, posicionado no interior da célula, possui uma variedade de grânulos delimitados por membrana, algumas mitocôndrias e inclusões de glicogénio (Junqueira and Carneiro, 2008). Os grânulos alfa contêm fibrinogénio e factor de crescimento plaquetário que estimula as mitoses no músculo liso dos vasos sanguíneos e a cicatrização das feridas. Os grânulos delta ou densos armazenam ADP, ATP e serotonina, factores que auxiliam e potenciam o processo de coagulação (Junqueira and Carneiro, 2008; Reece, 2015). A libertação do conteúdo dos grânulos requer energia por parte da mitocôndria, glicogénio e cálcio ionizado por parte do sistema tubular denso, um componente da membrana das plaquetas (Reece, 2015).

1.5. Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico de hipercoagulabilidade é um grande desafio na medicina veterinária, a variação do local de deposição de um trombo pode dificultar ou facilitar o seu diagnóstico. Um dos aspectos mais importantes na abordagem é que exista um índice de suspeita (Hackner, 2007; Dunn, 2010).

A detecção de um êmbolo trombótico pode ser bastante difícil. Deverá ser utilizada uma combinação de ecografia-doppler, angiografia e *scans* de perfusão de ventilação como auxiliar de identificação, contudo, muitos casos de tromboembolismo provavelmente serão não diagnosticados (Darien, 2000; Dufort and Matros, 2005).

Os testes de coagulação rotineiramente utilizados como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) são desenhados para a detecção de estados de hipocoagulabilidade. Testes que meçam o consumo de proteínas anticoagulantes e fibrinogénio são geralmente indicadores insensíveis à trombose subclínica. No entanto, a baixa actividade plasmática da AT e níveis altos de PDF, dímeros-D e fibrinogénio evidenciam hipercoagulabilidade laboratorialmente (Dunn, 2010). Em estudos humanos, a hiperagregabilidade das plaquetas e a expressão de marcadores de activação plaquetária como a P-selectina foram observadas em pacientes com tendências trombóticas.

Alterações características no perfil de tromboelastografia (TEG) foram associadas a hipercoagulabilidade em humanos. A avaliação da função plaquetária e o uso de TEG pode provar-se útil em estudos veterinários futuros para detecção de hipercoagulabilidade e para monitorização de terapia antitrombótica e anticoagulante (Darien, 2000; Dunn and Brooks, 2009).

1.5.1. Ecografia

A ecografia é um método de diagnóstico que utiliza cortes de imagens obtidas com base no princípio físico das ondas sonoras. As ondas sonoras necessitam de um meio líquido, sólido ou gasoso para a sua propagação. As partículas no meio são osciladas por ondas sonoras devido aos desvios de pressão alternados com a pressão de equilíbrio, causando compressão e rarefacção local (Gorgas, 2011). A ecografia é um método específico e relativamente sensível para o diagnóstico de TVP, é no entanto operador-dependente (Respass *et al.*, 2012).

O modo-B transmite uma imagem estática de uma secção de um tecido. Os picos de ondas sonoras detectadas em modo A são convertidos em pontos e o brilho destes substitui a amplitude. A intensidade do eco de retorno é convertida num mapa em escala de cinzentos: quanto maior a amplitude, mais brilhante serão os pontos da imagem. Cada onda de som reflectida é representada como um ponto na razão de localização e intensidade, desta forma o modo-B tem uma actualização constante, resultando numa imagem em tempo real do tecido sondado (Gorgas, 2011).

A ecografia com Doppler é utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo e oferece informação quanto à presença, direcção, velocidade e carácter. Existem dois sistemas de Doppler utilizados hoje em dia, o contínuo e o pulsado. Os modos de apresentação das imagens Doppler podem ser: Doppler cor ou Doppler espectral. O Doppler cor é uma forma de Doppler pulsado ao qual é atribuído uma cor à energia do eco de retorno, o Doppler mede mudanças em alguns milhares de pontos de amostra no plano da imagem, para cada volume de amostragem, a mudança detectada pelo Doppler é codificada com uma cor e normalmente sobreposta a uma imagem de modo-B. Por convenção, os ecos que representam o fluxo na direcção da sonda são exibidos em tons de vermelho, e os ecos o fluxo que se afastam da sonda são exibidos em tons de azul. O Doppler cor pode ser utilizado para identificar a presença e direcção de fluxo, determinar a vasculatura normal órgãos e estruturas anormais, detecção de anomalias circulatórias e providenciar o ângulo

da trajectória do vaso para que a velocidade possa ser medida (Gorgas, 2011). No Doppler espectral na imagem é exibido o espectro da velocidade do fluxo no eixo Y e o tempo no eixo X. O fluxo que se move em direcção à sonda terá o seu traçado por cima da linha de base e o fluxo que se afasta da sonda por baixo da linha de base (Gorgas, 2011).

Nas primeiras horas um trombo pode ser difícil de visualizar devido à sua baixa ecogenecidade, mantêm-se ecogénicos pelo menos uma semana ou mais. As lesões suspeitas deverão ser confirmadas imagiológicamente em plano transverso e longitudinal. Animais que apresentem estado hipercoagulável poderão ter o seu fluxo sanguíneo lento ou turbulento, em imagens com escala de cinzentos poderá aparecer nos vasos abdominais “fumo” ecogénico (Kinns, 2011). As anomalias ecograficamente associadas a animais com TEP incluem dilatação do átrio e do ventrículo direito, artéria pulmonar, hipertensão pulmonar, movimento paradoxal da parede septal e visualização de um trombo (Lamb *et al.*, 1996; Norris, Griffey and Samii, 1999; Kirberger and Zambelli, 2007).

1.5.2. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) consiste na utilização de radiação X com emitida através de um tubo e recepcionada por um detector, os avanços imagiológicos permitem, hoje em dia, a realização de exames mais rápidos devido ao uso de TC helicoidal (TCH), onde o paciente imobilizado, com recurso a anestesia, é contido na mesa que se move pelo interior do tubo a uma velocidade constante, adquirindo uma só imagem com toda a informação da área a estudar. Na TCH a relação da velocidade com que a mesa se move pelo interior do tubo durante uma rotação completa e a espessura da “fatia” — unidade conhecida no uso da tomografia computadorizada — é expressa na intensidade do tom da imagem, não possuindo uma unidade numerária. A tonalidade (*pitch*) é directamente proporcional à nitidez da imagem, sendo que uma TC com uma tonalidade alto resultará numa imagem pouco nítida (Schwarz and O'Brien, 2011).

A angiografia pulmonar, cintigrafia, e a TCH são testes definitivos para TEP. O preenchimento de defeitos a nível intraluminal, interrupção abrupta de artérias pulmonares, e ausência completa de ramos arteriais são diagnóstico para TEP, achados que adicionalmente poderiam ajudar na confirmação do diagnóstico incluem perda regional de vascularidade, fluxo sanguíneo assimétrico, artérias pulmonares com trajecto tortuoso e estreitamento abrupto de vasos periféricos. Os procedimentos invasivos requerem anestesia geral, constituindo assim um risco para pacientes comprometidos em termos

cardiopulmonares. A angiografia pulmonar não selectiva, realizada injectando um meio de contraste na veia jugular ou no lado direito do coração, é uma técnica mais simples e mais segura que não requer anestesia geral. A angiografia não selectiva é no entanto relativamente insensível e difícil de interpretar devido à diluição do meio de contraste pelo sangue venosa e também devido à sobreposição das estruturas vasculares (Hackner and Schaer, 2010). A cintigrafia pulmonar é um teste específico e sensível para TEP, contudo, o uso de radioisótopos para marcação e a aquisição de equipamentos especializados limitam o seu uso rotineiro em medicina veterinária (Pond, Ovitt and Capp, 1983).

Em medicina humana é utilizado para diagnóstico definitivo de TEP a angiografia com TCH (ATCH), que substituiu quase por completo a angiografia e cintigrafia convencional com recurso a fluoroscopia (Stein et al., 2007; Tidwell et al., 2007; Tapson, 2008). A ATCH é uma técnica rápida e não invasiva que permite a visualização em alta resolução da vasculatura pulmonar, a ATCH pode definir doença pulmonar não trombotica e é ideal para pacientes instáveis pois permite que os pacientes possam estar acordados ou minimamente sedados. Esta técnica é extremamente precisa na detecção de trombos nas principais artérias lobares ou segmentares. Estudos recentes descrevem a utilização de ATCH para a visualização da vasculatura pulmonar e detecção de TEP em cães (Tidwell et al., 2007; Hackner and Schaer, 2010).

1.5.3. Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) utiliza as propriedades magnéticas de um determinado núcleo atómico, mais comumente é o núcleo de hidrogénio, por ser um próton com uma estrutura simples e por ser abundante nos tecidos pois está presente em todas as moléculas de água. O núcleo do hidrogénio comporta-se como uma bússola, parcialmente orientada por um forte campo magnético no scanner. O núcleo pode ser rodado utilizando ondas rádio, subsequentemente oscilando no campo magnético até voltar ao estado de equilíbrio. Simultaneamente emitem uma onda rádio que são detectadas pelas antenas formando uma imagem detalhada dos tecidos corporais (Elliott and Skeritt, 2010).

O fluxo sanguíneo pode ser visto no modo TOF MRA como hiperintenso enquanto que um trombo e um fluxo sanguíneo interrompido é visto como hipointenso (Brofman and Thrall, 2006). Um trombo na veia jugular, criado experimentalmente em cães, apresentava-se brilhante tanto em T1 como em T2 enquanto que o fluxo sanguíneo normal cria um sinal de vazio, aparecendo preto (Drost et al., 1999).

1.5.4. Perfil de coagulação

A actividade procoagulante específica de factores e cofactores de coagulação individuais pode ser medida através de testes modificados de TTPa e TP que podem ser configurados com uma série de plasmas com deficiência em determinados factores (Brooks, 2000). Apesar de existir variação no aumento e diminuição do TTPa e TP comumente encontrado em pacientes com TE, estas alterações não são específicas e raramente contribuem para o diagnóstico ou para a decisão. A hiperfibrinogenemia, contudo, é um factor de risco em humanos com TE (Vayá *et al.*, 2002) é um achado comum em cães com AHIM (Barton *et al.*, 1998; Scott-Moncrieff *et al.*, 2001). O valor predictivo de concentração de fibrinogénio para determinação de TE em animais ainda está por estabelecer (Hackner and Schaer, 2010), no entanto, geralmente actividade de factores superior a 50% é suficiente para suportar a formação de fibrina *in vivo*. A relevância clínica da actividade do factor inferior ao valor de 50% depende da identidade e severidade da deficiência do factor em questão, e se estão envolvidos factores singulares ou múltiplos (Brooks, 2000; Triplett, 2000). Adicionalmente a testes de tempos de coagulação modificados, a actividade procoagulante de alguns factores de coagulação pode ser medida em ensaios colorimétricos baseados na clivagem cromogénica de substratos (Collazo, Alonso and Frutos, 2013).

1.5.5. Anti trombina

A actividade da AT relaciona-se com o risco de TE em condições como a NPP e CID, onde a deficiência em AT tem um papel preponderante na patogénese da hipercoagulabilidade (Cook and Cowgill, 1996). Apesar do risco de TE ser atribuído aos valores de AT inferiores a 60%, existe muito pouca informação empírica em animais para especificar um limiar específico para os valores de AT (Green and Kabel, 1982).

1.5.6. Complexo trombina-anti trombina

A trombina livre no plasma é neutralizada pela formação de um complexo 1:1 irreversível com a proteína anticoagulante, AT. A medição no plasma da concentração deste complexo trombina- anti trombina (TAT) é uma medição indirecta da formação *in vivo* de trombina. Uma leitura com alta concentração de TAT é evidência de um estado de hipercoagulabilidade activo, a análise de TAT são usadas para caracterizar síndromes trombóticas em cães (Tarnow *et al.*, 2007).

1.5.7. Productos de degradação da fibrina

A fibrinólise envolve o início da actividade do APT para a formação de plasmina, que degrada a fibrina resultando assim os PDF. O IAP é um regulador com um papel importante neste processo e a antiplasmina, que age como inibidora de protease, irá modelar a fibrinólise pela neutralização da plasmina livre em circulação. O plasminogénio e os seus reguladores podem ser medidos por teste funcional ou quantitativo, contudo a detecção de dos níveis de PDF circulantes e de do terminal D-dímero são os testes de fibrinólise mais utilizados clinicamente (Brooks and Catalfamo, 2013). A detecção de altos níveis de PDF e d-dímeros em circulação é indicador de fibrinólise desregulada ou excessiva e está incluída no diagnóstico de CID (Taylor *et al.*, 2001). Os testes realizados para a medição de PDF podem ser de aglutinação por reacção imunológica ou titulação (Lubas *et al.*, 2010).

1.5.8. D Dímeros

O d-dímero é um producto de degradação da fibrina distinto formado pela proteólise da plasmina ligada à malha de fibrina e tem a mesma interpretação dos PDF (Baker, 2012). Contudo o d-dímero é mais específico para a formação de trombos porque ocorre apenas quando existe ligação da fibrina solúvel pelo factor XIII e a após a plasmina ter clivado a fibrina estável para a formação de neoantigénios (Walker and Nesheim, 1999). O teste é realizado por ELISA para detecção imunológica dos neoantigénios (Baker, 2012). Os testes de quantificação de d-dímeros são testes sensíveis mas não específicos, com valor de diagnóstico útil para a exclusão de TEP e para estimar o tempo de sobrevivência em humanos com síndromes trombóticas (Stein *et al.*, 2007; Tapson, 2008).

1.5.9. Tromboelastografia

A TEG mede as propriedades viscoelásticas, cinéticas e ténseis, de um coágulo de fibrina recém-formado no sangue (Ganter and Hofer, 2008). Este teste reflecte a contribuição de elementos celulares para a formação de um coágulo e caracterizam as mudanças na estabilidade e resistência de coágulos que ocorre após a formação inicial de fibrina e subsequentemente a lise do coágulo (Kol and Borjesson, 2010). A utilização de TEG em casos de hipercoagulabilidade em cães está descrita em cães com neoplasia, CID, AHIM, enterite por parvovirus e após terapia com deracoxib (Mischke, 2005; Kristensen *et al.*, 2008; Wiinberg *et al.*, 2008). Em humanos a TEG é utilizada para testar a

hipocoagulabilidade e hipercoagulabilidade, monitorizar efeitos dos anticoagulantes, orientar as terapias de transfusão sanguínea e para prever TE pós-operatório (Brooks and Catalfamo, 2013), a avaliação com TEG e outras formas de monitorização viscoelástica para o manejo clínico de síndromes trombóticas está em desenvolvimento na área da medicina veterinária (Dallap Schaer *et al.*, 2009).

1.6. Objectivos

No ramo da Medicina Veterinária a doença tromboembólica é aparentemente sub diagnosticada, o quadro clínico relacionado com esta leva por vezes os médicos veterinários a terem uma abordagem errada do seu diagnóstico. A incidência verdadeira de tromboembolismo em cães é desconhecida, mas estima-se que possivelmente em TEP possa ser de 0,9% e provavelmente subestimada (Goggs *et al.*, 2009). A rápida lise dos trombos devido à elevada concentração de activador de plasminogénio tecidual dificulta o diagnóstico destes. Os avanços da tecnologia de diagnóstico por imagem permitem hoje uma precisão maior na detecção de trombos alojados em grandes e pequenos vasos. O presente estudo compreendeu os seguintes objectivos:

- 1) Avaliar a TC como meio de diagnóstico na detecção de trombos.
- 2) Analisar a prevalência da localização dos trombos primários.
- 3) Avaliar as doenças com maior pré-disposição para estados de hipercoagulabilidade.

2. Materiais e Métodos

O presente estudo descreve-se como um estudo retrospectivo que inclui canídeos com pré-disposição para eventos trombóticos aos quais foi realizado o exame de TC com angiografia no Centro Hospitalar Veterinário do Porto (CHV) no período de Abril de 2013 a Dezembro de 2017.

2.1. Recolha dos dados clínicos

O método utilizado na selecção dos casos clínicos no presente estudo baseou-se principalmente na recolha da história clínica dos pacientes, com recurso ao programa de gestão de bases de dados utilizado no CHV, o “ivetCLINIC”, utilizando a função de pesquisa com a palavra-chave “trombo”, e também com o programa “Horus V.2.2.0 para MacOS”, utilizado para gerir o base de dados dos exames imagiológicos bem como analisá-los. De uma base de dados de 512 TC foram analisadas apenas TC com angiografia e excluídas da análise TC de doenças ósseas de crescimento, patologias discais e de avaliação de fraturas.

As TC foram analisadas de forma a poder discriminar os locais de deposição dos trombos quando identificados com recurso à angiografia. Após a correcta identificação dos trombos a história clínica foi recolhida como as seguintes variáveis: raça, idade, género e estado reproductivo.

2.2. Identificação de trombos em tomografia computadorizada

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados no aparelho General Electric Brivo CT-385 helicoidal de 16 cortes, todas as imagens foram adquiridas com aquisição helicoidal e os cortes possuíam 1,25 milímetros de espessura e 1,25 milímetros de separação entre si. Todas as imagens foram avaliadas com reconstrução multiplanar e processadas com algoritmo de osso e tecidos moles onde o nível de janela era de 400 unidades hounsfield (UH) com a excepção das imagens cujo o exame incluía a região torácica, tendo sido analisadas com o algoritmo de pulmão com -500 unidades hounsfield de nível de janela e uma largura de janela de grandes dimensões de 1400 UH para que exista

um contraste demarcado entre o ar e os tecidos moles do pulmão. O meio de contraste utilizado foi iopromida (Ultravist® 300), administrado na dose de 2 ml/kg por via endovenosa.

Conforme descrito nas tabelas 3 e 4, em termos imagiológicos os trombos podem ser vistos em TC com recurso a angiografia, as obstruções parciais podem ser identificadas pelas margens bem definidas do trombo quando existe aumento do diâmetro do lúmen do vaso onde este está contido ou a interrupção abrupta do seu trajecto quando o trombo provoca oclusão total do vaso.

Tabela 3- Critérios de identificação de trombos arteriais (Goggs et al., 2014).

Diagnóstico	Critério de identificação
Positivo	Oclusão arterial completa
	Presença de defeito de preenchimento arterial central intra-luminal
	Presença de defeito de preenchimento arterial periférico intra-luminal
Suspeita	Irregularidade luminal em artérias centrais ou periféricas
	Diferença na densidade do lumen da artéria contralateral
	Padrão alveolar multi-focal sem diagnóstico diferencial provável
Negativo	Nenhum dos anteriores

Tabela 4- Critérios de identificação de trombos venosos (Garg et al., 2000; D'Anjou and Schwarz, 2011).

Diagnóstico	Critério de identificação
Positivo	Oclusão intaluminal completa com defeito de preenchimento, fusiforme e oblongo
	Presença de defeito de preenchimento com presença de contraste rodeando completa ou parcialmente
Suspeita	Distensão venosa com um defeito de preenchimento
	Mineralização local
Negativo	Nenhum dos anteriores

2.3. Análise das doenças concomitantes

Os animais presentes no estudo apresentavam doenças concomitantes que foram classificados:

- 1) Sem doença concomitante diagnosticada;
- 2) Com doença concomitante diagnosticada.

2.4. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo animais de espécie canina:

- 1) Com informações gerais que os caracterizassem (raça, género, estado fértil, peso);
- 2) Com registos de história clínica;
- 3) Submetidos a tomografia computadorizada com administração de contraste iodado para angiografia;
- 4) Animais com critérios de identificação de trombos arteriais e venosos positivos.

2.5. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- 1) Exames de tomografia computadorizada pertencentes a outras espécies que não de canídeos;
- 2) Exames de tomografia computadorizada sem angiografia realizada;
- 3) Animais com critérios de identificação de trombos arteriais e venosos suspeitos ou negativos;
- 4) Animais sem história clínica registada.

Após a selecção dos 512 exames ficaram para análise 10 casos clínicos.

2.6. Análise estatística

A análise estatística dos dados obtidos durante este estudo clínico foi organizada recorrendo ao programa Microsoft® Office Excel 2016. Para todos os dados recolhidos foi realizada a análise estatística descritiva.

3. Resultados

3.1. Descrição da amostra

A amostra total compreendeu 10 canídeos com motivos de realização de TC diferentes. A tabela 5 demonstra os parâmetros recolhidos de cada caso.

Tabela 5 – Amostra de cães

Caso	Gênero	Estado Reprodutivo	Raça	Idade	Localização do Trombo	Doença Concomitante
1	Masculino	Castrado	Leão da Rodésia	14	A. pulmonar	Neoplasia testicular
2	Masculino	Inteiro	Shar Pei	13	V. cava e V. frénica	Suspeita de neoplasia adrenal
3	Masculino	Inteiro	Sem raça determinada	5	V. braquiocefálica	Suspeita de neoplasia cervical
4	Feminino	Esterilizada	Sem raça determinada	9	V. porta	Enteropatia com perda de proteína e linfagiectasia
5	Feminino	Esterilizada	Sem raça determinada	12	V. cava e V. porta	Neoplasia adrenal
6	Masculino	Inteiro	Husky Siberiano	16	V. cava	Suspeita de neoplasia adrenal
7	Masculino	Inteiro	Husky Siberiano	10	A. aorta e A. renal	Suspeita de neoplasia pulmonar
8	Masculino	Inteiro	Sem raça definida	5	A. aorta	Sem doença concomitante
9	Masculino	Inteiro	Jack Russel Terrier	15	A. aorta	Trauma
10	Feminino	Inteira	Sem raça determinada	8	A. Pulmonar	Neoplasia mamária

3.1.1. Gênero e estado reproductivo

A população do estudo incluiu uma amostragem de 10 canídeos, dentro dos quais 7 (70%) pertencentes ao género masculino e 3 (30%) ao feminino, relativamente ao estado reproductivo, este foi composto por 2 (20%) fêmeas esterilizadas e 1 (10%) macho castrado.

3.1.2. Idade

A idade dos pacientes oscilou entre 5 e 16 anos de idade, tendo maior expressão os dois intervalos de faixa etária com mais de 11 anos de idade, representando 50% da amostra. A média de idades foi 10,7 anos e o desvio padrão de 3,945.

3.1.3. Localização de alojamento dos trombos

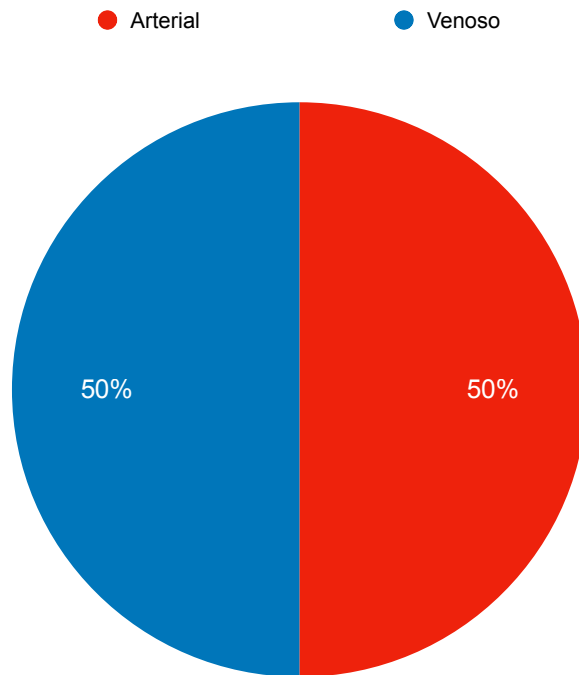


Gráfico 1- Locais de alojamento dos trombos quanto à classificação de vasos arteriais ou venosos.

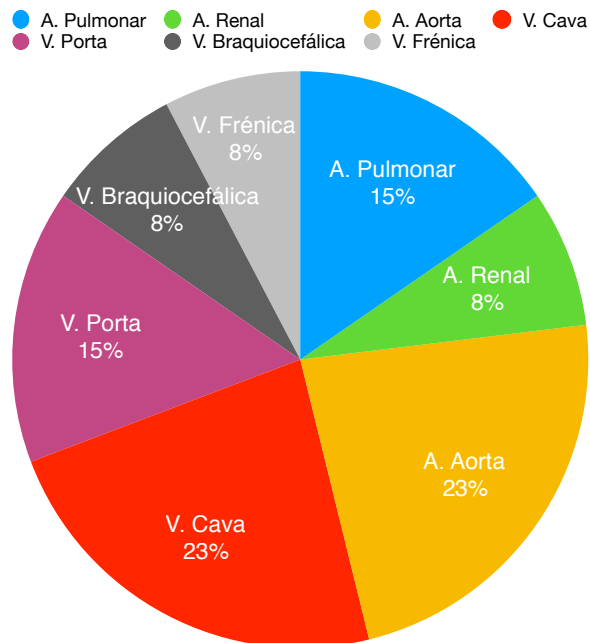


Gráfico 2- Comparação dos locais de alojamento exactos quanto à sua localização.

Os locais de alojamento dos trombos quanto à classificação do vaso foram 6 (50%) em veias e 6 (50%) em artérias como é possível verificar no gráfico 1.

O gráfico 2 apresenta a distribuição dos trombos quanto à sua localização, sendo que os trombos com uma maior expressão foram 3 (23%) na artéria aorta e 3 (23%) na veia cava com 23% de distribuição da amostra em cada um dos vasos. A artéria pulmonar constituía 15% da amostra, a veia porta 15% e as restantes localizações tiveram uma distribuição equalitária de 8%.

É importante salientar que três dos pacientes possuíam mais do que um trombo em diferentes localizações, existindo na amostragem um total de 13 trombos em 7 localizações.

3.1.4. Doenças concomitantes

Relativamente às doenças concomitantes dos pacientes, o gráfico 3 evidencia que as neoplasias representam uma frequência relativa de 70% seguido de trauma e enteropatia com perda de proteína com 10% cada. Um dos pacientes não apresentava doença concomitante.

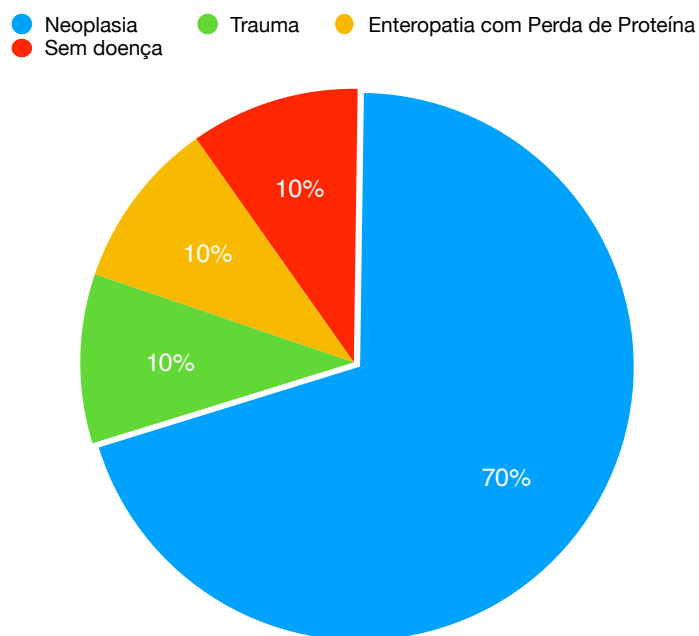


Gráfico 3- Comparação dos locais de alojamento com a suspeita da causa de tromboembolismo.

3.1.5. Tomografia computadorizada

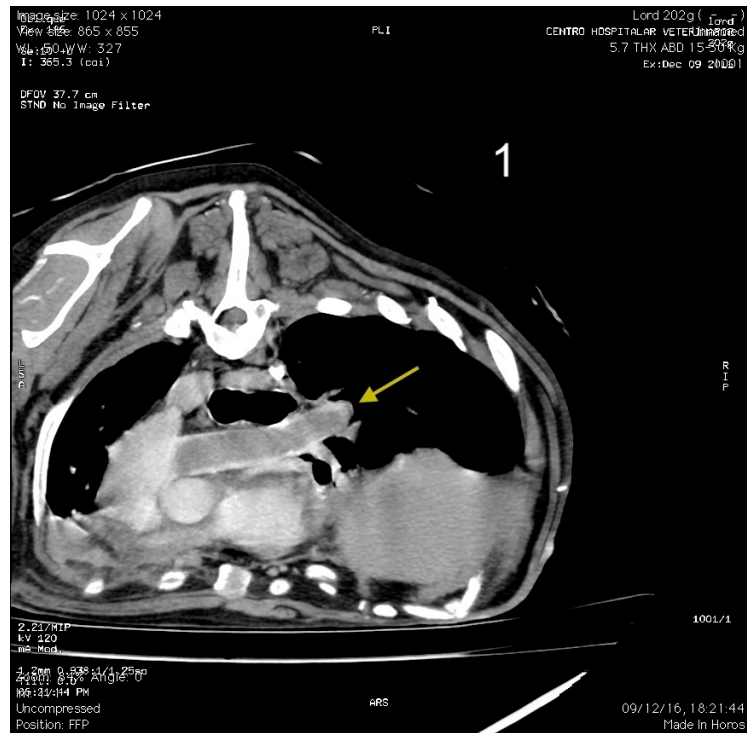


Figura 3-TC do caso 1, trombo da artéria pulmonar (seta)



Figura 4- TC do caso 2, trombo na veia cava (tracejado preto) e trombo na veia frênica (tracejado branco)



Figura 5- TC do caso 3, trombo na veia braquiocefálica (tracejado branco)

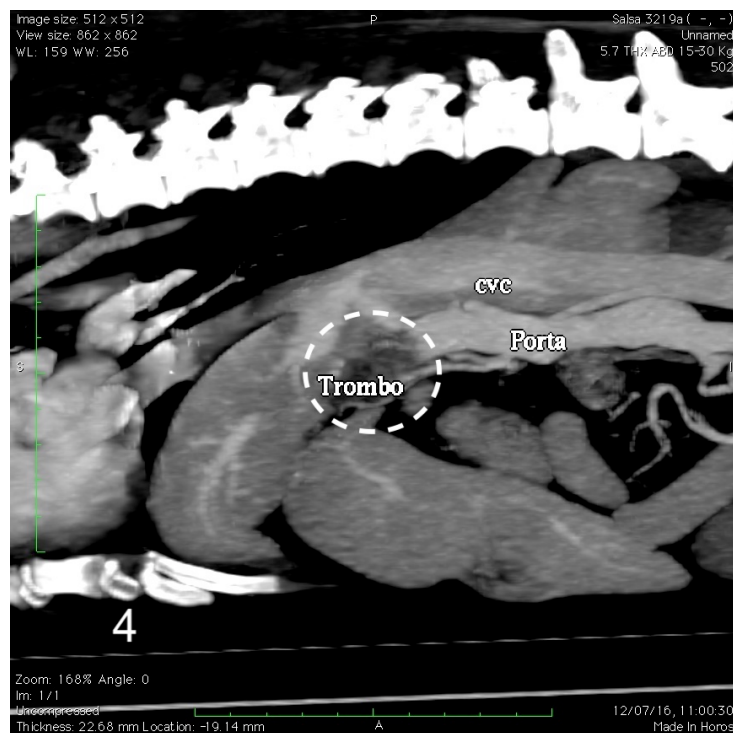


Figura 6- TC do caso 4, trombo na veia porta (tracejado branco)
cvc:veia cava caudal; porta: veia porta.

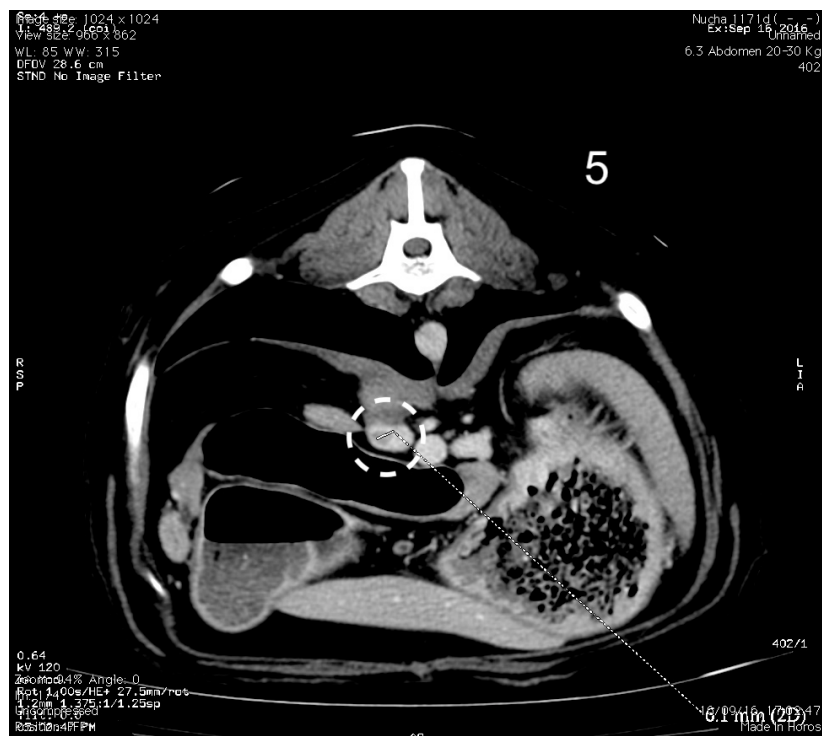


Figura 7- TC do caso 5, trombo na veia cava (tracejado branco)

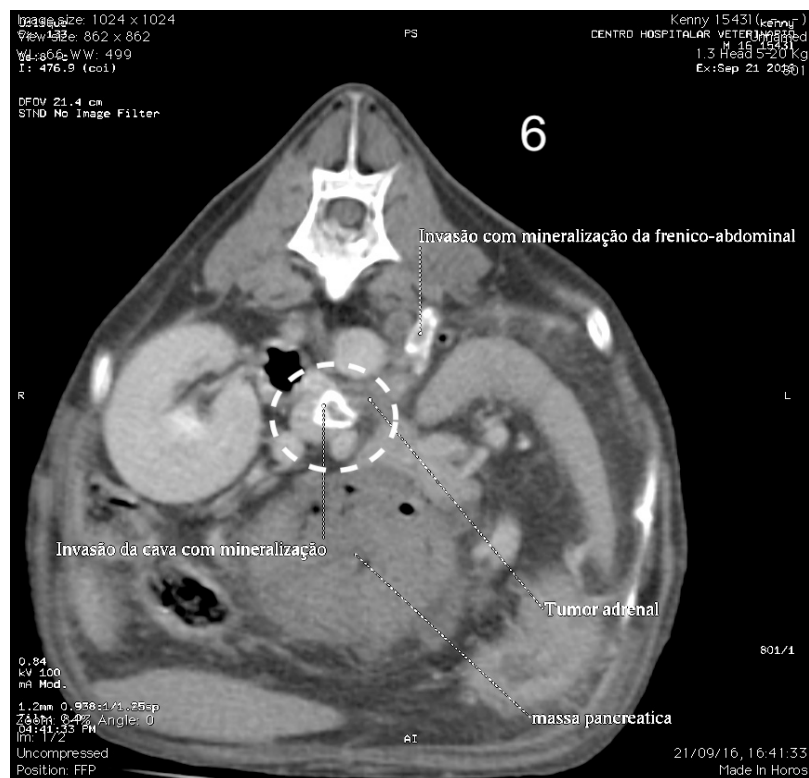


Figura 8- TC do caso 6, trombo na veia cava (tracejado branco)



Figura 9- TC do caso 7, trombo na artéria aorta (tracejado branco)

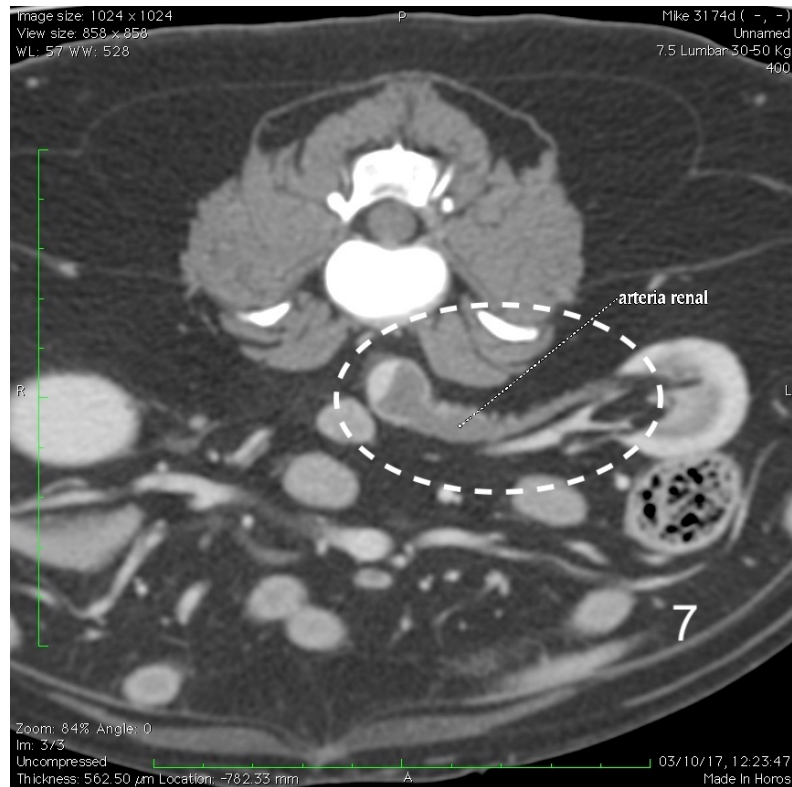


Figura 10- TC do caso 7, trombo na artéria renal (tracejado branco)

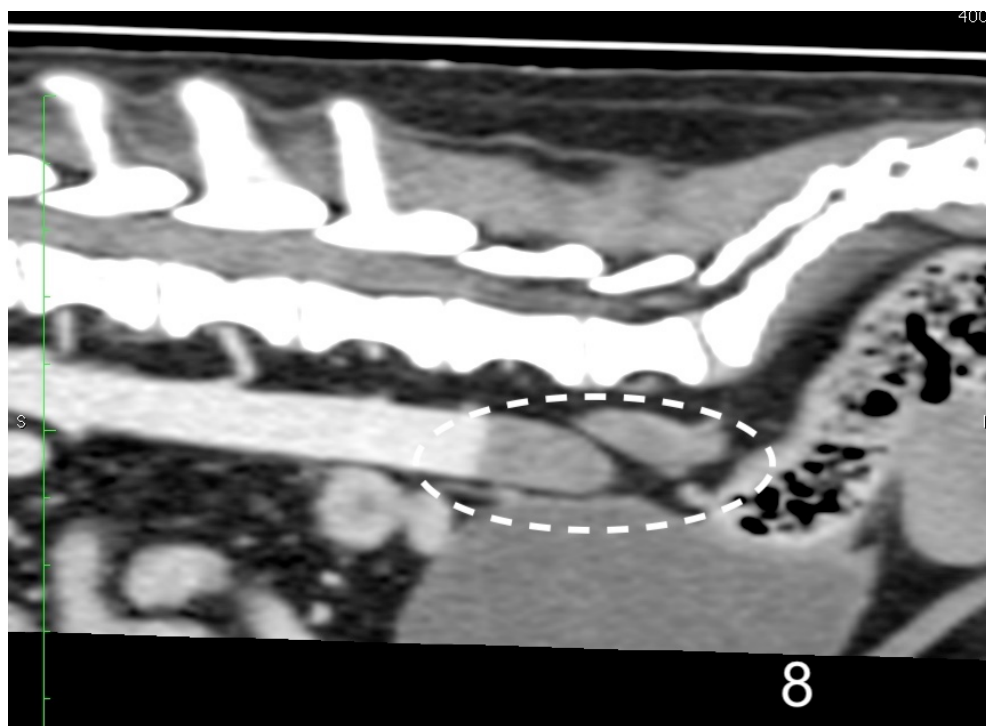


Figura 11- TC do caso 8, trombo na artéria aorta abdominal (tracejado branco)



Figura 12- TC do caso 9, trombo na artéria aorta abdominal (tracejado branco)



Figura 13- TC do caso 10, trombo na artéria pulmonar (seta)

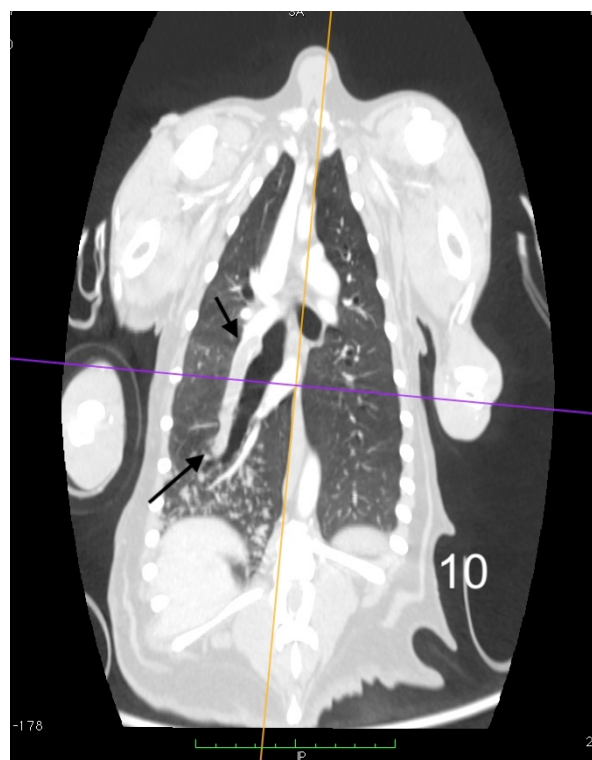


Figura 14- TC do caso 10, trombo na artéria pulmonar (setas)

4. Discussão

A trombose é definida como a formação de um trombo num vaso (ou câmara cardíaca), e pode resultar na obstrução parcial ou completa do vaso de origem ou de um desprendimento do trombo e consequentemente um tromboembolismo num local distante (Williams *et al.*, 2017).

É importante considerar o contexto específico em que a trombose ou a doença tromboembólica podem ocorrer. Existem várias condições patológicas diferentes que levam a diferentes mecanismos de formação de trombos. A fisiopatologia da formação de um trombo num caso de anemia hemolítica imunomediada é diferente de uma enteropatia com perda de proteína, e por exemplo, também diferente de tromboembolismo arterial de origem cardiogénica. Todos estes factores tornam o diagnóstico de alterações tromboembólicas grandes desafios clínicos.

A tomografia computadorizada como meio de diagnóstico na detecção de êmbolos trombóticos é uma ferramenta de alto valor de diagnóstico quando associada à administração de contraste endovenoso, razão pela qual é a escolha de primeira linha em suspeitas de tromboembolismo em medicina humana (Orbell *et al.*, 2008).

A capacidade de obtenção de imagem em pacientes veterinários sem sobreposição de outros órgãos ou a presença de gases intestinais é uma vantagem que permite uma avaliação completa dos múltiplos órgãos. A imagem da TC utiliza contraste iodado intravenoso para avaliar o fluxo sanguíneo para órgãos e tecidos adjacentes, a angiografia por TC deve ser realizada com a administração de um *bolus* temporizado de contraste intravenoso seguido de varreduras múltiplas, especificamente cronometradas, para capturar as fases arterial, venosa e tardia da passagem do contraste através dos órgãos, esta técnica é denominada de angiografia trifásica (d'Anjou, 2007; Scaglione *et al.*, 2008).

Com o aumento da disponibilidade de tomografia computadorizada em hospitais veterinários, e de aparelhos com múltiplos cortes que permitem aumentar velocidade de realização do exame com tempos de anestesia ou sedação cada vez menores. Em animais com doença tromboembólica pode ser de extrema importância pois muitas vezes podem-se encontrar hemodinamicamente instáveis.

A imagem de tomografia computadorizada oferece excelente resolução de contraste e vários planos podem ser reconstruídos permitindo a visualização de todas as estruturas anatómicas no abdômen através de ângulos ilimitados, sendo assim uma avaliação completa.

A incidência verdadeira de tromboembolismo em cães é desconhecida, mas estima-se, por exemplo, que possivelmente em TEP possa ser de 1%. Apenas para referir que na nossa análise os animais com trombos representam 2% do número total de TC efetuadas entre Dezembro de 2012 e Janeiro de 2018, julgamos que muitos animais com tromboembolismo não chegaram, por variadíssimas razões, a fazer este tipo de exame.

No nosso estudo a média de idade foi de 10,7 anos, sendo a amostra maioritariamente constituída por pacientes adultos geriátricos, dos quais, 60% possuíam 10 ou mais anos de idade. Existe correlação entre a idade e a existência de doenças associadas a desordens tromboembólicas, como doença cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, arteriosclerose, aterosclerose (Hackner and Schaer, 2010; Ware, 2014), neoplasia (Gonçalves *et al.*, 2008), doença glomerular/nefropatia com perda proteína e enteropatia com perda de proteína (Cook and Cowgill, 1996).

Quanto à presença de êmbolos trombóticos em vasos arteriais ou venosos, a amostra teve uma representação equalitária apesar de esta não reflectir a realidade actualmente descrita. A evidência clínica demonstra que os trombos venosos são encontrados mais frequentemente em vasos de grande calibre do que em vasos de pequeno calibre (Ware, 2014), em contraste com Goggs *et al.*, (2009) sobre a deposição de trombos na vasculatura pulmonar resultar da baixa resistência que esta oferece. A presença de trombos arteriais é considerada rara, sendo a sua prevalência desconhecida é provavelmente mal diagnosticada devido à patogénese e apresentação clínica que mimetizam outras doenças (Boswood, Lamb and White, 2000; Ware, 2014).

Relativamente à localização dos trombos de origem arterial quanto ao local de alojamento, neste trabalho observou-se que os dois locais mais frequentes de alojamento foram a artéria aorta e a artéria pulmonar, provavelmente o tromboembolismo pulmonar deve-se à proveniência de material coagulado do lado direito do coração ou de outra localização (Goggs *et al.*, 2009), a trombose *in-situ* pode ocorrer em particular com associação de hipertensão pulmonar, dirofilariose ou outros distúrbios da vasculatura pulmonar (Johnson, 2009). Um estudo descreveu o tromboembolismo aórtico como uma

condição muito rara, com uma prevalência de 0.0005% durante o período de estudo de 10 anos, os autores colocaram a hipótese de que, à semelhança do que acontece em gatos, o trombo alojado na artéria aorta tivesse origem *in-situ* e não embólica como descrito na literatura (Lake-Bakaar, Johnson and Griffiths, 2012).

Os trombos de origem venosa tiveram um local de alojamento com uma frequência maior, com 43% dos trombos na veia cava e com uma distribuição de 29% na veia porta e individualmente 14% na veia frénica e na veia braquiocefálica. o caso 5 possuía trombos alojados na veia porta e na veia cava, tendo como doença concomitante feocromocitoma. O tumor adrenal, se for funcional pode ser a origem do trombo, como descrito bibliograficamente, o hiperadrenocorticism e a terapia com corticosteroides são considerados factores de risco para TE em cães (Burns *et al.*, 1981; LaRue and Murtaugh, 1990; Van Winkle and Bruce, 1993; Thomas, Winkle and Liu, 1994).

Analizando as doenças concomitantes passíveis de provocar tromboembolismo tanto no grupo de artérias como no grupo de veias, a frequência mais alta é atribuída à neoplasia ou suspeita de neoplasia, conforme descrito, devido às potenciais alterações fisiológicas que as neoplasias são susceptíveis de causar, nomeadamente a libertação de substâncias procoagulantes e citoquinas inflamatórias na corrente sanguínea por células malignas, bem como a interacção directa destas com células endoteliais e plaquetas (Donati and Falanga, 2001; Caine *et al.*, 2002). A evidência de hipercoagulabilidade tem sido reportada em cães com vários tipos de tumores, com uma incidência num intervalo de 46% a 80% (Vilar Saavedra *et al.*, 2011; Donnellan *et al.*, 2014).

Segundo os autores Caine *et al.*, (2002) e Gonçalves *et al.*, (2008) a incidência de trombose é alta quando há associação a tumores sólidos os casos supracitados tinham diagnóstico de diferentes tumores sólidos, como carcinoma mamário, tumor das células de Leydig e feocromocitoma. Neoplasias que estão também associadas a processos trombóticos: hemangiossarcoma, carcinoma broncoalveolar, carcinoma adrenocortical, osteossarcoma e sarcoma cardíaco (Williams *et al.*, 2017). As neoplasias representam 70% das doenças concomitantes suspeitas de terem causado tromboembolismo na nossa amostragem.

O caso 7, suspeito de neoplasia pulmonar teve simultaneamente o alojamento de trombos na artéria aorta e na artéria renal, apesar de pouco provável é possível que o local de formação do trombo primário tenha sido na vasculatura pulmonar e a sua embolização

tenha acontecido, tendo percorrido a artéria aorta e alojado por fim na artéria renal devido ao calibre menor do vaso. O facto de existir também presença de um trombo na artéria aorta poderá dever-se à turbulência gerada pelo fluxo sanguíneo em associação com a presença do trombo na artéria renal levando a que se cumpram os critérios da tríade de Virchow para a trombose: fluxo turbulento, dano endotelial causado pelo fluxo e hipercoagulabilidade causada pela possível neoplasia. Segundo Mosier, (2007) e Dunn, (2010) a turbulência em associação com o risco de trombose é usualmente maior em áreas de ramificação vascular, onde existe estreitamento do lúmen do vaso ou em sítios com presença de válvulas venosas ou linfáticas.

Um dos pacientes possuía suspeita de neoplasia da glândula adrenal direita, possuía também dois trombos, mas a localização diferia para a veia cava abdominal e veia frénica. É importante reconhecer a possibilidade de envolvimento da veia cava caudal com neoplasmas da glândula adrenal direita. A glândula adrenal direita partilha a sua túnica adventícia com a veia cava caudal, o que explica a frequência da invasão vascular de massas agressivas provenientes da glândula adrenal direita, bem como a presença de trombos não neoplásicos devido ao fluxo sanguíneo anormal associado à compressão ou invasão da parede pela massa. O processo neoplásico comumente alcança a veia frénica e chega até à veia cava caudal (Llabrés-Díaz, 2009).

A nossa amostra possuía um paciente com um trombo na veia porta, a doença concomitante associada à origem do trombo era enteropatia com perda de proteína e linfagiectasia. Esta doença tem o potencial de causar hipoalbuminemia, provavelmente neste caso seria secundária à linfagiectasia intestinal. Cães com hipoalbuminemia possuem maior risco para desenvolverem tromboembolismo, em parte devido à baixa concentração de agentes com capacidade fibrinolítica (Jacinto *et al.*, 2017). Num estudo efectuado em 8 canídeos com tromboembolismo e enteropatia com perda de proteína concluiu que a trombose venosa é um achado comum nestes pacientes, sendo também uma causa de morbilidade e mortalidade alta (Tsiolakidou and Koutroubakis, 2008). Cães que possuam uma enteropatia com perda de proteína não controlada, estão em risco mortal de desenvolver TE, maioritariamente TEP (Jacinto *et al.*, 2017).

O paciente do caso 9 foi vítima de um trauma causado por atropelamento, onde este viria a desenvolver sinais clínicos de parésia dos membros posteriores e por fim paraplegia. O seu trombo aórtico poderá ter tido a sua origem no trauma causado pelo atropelamento, o impacto poderá ter causado dano endotelial e activação induzida por

citoquinas, causando exposição de proteínas sub-endoteliais, o que favorece a adesão plaquetária (Good & Manning, 2003). O TEA da artéria aorta caudal causa parálise nos músculos e nervos periféricos devido ao dano causado pela isquemia tecidual. A isquemia é causada pela vasoconstrição da circulação colateral para os membros posteriores devido à libertação de tromboxano A2 e serotonina por parte das plaquetas activadas presentes no coágulo alojado na bifurcação aórtica (Taylor, 2014). Num *case-report* onde um canídeo com um trombo na artéria aorta possuía sinais de afecção motora sem doença neurológica, com a instituição de terapia trombolítica, houve o restabelecimento do fluxo sanguíneo, o paciente recuperou a capacidade motora (Guevar *et al.*, 2013).

5. Conclusão

A tomografia computadorizada com recurso à angiografia é uma ferramenta útil na detecção de trombos.

Alguns dos pacientes da amostra do presente estudo, realizaram o exame de tomografia computadorizada com angiografia para estadiamento de tumores, avaliação de lesões de origem traumática ou para investigação mais detalhada de um problema para o qual foram referidos. Sendo que em alguns dos casos a descoberta de um trombo num vaso foi um achado imagiológico.

É importante sensibilizar os clínicos a prescreverem um exame de tomografia computadorizada com angiografia quando os pacientes possuem sinais clínicos compatíveis com tromboembolismo, especialmente em doenças como neoplasia, AHIM, CID, hiperadrenocorticism, nefropatia com perda de proteína, enteropatia com perda de proteína, pancreatite aguda necrosante, diabetes mellitus e doença cardíaca.

Apesar da amostra do presente trabalho ser pequena, a prevalência de 23% (3) de trombos alojados na veia cava e 23% (3) alojados na artéria aorta, e a doença concomitante associada ao tromboembolismo mais prevalente foi neoplasia 70% (7). Dada a raridade da prevalência descrita na bibliografia de trombos alojados na artéria aorta e na veia cava, podemos colocar a hipótese de que a doença tromboembólica é subdiagnosticada em medicina veterinária.

Julgamos ser importante a criação de um consenso relativamente à abordagem da doença tromboembólica bem como na instituição de terapia profilática em doenças que predisponham os pacientes para estados hipercoaguláveis ou protrombóticos.

6. Limitações do estudo

O facto de se tratar de um estudo retrospectivo pode condicionar a inclusão e análise estatística dos casos observados. Algumas das limitações encontradas no presente estudo foram o pequeno tamanho da amostra e o facto de as doenças concomitantes correspondentes a suspeita de neoplasia não terem um diagnóstico histopatológico de confirmação, a razão para a ausência do diagnóstico definitivo deve-se ao facto de os pacientes em questão deslocarem-se ao CHV por referência de uma clínica ou hospital para realizar a tomografia computadorizada.

7. Bibliografia

Axlund, T. W. *et al.* (2004) 'Fibrocartilaginous embolic encephalomyelopathy of the brainstem and midcervical spinal cord in a dog.', *Journal of veterinary internal medicine*, 18(5), pp. 765–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15515599> (Accessed: 14 November 2017).

Baker, D. C. (2012) 'Diagnosis of Disorders of Hemostasis', in Thrall, M. A. *et al.* (eds) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. 2nd edn. Wiley, pp. 185–204.

Barret, K. A. (2010) 'Cardiac Emergencies', in Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult vol 1*. 7th edn. 7th: Saunders Elsevier, pp. 1432–1436.

Barton, M. H. *et al.* (1998) 'Hemostatic and fibrinolytic indices in neonatal foals with presumed septicemia. - PubMed - NCBI', *Journal Vet Internam med*, 12(1), pp. 26–35.

Bateman, S. W. *et al.* (1999) 'Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit.', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(6), pp. 798–804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496131> (Accessed: 10 November 2017).

Boswood, A., Lamb, C. R. and White, R. N. (2000) 'Aortic and iliac thrombosis in six dogs', *Journal of Small Animal Practice*, 41, pp. 109–114.

Boudreaux, M. K., Dillon, A. R. and Spano, J. S. (1989) 'Enhanced platelet reactivity in heartworm-infected dogs.', *American journal of veterinary research*, 50(9), pp. 1544–7.

Brofman, P. J. and Thrall, D. E. (2006) 'Magnetic resonance imaging findings in a dog with caudal aortic thromboembolism and ischemic myopathy', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 47(4), pp. 334–338. doi: 10.1111/j.1740-8261.2006.00149.x.

Brooks, M. (2000) 'Coagulopathies and Thrombosis', in Ettinger, S. J. and Feldman, B. F. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th edn. Philadelphia: Saunders, pp. 1829–41.

Brooks, M. B. and Catalfamo, J. L. (2013) 'Current Diagnostic Trends in Coagulation

Disorders Among Dogs and Cats', *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. Available at: <file:///Users/filipegarrido/Downloads/brooks2013.pdf> (Accessed: 19 October 2017).

Burns, M. G. *et al.* (1981) 'Pulmonary artery thrombosis in three dogs with hyperadrenocorticism.', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178(4), pp. 388–93.

Cachin, M. and Vandeveld, M. (1990) 'Cerebral infarction associated with septic thromboemboli in the dog', in *Proceedings of the 8th Annual Meeting Veterinary Internal Medicine Forum*. Washington, DC: ACVIM, p. 1136.

Caine, G. J. *et al.* (2002) 'The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate', *Neoplasia*, 4(6), pp. 465–473.

Carr, A. P., Panciera, D. L. and Kidd, L. (2002) 'Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs.', *Journal of veterinary internal medicine*, 16(5), pp. 504–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12322697>.

Collazo, V., Alonso, C. and Frutos, G. (2013) 'Validation of an automated chromogenic assay of potency of factor VIII in commercial concentrates', *International Journal of Laboratory Hematology*, 35(1), pp. 38–45.

Cook, A. and Cowgill, L. (1996) 'Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992)', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(4), pp. 313–322.

Cook, L. B. *et al.* (2005) 'Vascular Encephalopathy Associated With Bacterial Endocarditis in Four Dogs', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(4), pp. 252–258.

Costa, M. F. e (2005) *Dicionário de termos médicos*. Porto Editora.

Couto, C. G. (2010) 'Hemostasis disorders', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small animal internal medicine*. 4th edn. Mosby Elsevier, pp. 1211–1259.

Couto, C. G. (2014) 'Disorders of Hemostasis', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small Animal Internal Medicine*. 5th edn. Elsevier, pp. 1245–1263.

d'Anjou, M.-A. (2007) 'The Sonographic Search for Portosystemic Shunts', *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(3), pp. 104–114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17844816>.

Dalen, J. E. (2002) 'Pulmonary Embolism: What have We Learned Since Virchow?', *Chest*. Elsevier, 122(4), pp. 1440–1456.

Dallap Schaer, B. L. *et al.* (2009) 'Comparison of viscoelastic coagulation analysis and standard coagulation profiles in critically ill neonatal foals to outcome', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1), pp. 88–95.

Dantzker, D. R. *et al.* (1978) 'Gas exchange after pulmonary thromboembolization in dogs.', *Circulation research*. American Heart Association, Inc., 42(1), pp. 92–103.

Darien, B. J. (2000) 'Acquired coagulopathy V: thrombosis', in Feldman, B. F. *et al.* (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Day, M. J. (2010) 'Immune-Mediated Anemias in the Dog', in Weiss, D. J. and Wardrop, K. J. (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Wiley Blackwell, pp. 216–225.

DeLeve, L. D. *et al.* (2009) 'Vascular disorders of the liver', *Hepatology*, 49(5), pp. 1729–1764. doi: 10.1002/hep.22772.

Donati, M. B. and Falanga, A. (2001) 'Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy', *Acta Haematologica*, 106(1–2), pp. 18–24.

Donnellan, E. *et al.* (2014) 'Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management.', *Current oncology (Toronto, Ont.)*. Multimed Inc., 21(3), pp. 134–43. doi: 10.3747/co.21.1864.

Drost, W. T. *et al.* (1999) 'Aortoiliac thrombus secondary to a mineralized arteriosclerotic lesion.', *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 40(3), pp. 262–6.

Dufort, M. D. and Matros, L. (2005) 'Acquired coagulopathies', in Ettinger, S. J. and

Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th edn. St. Louis: Saunders.

Dunn, M. E. (2010) 'Acquired Coagulopathies', in Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult vol 1*. 7th edn. Saunders Elsevier, pp. 2346–59.

Dunn, M. E. and Brooks, M. (2009) 'Antiplatelet and anticoagulant therapy', in Bonagura, J. and Twedt, D. (eds) *Kirk's current veterinary therapy XIV*. 14th edn. Philadelphia: Saunders.

Elliott, I. and Skerritt, G. C. (2010) *Handbook of Small Animal MRI*. Wiley-Blackwell.

Feldman, B. F. *et al.* (1981) 'Biochemical and coagulation changes in a canine model of acute necrotizing pancreatitis.', *American journal of veterinary research*, 42(5), pp. 805–9.

Feldman, B. F., Rasedee, A. and Feldman, E. C. (1986) 'Haemostatic abnormalities in canine Cushing's syndrome.', *Research in veterinary science*, 41(2), pp. 228–30.

Figueiredo, A. S. *et al.* (2013) 'Expression of the thrombopoietin gene in tissues from healthy dogs', *Journal of Comparative Pathology*. Elsevier Ltd, 149(2–3), pp. 298–302.

Fritsma, M. G. and Fritsma, G. A. (2012) 'Normal Hemostasis and Coagulation', in Rodak, B. F., Fritsma, G. A., and Keohane, E. M. (eds) *Hematology Clinical Principles and Applications*. 4th edn. St. Louis: Elsevier Saunders, pp. 626–646.

Ganter, M. T. and Hofer, C. K. (2008) 'Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices', *Anesthesia & Analgesia*, 106(5), pp. 1366–1375.

Garosi, L. *et al.* (2005) 'Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004).', *Journal of veterinary internal medicine*, 19(5), pp. 725–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231718> (Accessed: 14 November 2017).

Garosi, L. S. (2010) 'Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats', *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. Elsevier Ltd, 40(1), pp. 65–79. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.09.001.

Goggs, R. *et al.* (2009) 'Pulmonary thromboembolism: State-of-the-Art-Review', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1), pp. 30–52.

Gonçalves, R. *et al.* (2008) 'Clinical and neurological characteristics of aortic thromboembolism in dogs', *Journal of Small Animal Practice*, 49(4), pp. 178–184. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00530.x.

Good, L. I. and Manning, A. M. (2003) 'Thromboembolic disease: Predispositions & clinical management', *Compendium*, 25(9), pp. 660–675.

Gorgas, D. (2011) 'Physical principles', in Barr, F. and Gaschen, L. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography*. 1st edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 1–14.

Green, R. A. and Kabel, A. L. (1982) 'Hypercoagulable state in three dogs with nephrotic syndrome: role of acquired antithrombin III deficiency.', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181(9), pp. 914–7.

Guevar, J. *et al.* (2013) 'What Is Your Neurologic Diagnosis?', *Journal of the American Veterinary Medical Association*. American Veterinary Medical Association 1931 North Meacham Road - Suite 100, Schaumburg, IL 60173 USA 847-925-8070 847-925-1329 avmajournals@avma.org, 242(5), pp. 619–621. doi: 10.2460/javma.242.5.619.

Hack, C. E. and Zeerleder, S. (2001) 'The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation.', *Critical care medicine*, 29(7), pp. S21-7.

Hackner, S. G. (2007) 'Haematological emergencies', in King, L. G. and Boag, A. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Medicine Emergency*. 2nd edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 192–214.

Hackner, S. G. and Schaer, B. D. (2010) 'Thrombotic Disorders', in Weiss, D. J. and Wardrop, K. J. (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Ames: Blackwell Publishing Ltd, pp. 668–678.

Handagama, P. *et al.* (1986) 'Scanning electron microscopic studies of megakaryocytes and platelet formation in the dog and rat.', *American Journal of Veterinary Research*.

Handin, R. I. (2001) 'Bleeding and Thrombosis', in Braunwald, E. et al. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine Vol I*. 15th edn. McGraw Hill, pp. 375–381.

Hargis, A. M. et al. (1981) 'Relationship of hypothyroidism to diabetes mellitus, renal amyloidosis, and thrombosis in purebred Beagles', *American Journal of Veterinary Research*. American Veterinary Medical Association.

Hawkins, E. C. (2010) 'Respiratory System disorders', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small animal internal medicine*. 4th edn. Mosby Elsevier, pp. 301–320.

Hoskins, J. D., Ochoa, R. and Hawkins, B. J. (1965) 'Portal vein thrombosis in a dog: A case report', *Journal - American Animal Hospital Association (USA)*. Available at: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US7923918> (Accessed: 9 November 2017).

Hylands, R. (2007) 'Veterinary diagnostic imaging. Lobar hepatic infarction with hemorrhage, secondary to a condition of chronic lymphocytic portal hepatitis with dissecting fibrosis and abundant copper accumulation.', *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*. Canadian Veterinary Medical Association, 48(2), pp. 207–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334039>.

Jacinto, A. M. L. et al. (2017) 'Thromboembolism in Dogs with Protein-Losing Enteropathy with Non-Neoplastic Chronic Small Intestinal Disease', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(3), pp. 185–192. Available at: <http://jaaha.org/doi/10.5326/JAAHA-MS-6328>.

Johnson, L. R. (2009) 'Pulmonary Thromboembolism', in Silverstein, D. and Hopper, K. (eds) *Small animal critical care medicine*. 1st edn. Saunders Elsevier, pp. 114–117.

Johnson, L. R., Lappin, M. R. and Baker, D. C. (1999) 'Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995.', *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*.

Joseph, R. J. et al. (1965) 'Canine cerebrovascular disease: clinical and pathological findings in 17 cases', *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*. Available at: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US8868179> (Accessed: 14 November 2017).

Junqueira, L. C. and Carneiro, J. (2008) *Histologia Básica*. 11st edn, *Histología Básica*. 11st edn. Guanabara Koogan.

Kauffmann, R. H. *et al.* (1978) 'Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome.', *The American journal of medicine*, 65(4), pp. 607–13.

Kerekes, L. *et al.* (2001) 'Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis. - PubMed - NCBI', 42, pp. 1746–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813615/> (Accessed: 20 January 2018).

Kinns, J. (2011) 'Abdomen', in Barr, F. and Gaschen, L. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography*. 1st edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 72–84.

Kirberger, R. M. and Zambelli, A. (2007) 'Imaging diagnosis - Aortic thromboembolism associated with spirocercosis in a dog', *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48(5), pp. 418–420.

Kobayashi, N. and Takeda, Y. (1977) 'Studies of the effects of estradiol, progesterone, cortisol, thrombophlebitis, and typhoid vaccine on synthesis and catabolism of antithrombin III in the dog.', *Thrombosis and haemostasis*, 37(1), pp. 111–22.

Kol, A. and Borjesson, D. L. (2010) 'Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine', *Veterinary Clinical Pathology*, 39(4), pp. 405–416.

Kotani, T. *et al.* (1975) 'Cerebral infarction caused by *Dirofilaria immitis* in three dogs', *Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science*, 37(4), pp. 379–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1238861> (Accessed: 14 November 2017).

Kristensen, A. T. *et al.* (2008) 'Evaluation of Human Recombinant Tissue Factor-Activated Thromboelastography in 49 Dogs with Neoplasia', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), pp. 140–147.

Lake-Bakaar, G. A., Johnson, E. G. and Griffiths, L. G. (2012) 'Aortic thrombosis in dogs: 31 cases (2000–2010)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(7), pp. 910–915. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013504> (Accessed: 13 November 2017).

Lamb, C. R. *et al.* (1996) 'Ultrasonographic diagnosis of portal vein thrombosis in four dogs', *Veterinary Radiology and Ultrasound*. Blackwell Publishing Ltd, 37(2), pp. 121–129.

Lang, I. M. *et al.* (1993) 'Factors contributing to increased vascular fibrinolytic activity in mongrel dogs.', *Circulation*.

LaRue, M. J. and Murtaugh, R. J. (1990) 'Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987).', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(10), pp. 1368–72.

Laurenson, M. P. *et al.* (2010) 'Concurrent Diseases and Conditions in Dogs with Splenic Vein Thrombosis', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), pp. 1298–1304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840302> (Accessed: 9 November 2017).

Levi, M. and van der Poll, T. (2005) 'Two-Way Interactions Between Inflammation and Coagulation', *Trends in Cardiovascular Medicine*, 15(7), pp. 254–259.

Levy, S. E. and Simmons, D. H. (1975) 'Mechanism of arterial hypoxemia following pulmonary thromboembolism in dogs.', *Journal of applied physiology*, 39(1), pp. 41–6.

Llabrés-Díaz, F. (2009) 'Abdominal Vessels', in O'Brien, R. and Barr, F. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging*. 1st edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 49–58.

Lubas, G. *et al.* (2010) 'Laboratory Testing of Coagulation Disorders', in Weiss, D. J. and Wardrop, K. J. (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Wiley Blackwell, pp. 1082–1100.

Mackin, A. (2000) 'Immune-Mediated Haemolytic Anaemia', in Day, M. J., Mackin, A., and Littlewood, J. D. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. 1st edn. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 67–77.

Mason, N. *et al.* (2003) 'Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: a randomized controlled clinical trial.', *Journal of veterinary internal medicine*, 17(2), pp. 206–12.

McConnell, J. F., Garosi, L. and Platt, S. R. (2005) 'Magnetic resonance imaging findings of presumed cerebellar cerebrovascular accident in twelve dogs.', *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 46(1), pp. 1–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693551>.

McConnell, M. F. (2000) 'Overview of Haemostasis', in Day, M., Mackin, A., and Littlewood, J. (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp. 165–171.

Mikhailidis, D. P. and Ganotakis, E. S. (1996) 'Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis', *Platelets*, 7(3), pp. 125–137.

Mischke, R. (2005) 'Acute haemostatic changes in accidentally traumatised dogs', *The Veterinary Journal*, 169(1), pp. 60–64.

Mitchell, K. and Kruth, S. (2010) 'Immune-Mediated Hemolytic Anemia and Other Regenerative Anemias', in Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult vol 1*. 7th edn, pp. 2263–2284.

Moberg, L. *et al.* (no date) 'Production of tissue factor by pancreatic islet cells as a trigger of detrimental thrombotic reactions in clinical islet transplantation.', *Lancet (London, England)*, 360(9350), pp. 2039–45.

Moser, K. M. *et al.* (1973) 'In vivo and post mortem dissolution rates of pulmonary emboli and venous thrombi in the dog.', *Circulation*. American Heart Association, Inc., 48(1), pp. 170–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4781236> (Accessed: 21 October 2017).

Mosier, D. A. (2007) 'Vascular disorders and thrombosis', in McGavin, M. D. and Zachary, J. F. (eds) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 4th edn. St. Louis: Mosby Elsevier, pp. 63–99.

Natarajan, A., Zaman, A. G. and Marshall, S. M. (2008) 'Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents', *Diabetes and Vascular Disease Research*, 5(2), pp. 138–144.

Norris, C. R., Griffey, S. M. and Samii, V. F. (1999) 'Pulmonary thromboembolism in

cats: 29 cases (1987-1997).', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(11), pp. 1650–4.

Orbell, J. H. *et al.* (2008) 'Imaging of deep vein thrombosis', *British Journal of Surgery*, 95(2), pp. 137–146.

Palmer, K. G., King, L. G. and Van Winkle, T. J. (1998) 'Clinical manifestations and associated disease syndromes in dogs with cranial vena cava thrombosis: 17 cases (1989-1996)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(2), pp. 220–4.

Patton, C. S. and Garner, F. M. (1970) 'Cerebral infarction caused by heartworms (*Dirofilaria immitis*) in a dog.', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 156(5), pp. 600–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5461695> (Accessed: 14 November 2017).

Pond, G. D., Ovitt, T. W. and Capp, M. P. (1983) 'Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease.', *Radiology*, 147(2), pp. 345–350.

Ponziani, F. R. *et al.* (2010) 'Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment.', *World journal of gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc, 16(2), pp. 143–55. doi: 10.3748/WJG.V16.I2.143.

Purvis, D. and Kirby, R. (1994) 'Systemic inflammatory response syndrome: septic shock.', *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 24(6), pp. 1225–47.

Reece, W. O. (2015) 'The Composition and Functions of Blood', in William O. Reece (ed.) *Duke's Physiology of Domestic Animals*. 13th edn. Wiley Blackwell, pp. 114–136.

Respass, M. *et al.* (2012) 'Portal Vein Thrombosis in 33 Dogs: 1998 – 2011', pp. 230–237.

Rudloff, E. and Kirby, R. (2009) 'Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and management', in Bonagura, J. and Twedt, D. (eds) *Kirk's current veterinary therapy XIV*. Saunders.

Ruggeri, Z. M. (1999) 'Structure and function of von Willebrand factor.', *Thrombosis and haemostasis*, 82(2), pp. 576–84.

Scaglione, M. *et al.* (2008) 'Imaging assessment of acute pancreatitis: a review.', *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 29(5), pp. 322–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18853839>.

Schatzberg, S. J. (2010) 'Neurologic Examination and Neuroanatomic Diagnosis', in Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult vol 2*. 7th edn. Saunders Elsevier, pp. 845–887.

Schermerhorn, T., Pembleton-Corbett, J. R. and Kornreich, B. (2004) 'Pulmonary thromboembolism in cats.', *Journal of veterinary internal medicine*, 18(4), pp. 533–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15320593> (Accessed: 21 October 2017).

Schwarz, T. and O'Brien, R. (2011) 'CT Acquisition principles', in Schwartz, T. and Saunders, J. (eds) *Veterinary Computed Tomography*. 1st edn. Wiley Blackwell, pp. 9–27.

Scott-Moncrieff, J. *et al.* (2001) 'Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(3), pp. 220–227.

Scott-Moncrieff, J. C. (2014) 'Immune-mediated disorders', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small animal internal medicine*. 5th edn. St. Louis: Elsevier, pp. 1398–1417.

Singhal, R. and Brimble, K. S. (2006) 'Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management', *Thrombosis Research*, 118(3), pp. 397–407.

Smith, S. A. (2010) 'Overview of Hemostasis', in Weiss, D. J. and Wardrop, K. J. (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Wiley Blackwell, pp. 635–660.

Stein, P. D. *et al.* (2007) 'Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of the PIOPED II Investigators', *Radiology*, 242(1), pp. 15–21.

Stockham, S. L. and Scott, M. A. (Michael A. (2008) 'Fundamentals of veterinary clinical pathology'. Blackwell Pub, p. 908.

Sykes, J. E. *et al.* (2006) 'Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992–2005)', *Journal of the American Veterinary Medical*

Association, 228(11), pp. 1735–1747.

Tapson, V. F. (2008) 'Acute Pulmonary Embolism', *New England Journal of Medicine*, 358(10), pp. 1037–1052.

Tarnow, I. *et al.* (2007) 'Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure.', *Journal of veterinary internal medicine*, 21(3), pp. 451–7.

Taylor, F. B. *et al.* (2001) 'Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation.', *Thrombosis and haemostasis*, 86(5), pp. 1327–30.

Taylor, S. M. (2014) 'Disorders of Peripheral Nerves and the Neuromuscular Junction', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small animal internal medicine*. 5th edn. Philadelphia: Elsevier, pp. 1000–1007.

Thomas, J. S. (2010) 'Non-Immune-Mediated Thrombocytopenia', in J. WEISS, D. and WARDROP, K. J. (eds) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Wiley Blackwell, pp. 596–604.

Thomas, J., Winkle, V. and Liu, S. M. (1994) 'Clinical and Pathological Features of Aortic Thromboembolism in 36 Dogs', 3(1), pp. 13–21.

Thrall, A. M. (2012) 'Regenerative Anemia', in Thrall, A. M. *et al.* (eds) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. 2nd edn. Wiley Blackwell, pp. 87–113.

Tidwell, S. A. *et al.* (2007) 'Incidence of Pulmonary Embolism After Non-Cemented Total Hip Arthroplasty in Eleven Dogs: Computed Tomographic Pulmonary Angiography and Pulmonary Perfusion Scintigraphy', *Veterinary Surgery*, 36(1), pp. 37–42.

Triplett, D. A. (2000) 'Coagulation and bleeding disorders: review and update.', *Clinical chemistry*, 46(8 Pt 2), pp. 1260–9.

Tsiolakidou, G. and Koutroubakis, I.-E. (2008) 'Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors.', *World journal of gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc, 14(28), pp. 4440–4. doi: 10.3748/WJG.14.4440.

Vallet, B. and Wiel, E. (2001) 'Endothelial cell dysfunction and coagulation.', *Critical*

care medicine, 29(7), pp. 36–41.

Vayá, A. *et al.* (2002) 'Biological risk factors for deep vein thrombosis.', *Clinical hemorheology and microcirculation*, 26(1), pp. 41–53.

Vilar Saavedra, P. *et al.* (2011) 'Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: A thromboelastographic characterization of hypercoagulability', *The Veterinary Journal*, 190(2), pp. 78–83. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.02.025.

Virchow, R. L. K. (1978) 'Cellular Pathology. 1859 special ed.', in. London: John Churchill, pp. 204–207.

Walker, J. B. and Nesheim, M. E. (1999) 'The molecular weights, mass distribution, chain composition, and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin.', *The Journal of biological chemistry*, 274(8), pp. 5201–12.

Ware, W. A. (2014) 'Thromboembolic Disease', in Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small Animal Internal Medicine*. 5th edn. Elsevier, pp. 199–223.

Weiss, D. J. and Brazzell, J. L. (2006) 'Detection of activated platelets in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia.', *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*.

Wiinberg, B. *et al.* (2008) 'Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), pp. 357–365.

Williams, T. P. E. *et al.* (2017) 'Aortic thrombosis in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(1), pp. 9–22. doi: 10.1111/vec.12527.

Van Winkle, T. J. and Bruce, E. (1993) 'Thrombosis of the Portal Vein in Eleven Dogs', *Veterinary Pathology*, 30(1), pp. 28–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442325>.