

SUSIE PIRES MARQUES

**Escala de CID Modificada adaptada à espécie canina
como indicador precoce de prognóstico**

Orientador: Professora Doutora Joana Catita

Co-orientador: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

SUSIE PIRES MARQUES

**Escala de CID Modificada adaptada à espécie canina
como indicador precoce de prognóstico**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, com Despacho de Nomeação de Júri N° 95/2021 de 23 de Março de 2021 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Sofia Van Harten;

Arguente: Professora Doutora Maria João Soares;

Orientador: Professora Doutora Joana Catita;

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

“A sorte de um Homem é escapar”

Ditado popular

Agradecimentos:

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, docentes e colaboradores, obrigada por seis anos de transmissão de conhecimentos e experiências.

À Dr.^a Ângela Martins, por ter aberto as portas do Hospital Veterinário da Arrábida e da sua casa. Por todo os ensinamentos, dedicação e amizade transmitida ao longo destes meses. Obrigada por tudo.

À Professora Doutora Joana Catita, por toda a disponibilidade que demonstrou ao longo desta etapa e por toda a ajuda dada para a elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e irmão por me incentivarem a dar o meu melhor, por acreditarem em mim e serem um exemplo de força e amor incondicional.

Aos meus colegas de curso, em especial Beatriz, Rita, Maria, Margarida, Mafalda, Carlos, Gonçalo, José, Bernardo e Bruno, obrigada pela companhia, pelos bons momentos de alegria e disparate que elevaram estes seis anos e os tornaram inesquecíveis.

Um agradecimento especial a toda a equipa do HVA e CRAA pela simpatia, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Resumo

A coagulação intravascular disseminada (CID) é uma síndrome caracterizada pela ativação intravascular da coagulação aguda e generalizada e subsequente formação de depósitos intravasculares de fibrina, criando complicações trombóticas e em situações graves disfunção multiorgânica.

Em Medicina Humana o diagnóstico de CID é difícil devido ao quadro clínico inespecífico que se associa a inúmeras patologias e à falta de um teste de referência, por isso, recorre-se a séries de exames laboratoriais combinados num sistema de pontuação da CID. Na Medicina Veterinária, as escalas de pontuação de CID são escassas e pouco utilizadas. O presente estudo adaptou a escala de JAAM CID utilizada na Medicina Humana ao cão e analisou a correlação entre a pontuação atribuída na Escala de CID Modificada de 20 cães com sinais compatíveis com CID e a taxa de mortalidade durante os dias de hospitalização.

Verificou-se que os animais com valores da escala superiores a 4 nas primeiras 24 horas de internamente apresentaram uma mortalidade de 100%. Desta forma, conclui-se que a utilização da Escala de CID Modificada em cães com sinais de coagulopatia apresenta relevância em prever o risco de morte, determinando um prognóstico precoce de CID, que poderá antecipar o tratamento e potencialmente melhor a taxa de sobrevivência em regime de hospitalização.

Palavras-chave: coagulopatia canina; coagulação intravascular disseminada (CID); Escala de CID Modificada; prognóstico; JAAM CID.

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome characterized by acute intravascular activation of coagulation with loss of localization and sequential intravascular fibrin formation which can lead to thromboembolic complications and in severe cases organ dysfunction.

In the field of Human Medicine, the diagnosis of DIC is difficult, not only due to the variety of symptoms presented that are common to many pathologies but also the lack of gold standard tests specific for this condition. As such, the diagnosis is based on a group of laboratory tests which are organized according to scoring systems. In Veterinary Medicine DIC scoring systems are limited and rarely applied. The present study adapted JAAM CID scoring system to Veterinary Medicine and analyzed the correlation between the score from *Escala de CID Modificada* of 20 dogs with compatible signs of DIC and the mortality rate during hospitalization.

It was found that animals with values above 4 presented a mortality rate of 100% within the first 24-hour period post hospitalization. Thus, it can be concluded that the application of *Escala de CID Modificada* on dogs with clinical signs of coagulopathy is relevant in anticipating treatment and may enhance the survival rate during the hospitalization period.

Key words: canine coagulopathy; disseminated intravascular coagulation (DIC); Escala de CID Modificado; JAAM CID.

Abreviaturas, siglas e símbolos

%- Percentagem

>- superior, maior;

≤ - inferior ou igual

µg/ml- micrograma por mililitro

AAC- ácido aminocapróico

ADP- Adenosina difosfato (do inglês, “*Adenosine Diphosphate*”)

APP- proteína de fase aguda (do inglês, “*Acute Phase Protein*”)

APTT- Tempo de Protrombina Parcial Ativada (do inglês, “*Activated Partial Thromboplastin Time*”)

AT- Antitrombina

ATP- Adenosina trifosfato (do inglês, “*Adenosine Triphosphate*”)

ATX- ácido tranexâmico

b.p.m.- batimentos por minuto

CID- Coagulação Intravascular Disseminada

CRAA- Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

DAMP- Padrões moleculares associados à lesão (do inglês, “*Damage-Associated Molecular Patterns*”)

et al- e outros, (locução latina “*bis in die*”)

FC- Frequência cardíaca

FDP- Produtos de degradação da fibrina (do inglês, “*Fibrin Degradation Products*”)

FMV-UL- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa

Fr- Frequência relativa

FR- Frequência respiratória

HVA- Hospital Veterinário na Arrábida

IL- Interleucina

IM- intramuscular

ISTH- do ingles, *International Society of Thrombosis and Haemostasis*

IV- intravenoso

JAAM- do inglês, *Japanese Association for Acute Medicine*

JMHW- do ingles, *Japanese Ministry of health and Welfare*

LPS- lipopolissacarideo

mg/kg- miligrama por quilograma

mg/L- miligrama por litro

MODS- Síndrome de Disfunção Multiorgânica (do inglês, “*Multiple Organ Dysfunction*”)

NET- do inglês, *neutrophil extracellular traps*

PAI-1- Inibidor da ativação do plasminogénio-1 (do inglês, “*Plasminogen Activator Inhibitor*”)

PAM- pressão arterial média

PAMPs- Padrões Moleculares associado a Agentes Patogénicos (do inglês, “*Pathogen-Associated Molecular Patterns*”)

PAS- pressão arterial sistólica

PO- do latim, “*per os*”

PRR- Recetores de Reconhecimento de Padrão (do inglês, “*Pattern Recognition Receptors*”)

PS- fosfolípidos (do inglês “*Phospholipids*”)

PT- Tempo de Protrombina (do inglês, “*Prothrombin Time*”)

QID- quatro vezes ao dia (do latim “*quater in die*”)

r.p.m.- respirações por minuto

SC- subcutâneo

SID- uma vez por dia (do latim, “*semel in die*”)

SIRS- Síndrome de resposta sistêmica inflamatória (do inglês, “*Systemic Inflammatory Response Syndrome*”)

SOFA- do inglês, “*Sequential Organ Failure Assessment*”

TAFI- inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (do inglês, “*Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor*”)

TC- tomografia computadorizada

TEG- Tromboelastografia

TF- fator tecidual (do inglês, “*Tissue factor*”)

TFPI- inibidor da via do fator tecidual (do inglês, “*Tissue Factor Pathway Inhibitor*”)

TID- três vezes por dia (do latim, “*ter in die*”)

tPA- ativador do plasminogénio tecidual (do inglês, “*Tissue Plasminogen activator*”)

TRC- tempo de repleção capilar

U/ml- unidade por mililitro

uPA- ativador do plasminogénio tipo uroquinase (do inglês, “*Urokinase Plasminogen Activator*”)

vWF- fator de von Willebrand (do inglês, “*von Willebrand factor*”)

Índice Geral

I- Relatório de Estágio Curricular	13
1. Casuística de estágio.....	13
2. Distribuição da casuística	13
2.1. Descrição da casuística por espécie animal.....	13
2.2. Distribuição da casuística por área clínica	14
2.2.1. Medicina preventiva	14
2.2.2. Clínica médica	15
2.2.3. Clínica cirúrgica	16
2.2.4. Medicina de urgência.....	17
2.2.5. Medicina física e reabilitação funcional	17
2.2.6. Exames complementares de diagnóstico	18
II- Introdução.....	19
1. Hemóstase	19
1.1. Hemóstase primária	19
1.2. Hemóstase secundária.....	21
1.3. Distúrbios de hemóstase	24
1.4. Fibrinólise.....	24
2. Coagulação intravascular disseminada.....	26
2.1. Etiologia de Coagulação Intravascular Disseminada.....	26
2.2. Fisiopatologia de Coagulação Intravascular Disseminada.....	27
2.3. Manifestações clínicas	30
2.4. Diagnóstico.....	32
2.3. Tratamento.....	37
2.4. Prognóstico	42
2.5. Escalas de pontuação da Coagulação Intravascular Disseminada:.....	42
III. Estudo	46
1. Material e Métodos	46
1.1. Desenho da Escala de CID Modificada:	46
1.2. População do estudo	48
1.3. Recolha de dados	49

1.4.	Análise da população de estudo.....	50
1.5.	Análise estatística	51
2.	Resultados:.....	52
2.1.	Descrição da população de estudo	52
3.	Discussão	62
4.	Conclusão.....	66
Referências bibliográficas.....		67
Anexos:		I

Anexo I:	I
Anexo II:	II
Anexo III:	III

Índice de Tabelas

Tabela 1 Manifestações clínicas de alterações de hemóstase primária e secundária adaptado de Nelson&Couto, 2008.....	24
Tabela 2- Doenças associadas a CID (adaptado em Bruchim et al., 2008 e Levi & Poll, 2013)	27
Tabela 3-Manifestações clínicas das diferentes fases de CID (adaptado de Thachil&Hock, 2012).....	31
Tabela 4- Interpretação da alteração nos tempos de coagulação (adaptado de Cornell University, 2019b).....	33
Tabela 5- Escala de pontuação JAAM CID criada por Japanese Association for Acute Medicine (adaptado de Gando et al., 2013).....	43
Tabela 6- Critérios para o diagnóstico de SIRS canino (adaptado de Laforcade <i>et al.</i> , 2003).....	47
Tabela 7- Escala de CID Modificada	47
Tabela 8- Sistema de pontuação para a coagulação intravascular disseminada criada por International Society on Thrombosis and Haemostasis (adaptado de Gando et al., 2013)	I

Índice de Figuras

Figura 1- Cão com laceração profunda latero-caudal do antebraço distal (direito) (cedido por HVA).	17
Figura 2- Cascata de coagulação (adaptado de Zachary. 2017)	21
Figura 3- Modelo celular da hemóstase secundária (adaptado de Stokol, 2016)	22
Figura 4- Modelo de fibrinólise (adaptado de Zachary, 2017).....	25
Figura 5- Vias patogénicas de CID (adaptado de Papageorgiou et al., 2018).....	28
Figura 8- Representação da ativação de fator de coagulação dependente de vitamina K (Boothe, 2012).....	38
Figura 9- Curva TEG dose-resposta de tPA em plasma humano (coluna da esquerda) e de cão (coluna da direita) (adaptado de Fletcher et al 2014)	40
Figura 10- Curva de TEG em plasma canino com 1000 U/ml de tPA e concentrações graduadas de ácido aminocapróico. (adaptado de Fletcher et al 2014)	41
Figura 11- Protocolo de processamento das amostras de sangue recolhidas por venopunção. 50	

Índice de gráficos

Gráfico 1- Distribuição da casuística por espécie animal.....	13
Gráfico 2- Distribuição da casuística por área clínica.....	14
Gráfico 3- Distribuição casuística por área de medicina preventiva	15
Gráfico 4- Distribuição casuística por área de clínica médica	16
Gráfico 5- Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica	16
Gráfico 6- Distribuição da casuística relativa aos meios de diagnóstico complementares.	18
Gráfico 7- Distribuição da população em estudo de acordo com o grupo etário.	52
Gráfico 8- Distribuição da população em estudo segundo o sexo.....	52
Gráfico 9- Distribuição da população em estudo de acordo com a raça.	53
Gráfico 10- Distribuição da população em estudo de acordo com o porte.....	53
Gráfico 11- Distribuição da população em estudo segundo a etiologia.	54
Gráfico 12- Relação entre os animais positivos a SIRS e o prognóstico da CID na população de estudo.....	55
Gráfico 13- Relação entre os valores de contagem plaquetária e o prognóstico de CID na população em estudo.	56
Gráfico 14- Relação entre os valores de APTT e o prognóstico de CID na população de estudo.	56
Gráfico 15- Relação entre os valores de PT e o prognóstico de CID na população de estudo.	57
Gráfico 16- Relação entre os valores de D-dímeros e o prognóstico de CID na população de estudo.....	57
Gráfico 17- Distribuição dos animais que sobrevivem e morrem durante o período de hospitalização de acordo com a pontuação atribuída na Escala de CID Modificada.	58
Gráfico 18- Distribuição da taxa de mortalidade dos animais durante o período de hospitalização de acordo com a pontuação total atribuída na Escala de CID Modificada.	58
Gráfico 19- Relação entre os grupos etários e o prognóstico de CID da população de estudo.	59

Gráfico 20- Relação entre o sexo e o prognóstico de CID da população de estudo.....	59
Gráfico 21- Relação entre a raça e o prognóstico de CID na população de estudo.....	60
Gráfico 22- Relação entre o porte e o prognóstico de CID na população de estudo.....	60
Gráfico 23- Relação entre a mortalidade e o prognóstico de CID na população de estudo durante o período de internamento (0-13 dias).....	61

I- Relatório de Estágio Curricular

1. Casuística de estágio

O presente relatório apresenta os casos clínicos observados no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA), durante o estágio de 6 meses, compreendidos entre 1 de outubro de 2018 e 28 de fevereiro de 2019.

Durante este período foi possível o acompanhamento de consultas de medicina preventiva, consultas cirúrgicas e exames complementares de diagnóstico associados às mesmas, bem como a realização de atividades relacionadas com o internamento e medicina de urgência. Deste modo, houve consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica do mestrado integrado, bem como a aquisição de novos conhecimentos.

2. Distribuição da casuística

2.1. Descrição da casuística por espécie animal

Durante este período de estágio curricular foram observadas várias espécies de animais, encontrando-se a casuística dividida em cães, gatos e animais exóticos. A maioria dos animais foram cães com 69%, seguindo-se de gatos com 31 %, sendo a minoria os animais exóticos com 0,1%. No total foram observados 2117 casos, conforme representado no Gráfico 1.

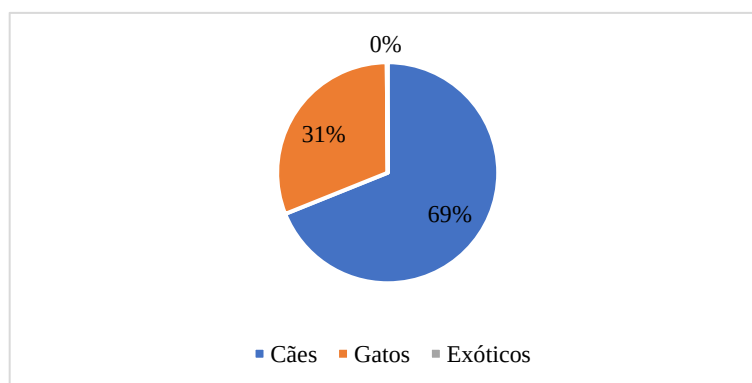


Gráfico 1- Distribuição da casuística por espécie animal

2.2. Distribuição da casuística por área clínica

A casuística encontra-se distribuída por 5 áreas clínicas: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica, medicina de urgências, e medicina física e reabilitação funcional. Para cada uma das áreas são apresentados o número de casos observados por espécie animal, a sua frequência absoluta (FA) e frequência relativa ($Fr = FA/FA_{total} \times 100$). A contabilização dos dados foi realizada com base no número de casos observados e não no número de animais, podendo ocorrer no mesmo animal várias doenças concomitantes e realizarem-se diversos exames complementares de diagnóstico, bem como o facto de uma consulta de medicina interna se tornar numa consulta de abordagem cirúrgica, permitindo a repetição dos dados recolhidos.

Conforme apresentado no Gráfico 2, a área clínica com maior expressão foi a clínica médica, com 45%, seguida de medicina de urgência com 18%, medicina física de reabilitação funcional com 17%, clínica cirúrgica com 11% e, por último a medicina preventiva com 9% com menor expressão.

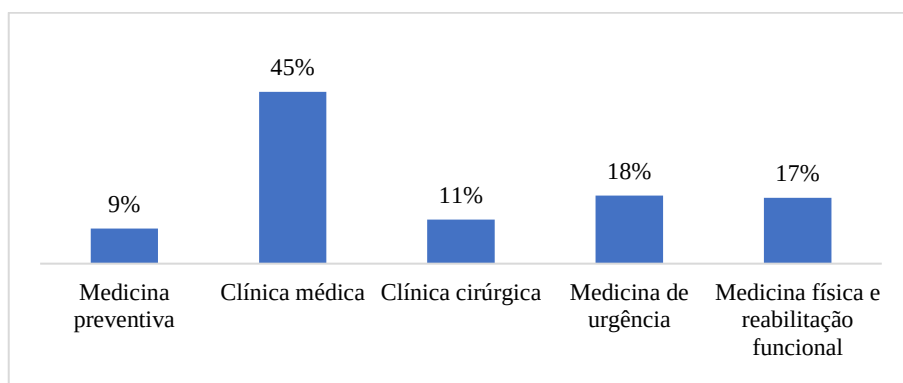


Gráfico 2- Distribuição da casuística por área clínica

2.2.1. Medicina preventiva

A área de medicina preventiva, como referido anteriormente, apresentou menor casuística. Nesta área os casos observados estão relacionados com procedimentos profiláticos, como a desparasitação que representou 49% das consultas e a vacinação que representou 51% das consultas. Adicionalmente, nos cães 57% foram desparasitados e 43% foram vacinados, no caso dos gatos, 33% foram desparasitados e 67% foram vacinados (Gráfico 3).

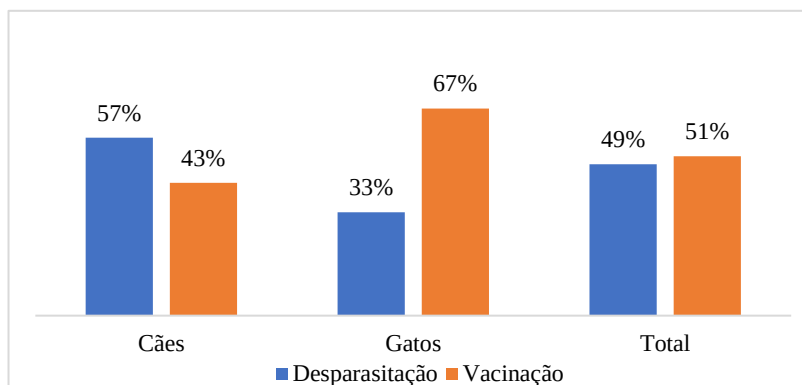


Gráfico 3- Distribuição casuística por área de medicina preventiva

2.2.2. Clínica médica

A área da clínica médica encontra-se dividida nas seguintes especialidades: cardiologia; dermatologia; doenças infecciosas e parasitárias; endocrinologia; gastroenterologia e glândulas anexas; ginecologia, andrologia, reprodução e obstetrícia; neurologia; oftalmologia; oncologia; ortopedia/músculo-esqueléticas; otorrinolaringologia; pneumologia; urologia e nefrologia e toxicologia.

Como observado no Gráfico 4, é possível verificar que as especialidades com maior relevância durante o período de estágio foram a ortopedia e doenças músculo-esqueléticas, e a oncologia ambas com 18%, seguidas por neurologia com 16%. As restantes áreas da clínica médica referidas acima representaram a minoria da casuística com valores entre os 1 e 8%.

A prevalência de casos de ortopedia/músculo-esquelético e neurologia deve-se ao facto de serem áreas de destaque na medicina física e de reabilitação animal, sendo o CRAA um centro de referência nestas áreas (Gráfico 4).

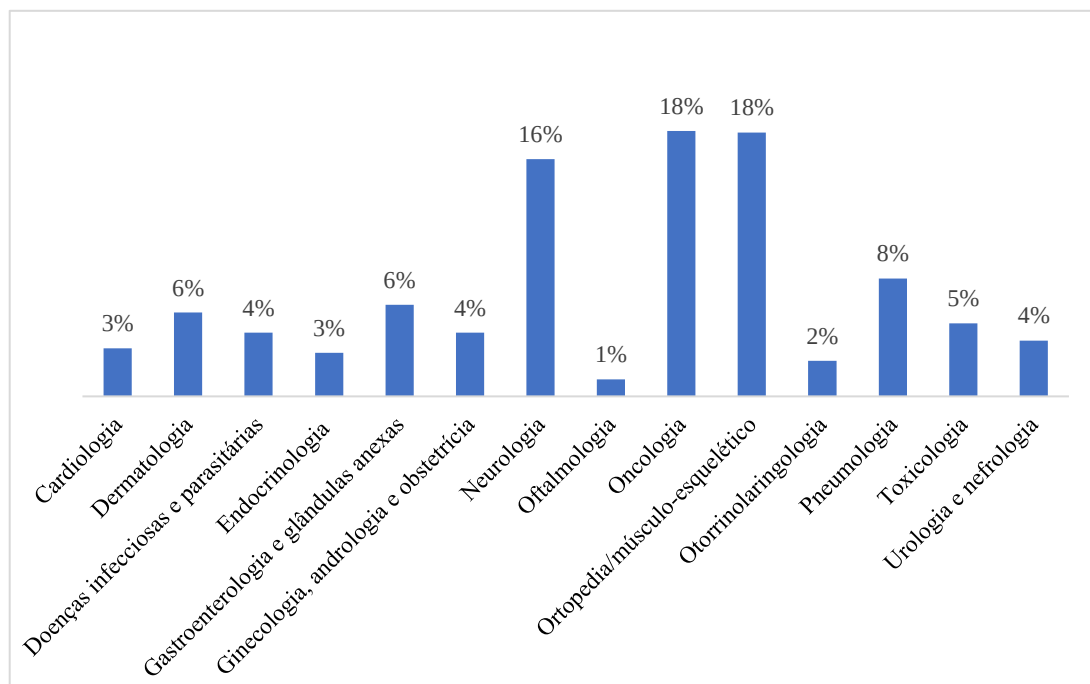


Gráfico 4- Distribuição casuística por área de clínica médica

2.2.3. Clínica cirúrgica

A clínica cirúrgica encontra-se dividida em duas áreas, a cirurgia ortopédica e a cirurgia de tecidos moles, com 12% e 88% respectivamente (Gráfico 5). A cirurgia de tecidos moles apresenta uma maior expressão tanto em cães como em gatos, pois neste grupo foram incluídas as cirurgias ao aparelho reprodutor, como ovariectomias e orquiectomia que representam cerca de 50% das cirurgias realizadas.

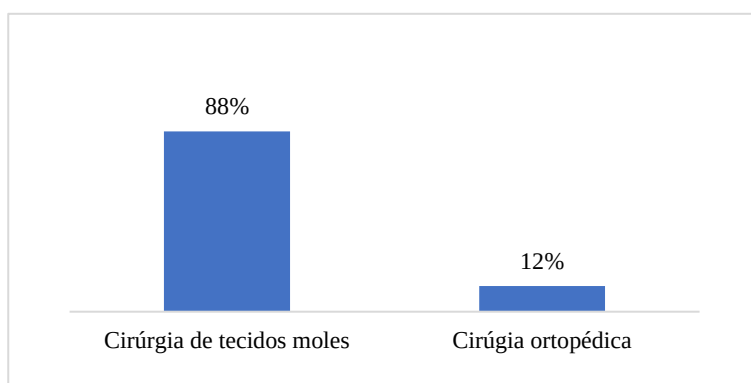


Gráfico 5- Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica

Durante o período de estágio também foi observada a realização de outros procedimentos cirúrgicos, como laparotomias exploratórias e gastropexias, recorrendo-se às mesmas como procedimentos de urgência.

A cirurgia ortopédica apresenta uma menor expressão, sendo que a maioria das cirurgias foi realizada em regime ambulatorio.

2.2.4. Medicina de urgência

As urgências representam a segunda maior área de distribuição de dados estatísticos, com 18%, estando relativamente equilibrada entre os cães e gatos.

As principais urgências foram toxicológicas, neurológicas, respiratórias e politraumatizados (Figura 1). Durante os casos de urgências observados foi permitido acompanhar todos os procedimentos, começando pela triagem rápida para a abordagem primária de modo a promover a estabilização do doente e posterior execução de exames complementares de diagnóstico e tratamento.



Figura 1- Cão com laceração profunda latero-caudal do antebraço distal (direito) (cedido por HVA).

2.2.5. Medicina física e reabilitação funcional

Na área da medicina física e reabilitação funcional, as doenças observadas com maior frequência foram as do foro neurológico. A maioria dos animais consultados foram cães sendo que tanto em cães como em gatos é comum a observação de doenças neurológicas.

2.2.6. Exames complementares de diagnóstico

A realização de exames complementares de diagnóstico é necessária para a obtenção de um diagnóstico definitivo, tendo também um papel importante na monitorização dos doentes internados.

A Gráfico 6 representa os exames complementares realizados durante o período de estágio onde se destaca a realização de eletrocardiograma (25%), hemograma (18%), a ecografia (17%) e análises bioquímicas (16%), sendo que os restantes exames complementares de diagnóstico representaram uma menor percentagem, com valores entre os 0 e 8 %. O eletrocardiograma foi o exame mais realizado, dado que faz parte do protocolo de monitorização, sendo realizado 2 a 3 vezes por dia as animais internados no HVA e CRAA.

As tomografias computadorizadas (TC) acompanhadas foram realizadas pelo Professor Doutor António Ferreira, na Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa (FMV- UL), o que permitiu observar todos os procedimentos, bem como a imagem obtida e o diagnóstico final.

As ecocardiografias observadas foram realizadas pelo Dr. Pedro Parreira, em regime ambulatorio, permitindo assim o seguimento dos doentes cardíacos.

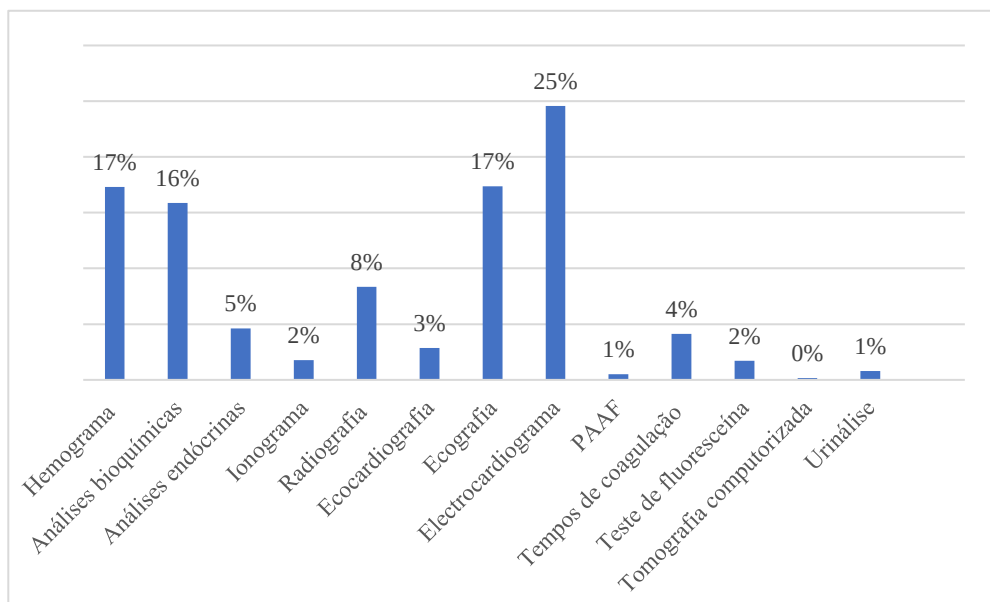


Gráfico 6- Distribuição da casuística relativa aos meios de diagnóstico complementares.

II- Introdução

1. Hemóstase

A hemóstase é um processo fisiológico normal onde a cascata de coagulação repara uma lesão do endotélio vascular limitando a perda de sangue. Em condições fisiológicas normais, há um equilíbrio que favorece as reações anticoagulantes que mantêm o sangue num estado fluido. Na presença de lesão endotelial este equilíbrio é alterado, favorecendo as reações pró-coagulantes. Quando ocorrem alterações patológicas há um descontrolo destes fatores e podemos estar perante situações hemorrágicas ou trombóticas (Couto & Nelson, 2008; Hook & Abrams, 2012; Smith, Travers, & Morrissey, 2016).

A coagulação é um processo altamente regulado onde há interação de plaquetas, endotélio vascular e fatores de coagulação, ocorrendo naturalmente no local da lesão sem pôr em causa a circulação sanguínea. Este processo está dividido em três fases distintas: hemóstase primária, hemóstase secundária e fibrinólise (Smith et al., 2016).

Após a lesão endotelial a sequência de eventos que contribui para a coagulação são, a vasoconstrição temporária, agregação plaquetária, formação de um tampão plaquetário (hemóstase primária), formação de uma rede de fibrina para estabilizar o tampão plaquetário anteriormente formado (hemóstase secundária) e por último a dissolução do coágulo (fibrinólise) e reparação do endotélio (Hall, 2010; Hook & Abrams, 2012).

As plaquetas são essenciais na coagulação e para a integridade vascular, estas contêm glicoproteínas que permitem a sua adesão ao colagénio da matriz subendotelial e a outras plaquetas, bem como atrair células para o local afetado. Adicionalmente, contêm organitos que armazenam grânulos alfa e densos onde se encontram citocinas, fatores de coagulação, fibrinogénio, fator de von Willebrand (vWf), adenosina difosfato (ADP), serotonina, fator de crescimento e cálcio (Chapin & Hajjar, 2015; Stokol, 2016; Zachary, 2017).

1.1. Hemóstase primária

A hemóstase primária é o encerramento de um vaso após lesão, ocorrendo a resposta vascular, plaquetária e formação de tampão plaquetário. A formação deste tampão plaquetário serve como estrutura base, na qual a hemóstase secundária vai “construir” um coágulo estável.

Este processo é dependente da contagem e função plaquetária e da interação do tecido endotelial lesionado (Couto & Nelson, 2008; Stokol, 2016).

A superfície lisa do endotélio promove o fluxo laminar do sangue, sendo uma barreira física entre o sangue e a matriz subendotelial, que impede o contato entre as plaquetas e substâncias trombogênicas presentes na matriz subendotelial.

Durante a lesão endotelial, a matriz subendotelial pró-coagulante (com proteínas como o colagénio, laminina e fibronectina) é exposta e inicia imediatamente a hemóstase primária que consiste em três eventos principais: a adesão plaquetária, ativação plaquetária e a formação de tampão plaquetário (Hall, 2010).

Na lesão endotelial há uma resposta inicial do endotélio e das plaquetas, em que o estímulo neurogénico leva a uma contração do músculo liso e subsequente libertação de tromboxano A₂ pelas plaquetas e endotélio, que estimulam a vasoconstrição de modo a diminuir o fluxo sanguíneo e a perda de sangue. A eficácia da vasoconstrição está relacionada com a dimensão do vaso lesionado, quantidade de músculo liso existente e a integridade endotelial (Hall, 2010; Stokol, 2016).

As plaquetas são essenciais na hemóstase primária. Quando há lesão endotelial as plaquetas inativas ligam-se ao colagénio, através do vWF e proteínas da matriz subendotelial. Após a adesão, as plaquetas tornam-se ativas recrutando mais plaquetas para o local da lesão. Ao tornarem-se ativas, as plaquetas sofrem alterações morfológicas, passando de uma forma discóide para uma forma oval, com pseudópodes e com capacidade superior de aderência. Invertem a sua membrana plasmática, passando a expor a membrana negativamente carregada por fosfolípidos (PS) e fosfatidilserina, onde decorre a hemóstase secundária (Chapin & Hajjar, 2015; Hackner, 2007).

Adicionalmente, as plaquetas sofrem desgranulação do seu conteúdo citoplasmático libertando grânulos alfa e densos. Por sua vez, os grânulos alfa contêm vWF, FV, FXIII que participam na coagulação e formação do tampão plaquetário. Os grânulos densos são ricos em ADP, seratonina (agonista plaquetário) e cálcio (Couto & Nelson, 2008; Zachary, 2017).

A exposição do colagénio, vWF e a presença de plaquetas ativas e agregados plaquetários promove a hemóstase secundária (Zachary, 2017).

1.2. Hemóstase secundária

A hemóstase secundária consiste na formação de uma rede de fibrina insolúvel capaz de estabilizar o tampão plaquetário (Stokol, 2016).

Tradicionalmente a hemóstase secundária é descrita como um processo composto por três vias diferentes: a via intrínseca (ativação por contacto), a via extrínseca (via o fator tecidual) e a via comum (Smith, 2009; Zachary, 2017) (Figura 2).

Na via intrínseca todos os fatores de coagulação participantes estão presentes no sangue e na via extrínseca é o fator tecidual (TF) que inicia a coagulação (Couto & Nelson, 2008).

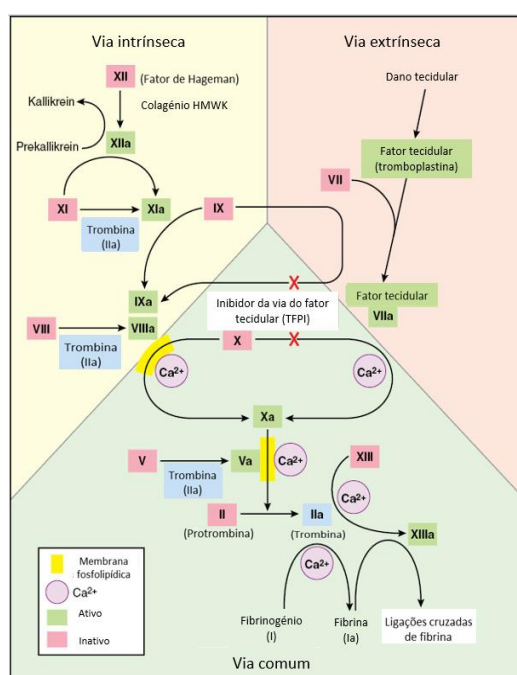


Figura 2- Cascata de coagulação (adaptado de Zachary. 2017)

Recentemente foi proposto o modelo celular (Figura 3) que compreende três fases, que interligam as três vias acima mencionadas. O modelo celular reparte a coagulação em: iniciação, amplificação e propagação. Cada um dos métodos referidos fornece uma perspetiva para a compreensão da formação da fibrina, sendo que *in vivo*, a complexidade da coagulação desafia qualquer modelo de coagulação por ser um processo dinâmico onde ocorrem várias reações em simultâneo (Stokol, 2016; Zachary, 2017).

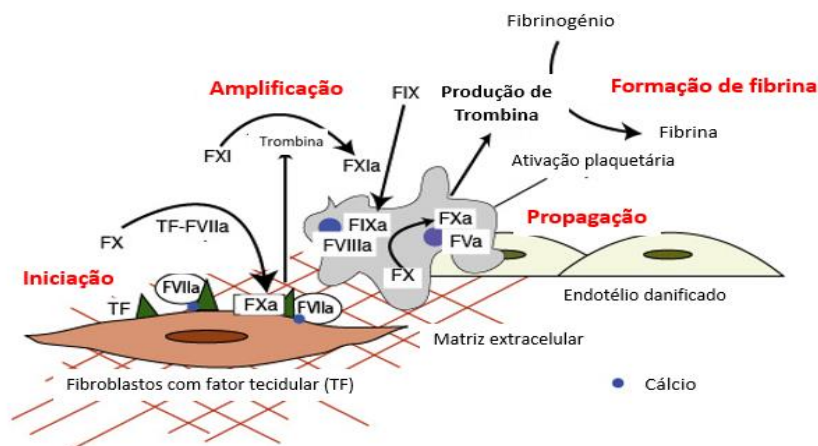


Figura 3- Modelo celular da hemostase secundária (adaptado de Stokol, 2016)

1.2.1. Fase de Iniciação

A fase de iniciação caracteriza-se pela formação de trombina pela via extrínseca. Nesta fase o TF, expressado pelos fibroblastos perivascularos encontra-se exposto e liga-se ao fator VII circulante no plasma (1% do fator VII presente no plasma encontra-se na sua forma ativa-FVIIa) formando o complexo extrínseco: TF-FVIIa. Este complexo ativa o FX e FIX. O FXa forma um novo complexo: TF:FVIIa:FXa, capaz de produzir pequenas quantidades de trombina na superfície dos fibroblastos, que por sua vez este ativa também o FV formando um complexo protrombinase (TF:FXa:FVa) (Smith, 2009).

A trombina produzida pelo complexo TF:FVIIa:FXa é insuficiente para a formação de fibrina e para inibir a fibrinólise, devido à regulação realizada pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), mas permite amplificar a coagulação e ativação plaquetária (Smith et al., 2016; Stokol, 2016; Zachary, 2017).

1.2.2. Fase de Amplificação

Na fase de amplificação a trombina produzida passa da superfície dos fibroblastos perivascularos para a superfície das plaquetas ativas (superfície negativamente carregada que proporciona locais de ligação) de modo a amplificar a produção de trombina (Smith, 2009).

A trombina aumenta a sua própria produção ao ativar o FXI (FXIa) e os co-fatores FV e FVIII. O FXIa forma um complexo FXIa:FVIIIa (complexo intrínseco), na superfície plaquetária que é suplementada pelo FIXa obtida pelo complexo TF:FVIIa (Stokol, 2016; Zachary, 2017).

1.2.3. Fase de Propagação

Nesta fase há o recrutamento de plaquetas para o local da lesão, formação de mais trombina e a formação de fibrina para estabilizar o coágulo (Stokol, 2016; Zachary, 2017).

O complexo intrínseco amplifica a ativação de FX (FXa), que forma um complexo protrombinase com o co-fator FVa, FXa:FVa e cálcio na superfície plaquetária. Este complexo protrombinase produz grandes quantidades de trombina essencial para a formação de fibrina (Smith, 2009; Zachary, 2017).

1.2.4. Formação de fibrina

Na formação do coágulo é essencial a presença de trombina e fibrinogénio. O fibrinogénio é uma proteína de elevado peso molecular, produzida no fígado e presente no plasma sanguíneo (Hall, 2010).

Quando a velocidade de produção e concentração de trombina é elevada inicia-se a clivagem do fibrinogénio presente no tampão plaquetário. A trombina remove os péptidos (fibrinopéptido A e B) de baixo peso molecular do fibrinogénio. A clivagem permite que monómeros de fibrina se associem espontaneamente formando polímeros de fibrina ligados entre si por ligações covalentes simples. Em segundos é formada uma rede de fibras de fibrina que fazem parte do coágulo sanguíneo, instável devido às ligações covalentes simples entre os monómeros de fibrinas (Hall, 2010; Smith, 2009).

O fator estabilizador da fibrina (FXIIIa) presente, em pequenas quantidades nas globulinas plasmáticas é libertado pelas plaquetas presentes no coágulo, e é também ativado pela trombina e pelo FXa. FXIIIa catalisa a formação de ligações covalentes cruzadas entre as fibras de fibrina no terminal D e ligações covalentes entre os monómeros de fibrina, transformando o coágulo instável numa rede de fibrina insolúvel, estável. Esta rede de fibrina juntamente com a contração plaquetária, presença de cálcio em grandes concentrações, presença de trombina e adenosina trifosfato (ATP) leva à retração do coágulo, diminuindo o seu tamanho e aproximando os bordos vasculares lesionados (Giannouloupoulos, Athanasiou, & Polizopoulou, 2017; Zachary, 2017).

1.3. Distúrbios de hemóstase

A hemóstase primária e secundária apresentam diferentes mecanismos, logo os seus distúrbios apresentam manifestações clínicas distintas (Tabela 1) (Couto & Nelson, 2008).

As principais alterações da hemóstase primária são distúrbios plaquetários. A trombocitopénia é um distúrbio vascular que pode ser causado pela sua destruição, consumo, sequestro ou diminuição de produção plaquetária. O aumento do consumo de plaquetas ocorre sobretudo em cães e gatos que apresentam CID e sépsis enquanto que o sequestro de plaquetas é mais frequente em alterações do esplénicas que discorrem com esplenomegalia (Hackner, 2007; Stokol, 2016).

Na hemóstase secundária, as alterações podem ser hereditárias ou adquiridas. A hemóstase secundária é disfuncional em doentes com hemofilia A e B, sendo que na prática veterinária as principais causas de alterações nesta fase da coagulação são adquiridas e causadas por envenenamento por rodenticidas, doenças hepáticas e CID. Para o diagnóstico de alterações na hemóstase secundária é recomendado fazer testes de coagulação como a medição do tempo de protrombina (PT), do tempo de ativação parcial da tromboplastina (APTT), concentração de fibrinogénio e do tempo de coagulação ativada (Couto & Nelson, 2008).

Tabela 1 Manifestações clínicas de alterações de hemóstase primária e secundária adaptado de Nelson&Couto, 2008

Manifestações clínicas	Alterações da hemóstase primária	Alterações da hemóstase secundária:
Petéquias	Comum	Raro
Hematomas	Raro	Comum
Hemorragias	Na pele e membranas mucosas	Nos músculos, articulações e cavidades corporais
Hemorragia após venipunctura	Imediatamente	Com algum atraso

1.4. Fibrinólise

A fibrinólise tem como objetivo a destruição da fibrina formada de modo a limitar o tamanho do coágulo e destruir coágulos desnecessários. Durante a formação de um coágulo, a fibrinólise é portanto restringida apenas ao local da lesão endotelial (Zachary, 2017).

antiplasmina ajudam a manter os níveis de plasmina baixos, por via da neutralização (Chapin & Hajjar, 2015; Zachary, 2017).

2. Coagulação intravascular disseminada

Segundo a *International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)*, a coagulação intravascular disseminada (CID) é definida como uma “síndrome caracterizada pela ativação intravascular da coagulação e subsequente perda de localização, podendo ser originada na microvasculatura, lesionando-a e, em situações graves pode proporcionar a presença da disfunção multiorgânica (MODS)”. A MODS é avaliada pela escala de *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (Taylor, Toh, Hoots, Wada, & Levi, 2001; Yoon et al., 2018).

A CID é uma síndrome contínua, onde estão presentes três mecanismos essenciais: aumento da coagulação sistêmica, diminuição da capacidade anti-coagulatória e fibrinólise deficiente (R. Davis, Miller-Dorey, & Jenne, 2016).

A ativação inapropriada da hemóstase, geração excessiva de trombina e formação de trombos microvasculares podem condicionar a perfusão tecidual e promover MODS. Inicialmente os inibidores da coagulação (TFPI, AT, e proteína C) tentam atenuar, mas quando estes são consumidos e/ou inibidos a síndrome passa a uma coagulopatia de consumo, caracterizada pelo sinal clínico de hemorragia (Bruchim, Aroch, Saragusty, & Waner, 2008; M. Levi, 2018; Marcel Levi & van der Poll, 2013).

2.1. Etiologia de Coagulação Intravascular Disseminada

A CID pode ser causada por um leque de etiologias (Tabela 2), as principais são: infecções graves (sepsis), neoplasias, ou doenças associadas com trauma de tecidos, pancreatite aguda e inflamação sistêmica. Devido à variedade de doenças que podem causar CID os doentes podem apresentar diversos sinais clínicos. No caso de CID associada a sepsis é comum observar-se MODS, quando associada a neoplasias hematológicas é comum observar-se hemorragias (M. Levi, 2018; Marcel Levi & van der Poll, 2013).

Tabela 2- Doenças associadas a CID (adaptado em Bruchim et al., 2008 e Levi & Poll, 2013)

Doenças que potenciam a CID:	
Infeções graves/sepsis:	- bactérias gram-negativa e gram-positivas; - vírus (vírus da peritonite infecciosa felina, parvovirose, hepatite infecciosa canina); - parasitas (<i>Leishmania infantum</i>, <i>Dirofilaria immitis</i>, <i>Angiostrongylus vasorum</i>, <i>Ehrlichia canis</i>, <i>Rickettsia spp.</i>, <i>Babesia canis rosi</i>, <i>Spirocerca lupi</i>)
Trauma:	- politrauma; - trauma cerebral; - queimaduras extensas.
Neoplasias:	- tumores metastizados; - hemangiosarcoma; - linfoma; - leucemia aguda; - tumores mamários.
Inflamação/necrose:	- anemia hemolítica imunomediada; - pancreatite; - golpe de calor; - hepatite; - vasculite; - dilatação e <i>volvus</i> gástrico.
Hemólise intravascular:	- anemia hemolítica imunomediada; - reação aguda a transfusão; - picadas de insetos/cobras.

2.2. Fisiopatologia de Coagulação Intravascular Disseminada

A fisiopatologia da CID pode ser condensada em cinco pontos:

- formação excessiva de trombina desencadeada pela presença exagerada de TF, conseqüente à causa subjacente;
- ativação plaquetária;
- incorreto funcionamento do mecanismo de anti-coagulação que abrangem a ação de: a) AT, principal inibidor da trombina e do FXa; b) TFPI, inibidor da ativação do complexo extrínseco; c) proteína C; (Davis et al., 2016; Levi & Poll, 2013)

- fibrinólise deficiente;
- ativação concomitante do processo inflamatório (Papageorgiou et al., 2018).

Na Figura 5 pode-se observar como as diferentes vias de CID podem ter diferentes consequências e diferentes manifestações clínicas (Papageorgiou et al., 2018).

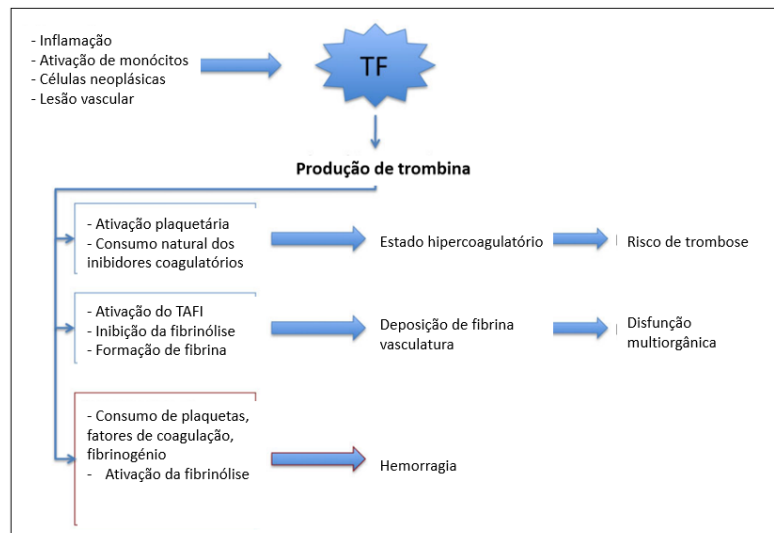


Figura 5- Vias patogênicas de CID (adaptado de Papageorgiou et al., 2018)

Dependendo da causa e intensidade, a CID pode apresentar duas fases, a compensada e a descompensada, que não têm sempre que ocorrer. Nomeadamente em casos de traumas encefálicos ocorre imediatamente a fase descompensada de CID consequente ao trauma tecidual massivo com libertação de grandes quantidades de TF (Chang, Cardenas, Wade, & Holcomb, 2016).

A CID compensada traduz-se numa fase latente onde há uma ativação compensada da hemóstase, é um processo disfuncional caracterizado por um desequilíbrio entre a ativação e inibição da coagulação, com potencial para aumentar o risco de trombose. Esta fase de CID está muitas vezes associada a neoplasias (Papageorgiou et al., 2018).

A CID descompensada conhecida também como coagulopatia consumista representa a forma aguda onde a capacidade hemostática está reduzida e a capacidade de regulação e inibição estão ausentes. Esta fase é caracterizada por manifestações hemorrágicas (petéquias, equimoses, hematoquésia, hemorragias cavitárias) e trombóticas (trombose em pequenos e grandes vasos) (Bruchim et al., 2008; Papageorgiou et al., 2018).

2.2.1. Correlação entre inflamação e coagulação intravascular disseminada

Há uma relação bi-direcional entre a inflamação e a coagulação. A libertação de mediadores pró-inflamatórios e imunológicos para a circulação sanguínea durante a sepsis origina a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que consequentemente ativa a coagulação sistêmica, podendo desencadear CID (Davis et al., 2016; Levi & Poll, 2017).

A SIRS, é uma resposta inflamatória sistêmica exagerada a um insulto, podendo ser de origem não infecciosa (queimaduras graves, doenças imunomediadas, trauma grave, dilatação e torção gástrica, cirurgia extensa, neoplasias e pancreatite) ou de origem infecciosa (bacteriana, viral, protozoária e fúngica). Esta síndrome caracteriza-se por um estado pró-inflamatório generalizado em que o controlo anti-inflamatório endógeno é inadequado, que potencia a MODs (Gommeren et al., 2017; Sharp, 2019). Esta síndrome pode ser dividida em três fases: numa fase inicial há resposta local com libertação de mediadores inflamatórios, há lesão tecidual ou infeção e é promovida a recuperação; na segunda fase há libertação sistêmica de citocinas iniciando uma resposta de fase aguda; quando a homeostase não é obtida a circulação é inundada com citocinas com efeitos destrutivos. (Bauer & Moritz, 2013).

A SIRS inicia-se quando os recetores de reconhecimento de padrões (PRR) do sistema imunitário inato respondem a padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMP) ou a padrões moleculares associados a lesão (DAMP), que são libertados aquando há lesão celular (trauma, isquémia, neoplasia, infeção, doenças inflamatórias e outros fatores relacionados a stress celular) (King, Bauzá, Mella, & Remick, 2014; Robertson & Coopersmith, 2006).

O diagnóstico clínico de SIRS é feito com base na alteração de parâmetros vitais como a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal e valores de leucócitos ou de neutrófilos imaturos. Quando se verifica a presença de pelo menos dois critérios positivos, considera-se que o doente tem diagnóstico positivo de SIRS (de Laforcade et al., 2003). Contudo, estes critérios são considerados sensíveis e pouco específicos, o que significa que doentes com um diagnóstico positivo podem não apresentar SIRS (falso-positivo) e doentes com SIRS podem não ser detetados com base no mesmo critério (falso-negativo) (Gommeren et al., 2017). Adicionalmente em Medicina Veterinária, não existe um consenso nos valores de *cut-off* de cada parâmetro, podendo variar com diferentes autores (Gebhardt et al., 2009; Sharp, 2019).

Dos mediadores inflamatórios destacam-se os neutrófilos, responsáveis pela resposta fagocítica perante uma invasão microbiana. Estes também têm a capacidade de interagir na coagulação ao aumentar a lesão tecidular, citotoxicidade e aumentar a permeabilidade tecidular. A resposta fagocítica é individual em cada doente com sepsis. Esta resposta é necessária para combater a infeção microbiana mas é prejudicial quando é prolongada e exagerada, capaz de causar lesão celular e disfunção orgânica. Adicionalmente, os neutrófilos na presença de PAMP como lipopolissacarídeos (LPS) têm a capacidade de libertar *neutrophil extracellular traps* (NET), compostos por uma rede filamentosa de DNA que contém histonas, elastases, proteases e catepsinas G, que ativam a coagulação (Aziz, Jacob, Yang, Matsuda, & Wang, 2013; R. Davis et al., 2016; King et al., 2014). As NET são também capazes de ativar plaquetas, iniciar a trombose e inibir a fibrinólise (Sarup, 1973).

O estado inflamatório da sépsis que leva a CID resulta da diminuição dos níveis de AT, proteína C e TFPI que prejudica a fibrinólise. Estes fatores anti-coagulantes apresentam-se em concentrações baixas durante a sépsis devido à inibição da síntese hepática ou aumento do consumo ou degradação proteolítica de neutrófilos (Hook & Abrams, 2012; King et al., 2014; Sarup, 1973). A diminuição dos níveis de AT está associada a um maior risco de mortalidade (Bruchim et al., 2008; Iba et al., 2016). A diminuição de TFPI está associada à alteração endotelial (King et al., 2014; Levi, 2018; Tsao, Ho, & Wu, 2015).

Por outro lado a libertação de vários mediadores pró-inflamatórios que induzem a expressão de TF durante a sépsis também pode resultar em CID (King et al., 2014; M. Levi, 2018; Tsao et al., 2015). Os mediadores pró-inflamatórios desregulam a trombomodulina e há consumo e inibição da síntese de proteína C, levando à sua diminuição (King et al., 2014; Levi, 2018; Tsao et al., 2015).

2.3. Manifestações clínicas

Dada a fisiopatologia complexa de CID as manifestações clínicas são igualmente complexas podendo variar de acordo com a causa primária e a fase de CID (Tabela 3) (Thachil & Hock, 2012).

Na fase compensada de CID, o doente não apresenta sinais visíveis de hemorragia, mas apresenta alterações hemostáticas laboratoriais (Papageorgiou et al., 2018).

O contrário acontece na fase descompensada ou aguda de CID, é comum observar-se sinais de hemorragias relacionadas com alterações na hemóstase primária (petéquias e equimoses) e na hemóstase secundária (hemorragias cavitárias). Adicionalmente, na fase aguda de CID podem surgir sinais de trombose (Hall, 2010; Thachil & Hock, 2012).

Tabela 3-Manifestações clínicas das diferentes fases de CID (adaptado de Thachil&Hock, 2012).

Fases de CID	Manifestações clínicas
CID silenciosa compensada	Sinais clínicos: - associados à etiologia primária;
	Alterações laboratoriais - APTT, PT: normal; - Fibrinogénio: elevado; - Contagem plaquetária: normal ou elevada; - FDP: positivo.
CID compensada	Sinais clínicos: - associados à etiologia primária; - presença de microtrombos (início de MODS)
	Alterações laboratoriais - APTT, PT: normal ou diminuído; - Fibrinogénio: diminuído; - Contagem plaquetária: diminuída; - FDP: positivo.
CID descompensada	Sinais clínicos - associado à etiologia primária; - hemorragia após incisão cirúrgica ou venipunctura; - hemorragia interna (parênquima de órgãos); - isquémia; - MODS.
	Alterações laboratoriais - APTT, PT: aumentado; - Fibrinogénio: diminuída; - Contagem plaquetária: diminuída; - FDP: presentes; - Esfregaço sanguíneo: presença de esquizócitos.

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico de CID é realizado com base nos sinais clínicos visíveis e nas alterações laboratoriais. Os sinais clínicos visíveis são, como já referidos, resultado da alteração da hemóstase primária e secundária, sendo sinais tardios e pouco específicos (Iba et al., 2019).

Os exames laboratoriais usados para o diagnóstico de CID dependem dos autores, porém os mais utilizados são, hemograma, APTT, PT, contagem plaquetária, concentração de fibrinogénio, FDP, D-dímeros, esfregaço sanguíneo para visualização de esquizócitos, atividade de AT e da proteína C. Todavia, nenhum destes exames laboratoriais é específico e não existe um único exame laboratorial específico para o diagnóstico de CID, sendo fundamental a avaliação conjunta dos sinais clínicos com as alterações laboratoriais e com história pregressa do doente (Samuels et al., 2018; Thachil & Hock, 2012).

2.4.1. Testes de coagulação

Os tempos de coagulação, permitem avaliar a hemóstase secundária, ou seja, a cascata de coagulação, refletem a atividade dos fatores de coagulação plasmático envolvidos. O APTT avalia a atividade dos fatores de coagulação II, IX, X, XI, XII, enquanto que o PT avalia a atividade dos fatores II, VII e X (Couto & Nelson, 2008; Martini, Cortez, Dubick, Park, & Holcomb, 2008).

O prolongamento dos tempos de coagulação é uma alteração laboratorial comum na CID, que indica a diminuição dos fatores de coagulação. A atividade destes fatores de coagulação pode estar comprometida devido ao aumento da degradação (CID) ou inibição da síntese (alterações hepáticas ou deficiência de vitamina K) (Martini et al., 2008; Song, Drobatz, & Silverstein, 2016).

Os tempos de coagulação prolongados têm relevância diagnóstica, sendo que os tempos de coagulação com valores normais nem sempre representam estados coagulatórios normais e os tempos de coagulação curtos estão relacionados com erros técnicos. (Cornell University, 2019; Couto & Nelson, 2008).

O APTT e PT devem ser sempre avaliados em conjunto (Tabela 4), tendo em conta o estado clínico e história pregressa do doente. Seguindo as recomendações do laboratório de coagulação da Universidade de Cornell, o intervalo de referência para o APTT em cães é de 10-17 segundos e para PT são 11-16 segundos. Nos gatos, os intervalos de referência

recomendados para o APTT é de 15-19 segundos e para PT 15-20 segundos (Cornell University, 2019). O APTT é mais sensível que a PT em cães, sendo menos sensível que a PT em gatos (Stokol, 2016).

Tabela 4- Interpretação da alteração nos tempos de coagulação (adaptado de Cornell University, 2019b).

Alterações nos tempos de coagulação	Causas
Aumento da APTT com PT normal:	- CID; - tratamentos com heparina; - hemofilia A (deficiência em FVIII); - hemofilia B (deficiência em FIX); - insuficiência hepática; - anticorpos adquiridos após transfusão sanguínea; - artefacto.
APTT normal com aumento de PT:	- CID; - deficiência hereditária em FVII; - tratamento com wafarina; - deficiência/antagonismo de vitamina K; - artefacto.
Aumento da APTT com aumento da PT	- CID; - tratamento com wafarina; .- deficiências em múltiplos fatores de coagulação; - deficiência hereditária no FX; - deficiência/antagonismo de vitamina K; - insuficiência hepática;

2.4.2. Produtos da Degradação da Fibrina e D-dímeros:

Os produtos da degradação da fibrina (FDP) indicam a degradação de fibrinogénio e monómeros de fibrina e os D-dímeros indicam a degradação das ligações covalentes cruzadas entre os terminais D dos monómeros de fibrina criadas na presença do FXIII (Giannouloupoulos et al., 2017; Hook & Abrams, 2012; Song et al., 2016).

Os FDP e os D-dímeros são marcadores sensíveis à presença de fibrinólise. Atualmente a utilização de D-dímeros é preferencial dado que é mais específico para deteção de fibrinólise (Stokol, 2016).

Em Medicina Veterinária a utilização de FDP para o diagnóstico de CID não é sensível, sendo o D-dímero o marcador mais utilizado (Bruchim et al., 2008; Chapin & Hajjar, 2015; Nelson & Andreasen, 2003). Em estados de trombose associados a CID, tromboembolismo, sepsis e neoplasia os valores de D-dímeros podem apresentar-se superiores a 1 mg/L (Levi, 2018; Stokol, 2016).

Segundo a *Comparative Coagulation Laboratory - Cornell University*, que utiliza o método imunoturbidométrico para avaliação de D-dímeros, os valores de referência para cães e gatos devem ser inferiores a 0,250 mg/L, sendo que os cães podem apresentar valores ligeiramente superiores. A avaliação dos D-dímeros deve ser reservada para doentes suspeitos de CID, trombose ou com estados hipercoagulatórios (Stokol, 2016).

2.2.3. Plaquetas:

A trombocitopenia é uma alteração laboratorial comum na CID e na sepsis. A diminuição do número de plaquetas no sangue pode ser secundária ao aumento do seu consumo, destruição, sequestro esplênico e hemofagocitose (fagocitose ativa de plaquetas por megacariócitos, macrófagos e monócitos) (Samuels et al., 2018).

No cão, os valores normais da contagem plaquetária estão compreendidos entre 200 000 e 500 000 células/ μ L (Weiss & Wardrop, 2010). O doente com contagens plaquetárias inferiores a 100 000 células/ μ L apresentam trombocitopenia moderadas, quando os valores são inferiores a 50 000 células/ μ L surge o risco de hemorragia induzida por trauma ou após cirurgia, e quando os valores são inferiores a 30 000 células/ μ L o doente apresenta um elevado risco de hemorragia espontânea (Stokol, 2016; Weiss & Wardrop, 2010).

A trombocitopenia é um sinal clínico sensível, mas inespecífica no diagnóstico de CID e, adicionalmente é considerada um indicador de prognóstico (Hook & Abrams, 2012; Levi & Sivapalaratnam, 2018; Papageorgiou et al., 2018; Samuels et al., 2018).

2.2.4. Concentração de fibrinogénio:

O fibrinogénio é utilizado para avaliar alterações hemostáticas em várias espécies, esta também é uma proteína de fase aguda permitindo avaliar a presença de inflamação. (Torrente et al., 2015).

Na CID, a concentração de fibrinogénio é um parâmetro com pouca sensibilidade, podendo apresentar concentrações baixas a aumentadas dependendo da etiologia da CID. A presença de baixas concentrações de fibrinogénio sensível da CID, mas em casos de CID secundária a inflamação os valores podem apresentar-se aumentados por ser uma proteína de fase aguda. (Bruchim et al., 2008; Goggs, Brooks, & Mastrocco, 2018; Levi & Poll, 2017)

2.2.5. Esquizócitos:

Os esquizócitos são fragmentos de eritrócitos que resultam da sua lesão mecânica. Normalmente, são observados em pequenas concentrações, estando associadas a alterações do endotélio vascular causadas pelo aumento da interação entre as plaquetas e o endotélio vascular, a presença de fibrina, microtrombos e fluxos sanguíneos turbulentos (Couto, 2008; Hackner, 2007).

A presença de esquizócitos pode ser observada em hemangiossarcomas, CID, dirofilariose e glomerulonefrite. Vários estudos descrevem a presença de esquizócito na CID (Couto, n.d.; Lesesve et al., 2014; Levi, 2018; Levi & Sivapalaratnam, 2018).

2.2.6. Atividade de Antitrombina

A AT é um anti-coagulante que inibe a trombina e FXa ao formar complexos irreversíveis. Durante a CID há depleção da AT por consumo devido há produção excessiva de trombina, diminuição de síntese hepática, consumo e clivagem proteolítica. (Levi & Sivapalaratnam, 2018).

Adicionalmente, na Medicina Humana, é também considerado um preditor de prognóstico em doentes com sepsis e um preditor independente de mortalidade na CID (Thachil & Hock, 2012). Uma diminuição de 50% da atividade da AT está fortemente associada com o aumento da mortalidade nos doentes com CID (Lippi & Guidi, 2009) .

Em Medicina Veterinária, atividade de AT é um dos melhores indicadores de CID em cães. A diminuição de 50% na atividade de AT, em cães está associado ao aumento do risco de trombose (Hackner, 2007; Stokol, 2016).

2.2.7. Atividade de Proteína C

A proteína C torna-se ativa quando forma um complexo com a trombina e trombomodulina expressa no endotélio. Quando ativa apresenta capacidades anti-inflamatórias e anti-tromboticas capazes de manter a homeóstase (Samuels et al., 2018; Thachil & Hock, 2012)

A diminuição da atividade de proteína C é causada por diminuição da trombomodulina endotelial, diminuição da síntese, aumento da permeabilidade vascular e degradação. Em Medicina Humana esta diminuição está relacionada com piores prognósticos (Levi, 2018; Levi & Poll, 2017; Sarup, 1973).

Na Medicina Veterinária a diminuição da atividade de proteína C é secundária a doença hepática, deficiência de vitamina K, sepsis, SIRS e CID (Bauer & Moritz, 2013; Stokol, 2016).

2.2.8. Tromboelastografia

A tromboelastografia (TEG) é um método viscoelástico que permite avaliar o processo de coagulação no sangue total. Este método avalia o coágulo qualitativamente, ao fazer um traçado contínuo das alterações viscoelásticas no sangue desde que se inicia a formação de fibrina ao coágulo final e dissolução do próprio durante 30 minutos (Martini et al., 2008).

Os testes de coagulação permitem uma análise individual dos componentes presentes durante a coagulação enquanto que o método de TEG permite uma avaliação de interação entre os fatores de coagulação, plaquetas e agentes fibrinolíticos, permitindo a identificação de anormalidades na coagulação de uma forma mais rápida comparativamente aos testes de coagulação (APTT e PT) (Reikvam et al., 2009).

Em Medicina Humana, o método de TEG é utilizado em casos de sepsis para identificar estados hipercoagulatórios, também é utilizado em doentes com coagulopatia induzida por trauma. A utilização deste método em doentes com CID, demonstra grande potencial ao identificar etiologias que possam desencadear a mesma e ao permitir o seu diagnóstico precoce, evitando alterações profundas na coagulação (Bruchim et al., 2008; Kim et al., 2020; Samuels et al., 2018).

Na Medicina Veterinária, este método de diagnóstico foi avaliado em cães, tendo demonstrado uma melhor capacidade de avaliar a coagulação comparativamente aos métodos

tradicionais. Nos doentes com CID permite identificar se um doente apresenta estados hipercoagulatório, normocoagulatórios o hipocoagulatórios, permitindo assim determinar a fase de CID. Apesar de demonstrar uma melhor capacidade de diagnóstico este método deve ser utilizado em conjunto com os valores da contagem plaquetária (Barthélemy, Pouzot-Nevoret, Rannou, & Goy-Thollot, 2018; Wiinberg et al., 2008).

2.3. Tratamento

O tratamento da CID deve ser iniciado o mais rapidamente possível e o objetivo é tratar a causa primária, diminuir a coagulação intravascular sistémica e manter a perfusão dos tecidos, prevenindo complicações secundárias como MODS (Hall, 2010; Levi & Poll, 2013).

2.3.1. Vitamina K

A vitamina K é um composto lipossolúvel, que existem duas formas naturais, a vitamina K1 (fitomenadiona ou fitoquinona) derivada de vegetais verdes como couves e espinafres, e a vitamina K2 (menaquinona) sintetizada por bactérias presentes na flora do trato gastrointestinal, em especial por bactérias gram-negativas, principalmente a *Escherichia coli*. A vitamina K3 (menadiona) é um composto sintético, hidrossolúvel derivado da naftaquinona que necessita de ser convertido para vitamina K2 de modo a atuar no organismo. Esta forma de vitamina K não deve ser utilizada na terapêutica. A vitamina K2 é três vezes mais ativas que as vitamina K1 e K3. A vitamina K1 é utilizada com fins terapêuticos sendo convertida em vitamina K2 pelo organismo (Esteves et al., 2001; Katzung, Masters, & Trevor, 2009; Spinosa, Górnjak, & Bernardi, 2006).

A absorção ocorre no trato gastrointestinal na presença de bilis. A absorção pode estar comprometida em casos de antibioterapias com antibióticos de largo espectro. Após a absorção, a vitamina K é transportada para o fígado pelo sistema linfático e sanguíneo. As diversas formas de vitamina K são convertidas em vitamina K2. Após três horas da administração parenteral da vitamina K1, 50% da dose encontra-se no fígado. A vitamina K1 é rapidamente metabolizada sendo excretada pela bilis e urina. A vitamina K3 é eliminada pela urina (Esteves et al., 2001; Spinosa et al., 2006).

A vitamina K é necessária para a síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX, X. Adicionalmente a proteína C e proteína S também são dependentes da vitamina K. A vitamina K catalisa a carboxilação dos fatores de coagulação inativos, ativando-os. Simultaneamente a vitamina K sofre oxidação tornando-se inativa (epóxido de vitamina K) para que se torne novamente ativa é necessário ser reduzida (Figura 8). Os derivados de dicumarínicos e varfarina impedem a redução da vitamina K inibindo assim a ativação dos fatores de coagulação dependentes desta (Boothe, 2012; Esteves et al., 2001).

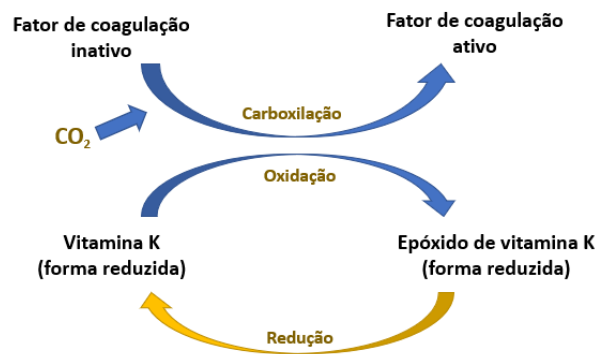


Figura 6- Representação da ativação de fator de coagulação dependente de vitamina K (Boothe, 2012)

A deficiência de vitamina K pode ocorrer em alterações da flora intestinal, ausência de bÍlis no intestino, síndromes de má absorção, nas resseções de intestino e também por ingestão de compostos derivados de dicumarínicos. Os sinais de hipovitaminose incluem epistaxis, hematúria, equimoses e hemorragias pós-operatórias, hemorragias do tecido subcutâneo e aumento dos tempos de coagulação (Esteves et al., 2001; Spinosa et al., 2006)

Doses altas de vitamina K2 e derivados podem dispor o doente a anemias, policitémia, esplenomegalia, hepatopatas e nefropatas podendo eventualmente levar há morte (Spinosa et al., 2006).

A administração de vitamina K sintética é indicada em casos de hemorragia secundária a intoxicação por rodenticidas, anticoagulantes dicumarínicos (utiliza-se vitamina K1, que tem uma absorção mais rápida), doença hemorrágica num recém-nascido, hipoprotrombinémia devido a síndrome de má-absorção e mordeduras de cobras cujo veneno tem capacidade de destruir ou inativar a protrombina (Esteves et al., 2001; Katzung et al., 2009; Spinosa et al., 2006).

Para fins terapêuticos utiliza-se a vitamina K1 (mais eficaz), pode ser administrada por via enteral ou parenteral (intramuscular, intravenosa e subcutânea). A administração intravenosa (IV) não é recomendada devido ao risco de reação anafilática e a administração intramuscular (IM) no cão muitas vezes leva à formação de hematomas, assim sendo a administração subcutânea (SC) é preferível em Medicina Veterinária. A administração SC normalmente é utilizada com a dose inicial de 5 mg/kg e posteriormente de 2,5 mg/kg QID (Boothe, 2012; Esteves et al., 2001).

A administração por via oral (PO) também é possível e é utilizada em casos de envenenamento por rodenticidas, utilizando as doses de 5mg/kg inicialmente e posteriormente 2,5mg/kg TID ou QID. Como a vitamina K1 é um composto lipossolúvel a administração enteral de vitamina K1 deve ser acompanhada por uma refeição lipídica. Em casos de envenenamento por rodenticidas o tratamento deve ser prolongado entre as três e as seis semanas, dependendo do tipo de rodenticida consumido (Esteves et al., 2001; Hall, 2010).

2.3.2. Ácido aminocapróico

Os fármacos anti-fibrinolíticos como o ácido aminocapróico (AAC) e o ácido tranexâmico (ATX) são utilizados para reduzir fibrinólise impedindo a dissolução do coágulo. O AAC e ATX são análogos sintéticos da lisina, formam um complexo reversível com o plasminogénio impedindo a interação com a fibrina ao competir com os locais de ligação da lisina, diminuindo assim a dissolução do coágulo (Davis&Bracker, 2016; Katzung et al., 2009).

Na Medicina Humana o AAC é utilizado para diminuir hemorragia associadas a cirurgias ortopédicas, cirurgias cardíacas e extração dentárias em doentes com trombocitopenia. É também utilizado como terapia adjuvante no tratamento de hemofilia, para hemorragias secundárias a terapias fibrinolíticas e como profilaxia de hemorragia de aneurismas intracranianos (Davis & Bracker, 2016; Esteves et al., 2001).

Em Medicina Veterinária o estudo e utilização de AAC é escasso. Até agora foram realizados alguns estudos em equinos e em cães, com especial interesse nos galgos por serem uma raça com predisposição a hemorragia pós-cirúrgica. Alguns dos efeitos secundários experienciados em cães são de alterações gastrointestinais, como perda de apetite e diarreia (M. Davis & Bracker, 2016; Vilar et al., 2008).

O AAC foi estudado para o tratamento de mielopatia degenerativa, na dose de 500 mg PO TID, mas não se demonstrou eficácia terapêutica (Coates, Lorenz, & Kent, 2011).

Os cães comparativamente às pessoas apresentam a fibrinólise mais acelerada, devido há secreção de maiores quantidades de tPA pelo endotélio, maior atividade de ativador do plasminogénio e ainda maior atividade trombolítica das plaquetas. A concentração plasmática de tPA nos cães é 25% superior há concentração plasmática de tPA em pessoas (Figura 9) (Fletcher, Blackstock, Epstein, & Brainard, 2014; Lang et al., 1993).

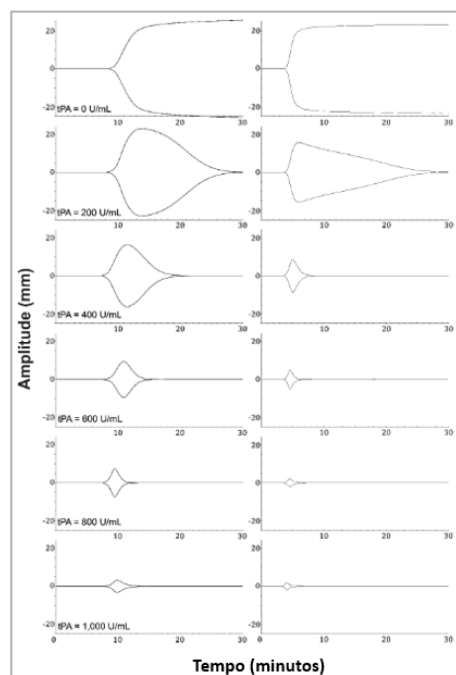


Figura 7- Curva TEG dose-resposta de tPA em plasma humano (coluna da esquerda) e de cão (coluna da direita) (adaptado de Fletcher et al 2014)

O AAC é absorvido rapidamente pela via oral e tem excreção renal. Sendo recomendado em casos agudos de CID hemorrágica (Hook & Abrams, 2012; Katzung et al., 2009).

O ATX é um análogo do AAC tendo as mesmas propriedades, mas é seis a dez vezes mais potente que o AAC pela inibição da ativação do plasminogénio induzido pela estreptoquinase e inibição da atividade da tPA. É administrado por via oral na dose de 15mg/kg seguida de 30mg/kg QID (Fletcher et al., 2014; Katzung et al., 2009).

O estudo de Fletcher (2014) analisou as concentrações de AAC e ATX necessárias para inibir a fibrinólise, em plasma de cães e humanos. No estudo foi adicionado tPA na dose de 1000 U/ml de modo a obter um ambiente hiperfibrinolítico. Foi concluído que as concentrações plasmáticas necessárias para inibir a fibrinólise são de 511,7 µg/ml e 144,7 µg/ml de AAC e ATX, respectivamente (Figura 10) (Fletcher et al., 2014).

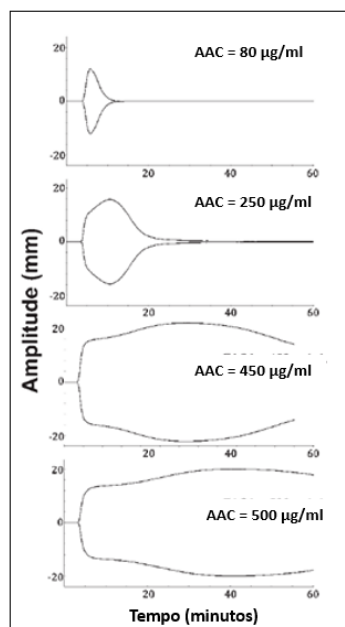


Figura 8- Curva de TEG em plasma canino com 1000 U/ml de tPA e concentrações graduadas de ácido aminocaprílico. (adaptado de Fletcher et al 2014)

O estudo de Brown (2016), analisou a farmacocinética e farmacodinâmica do AAC em modelos hiperfibrinolíticos *in vitro* com sangue proveniente de cães saudáveis utilizando, diferentes concentrações de AAC IV (20, 50 e 100 mg/Kg) e ainda comprimidos de 100 mg/kg. Observou-se que a inibição da fibrinólise é dependente da dose, tempo e da força do coágulo. A inibição da fibrinólise foi sempre conseguida, mas foi significativamente superior na concentração de 100 mg/kg tanto IV como PO. Observou-se ainda que o tempo de absorção foi superior quando administrado PO. Assim sendo a administração da dose de 100 mg/kg PO ou IV QID é a recomendação para doentes hiperfibrinolíticos (Brown et al., 2016).

O uso de fármacos anti-fibrinolíticos, como o ácido aminocaprílico não é recomendado em casos de CID pelo risco de exacerbar o estado trombótico (Hook & Abrams, 2012).

2.4. Prognóstico

O prognóstico de CID depende da causa subjacente, da fase e gravidade da doença. A CID descompensada é um preditor de mortalidade. O diagnóstico e tratamento precoce de CID são fatores importante no prognóstico (Marcel Levi & Sivapalaratnam, 2018; Marcel Levi & van der Poll, 2017).

Atualmente, não existe um marcador de referência para o prognóstico precoce de CID na Medicina Veterinária. Alguns estudos indicam que a trombocitopénia, diminuição da atividade de AT e proteína C estão relacionados com piores prognósticos (Asakura et al., 2016; Bruchim et al., 2008; Iba et al., 2016; Tsao et al., 2015).

2.5. Escalas de pontuação da Coagulação Intravascular Disseminada:

Dada a ausência de sinais clínicos e laboratoriais sensíveis e específicos para o diagnóstico de CID, na Medicina Humana são utilizados sistemas de pontuação propostos por subcomissões especializadas, como a *Japanese Ministry of Health and Welfare* (JMHW), o *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), e o *Japanese Association for Acute Medicine* (JAAM). Atualmente, na Medicina Humana existem três escalas de pontuação de CID mais utilizadas, JMHW CID, ISTH CID descompensada e JAAM CID (Iba et al., 2019).

Em 1987 a *Japanese Ministry of Health and Welfare* (JMHW) criou a primeira escala de pontuação para CID, esta escala baseia-se na doença subjacente, presença de hemorragia, de MODS e nos resultados de testes de coagulação (fibrinogénio, FDP, contagem plaquetária e PT) (Iba et al., 2019; Kobayashi, Maekawa, Takada, Tanaka, & Gonmori, 1983).

A escala de JWHM apesar de apresentar vários critérios de pontuação, apresentava alguns problemas, como: a utilização da etiologia da CID como critério de pontuação e a utilização dos FDP (os D-dímeros eram utilizados de forma rotineira noutros países). (Iba et al., 2016). Adicionalmente em doentes nos cuidados intensivos e doentes pós-cirúrgicos o diagnóstico da CID era tardio e pouco sensível, confundindo-se com o diagnóstico de doença hepática (Asakura et al., 2016).

Em 2001, foi criada uma nova escala de pontuação da CID pela *International Society of thrombosis and haemostasis* (ISTH), a escala de ISTH CID descompensada (Anexo I), baseada na escala anterior com algumas modificações. Nesta nova escala foi removido como critério de pontuação, a etiologia primária, a presença de hemorragia e MODS. (Iba et al., 2016, 2019).

Em 2006, a *Japanese Association for Acute Medicine* (JAAM), criou uma nova escala de pontuação mais adequada para o diagnóstico de CID relacionada com infecção e urgência. A premissa para criação desta escala foi a necessidade de ter uma escala de pontuação simples e rápida de utilizar e que permitisse o diagnóstico precoce de CID em casos de emergência (Lippi & Guidi, 2009).

Na escala de JAAM CID (Tabela 6) foi removido o critério de concentração de fibrinogénio e, adicionado o FDP sendo permitida a utilização de D-dímeros como marcador relacionada com a fibrinólise. As alterações dinâmicas da contagem plaquetária foram incluídas como um critério de pontuação assim como o SIRS. A SIRS não está diretamente relacionada com a CID, mas estava presente na definição de sépsis. Atualmente, devido há eliminação de SIRS da definição de sepsis-3, este critério já não se revela como vantagem, mas sim uma possível limitação (Iba et al., 2019).

Tabela 5- Escala de pontuação JAAM CID criada por *Japanese Association for Acute Medicine* (adaptado de Gando et al., 2013)

Critérios:	Pontuação:
SIRS	
– ≥ 3	1
– 0 a 2	0
Contagem plaquetária	
– $< 80 \times 10^9/l$ ou $> 50\%$ diminuição nas primeiras 24 horas	3
– $\geq 80 < 120 \times 10^9/l$ ou $> 30\%$ diminuição nas primeiras 24 horas	1
– $\geq 120 \times 10^9/l$	0
Tempo de protrombina rácio (valor normal/valor do paciente)	
– ≥ 1.2	1
– < 1.2	0
Fibrina/fatores de degradação da fibrina	
– $\geq 25 \text{ mg/l}$	3
– $\geq 10, < 25 \text{ mg/l}$	1
– $< 10 \text{ mg/l}$	0

Diagnóstico	
– Coagulação intravascular disseminada	≥ 4

Após a publicação da escala de JAAM CID foram realizados vários estudos. Gando (2013) comparou a escala de JAAM CID com a escala de ISTH CID descompensada e concluiu que a escala de JAAM CID apresentava uma capacidade superior de prognóstico, ao permitir o diagnóstico precoce de sépsis, tornando-a mais sensível. Observou também que a JAAM CID apresentava boa capacidade de prognóstico na detecção de MODS e que a sua aplicação diária aumenta a capacidade de prognóstico em casos de sépsis. (Gando et al., 2013). Samuels (2018) indicou que a escala de JAAM CID era mais sensível no diagnóstico de CID numa fase mais precoce quando comparada com a escala de ISTH CID descompensada apresentando uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 97% (Samuels et al., 2018).

Em resumo, a escala de JMHW permite avaliar a gravidade de CID e pode ser utilizado como valor de prognóstico. A escala de ISTH CID descompensada é útil e específica para o diagnóstico de CID relacionado com causas não infecciosas, já a escala de JAAM CID é mais sensível para o diagnóstico de CID secundária a causas infecciosas (Asakura et al., 2016; Sarup, 1973).

Na Medicina Veterinária, os sistemas de escala de pontuação especializada no diagnóstico de CID são escassos e pouco utilizados, sendo o seu diagnóstico frequentemente baseado na avaliação conjunta de testes laboratoriais, sinais clínicos e história pregressa, que continua a ser uma abordagem sensível, mas pouco específica (Barthélemy et al., 2018; Bo Wiinberg et al., 2010).

Em 2010, Wiinberg criaram um algoritmo para o diagnóstico de CID baseado na escala de ISTH CID descompensada utilizada na Medicina Humana. Neste estudo, foram incluídos 100 cães com doenças subjacentes que os predisponham a CID e foram avaliados parâmetros de hemóstase diariamente (APTT, PT, D-dímero, fibrinogénio e contagem plaquetária), de forma a relacioná-los coma taxa de mortalidade, através de uma complexa fórmula matemática. Este modelo matemático apresentou uma sensibilidade de 90,9% e uma especificidade de 90,0% no diagnóstico de CID em cães. No entanto, quando o algoritmo foi aplicado a um outro grupo de estudo (50 cães com doenças que predisponham a CID), a sensibilidade e especificidade reduziu-se para 83,3% e 77,3% respetivamente. (Wiinberg et al., 2010).

Mais recentemente, Goggs (2018) desenvolveram um estudo retrospectivo, no qual 804 cães com doenças com predisponham a CID foram avaliados, de acordo diferentes métodos de diagnóstico de CID, incluído a escala de referência de Medicina Humana ISTH CID descompensada adaptada a cães, o algoritmo de Wiinberg (2010) e uma escala de pontuação não publicada (*“RI-based CID scoring system”*) criada pelo hospital veterinário da Universidade de Cornell. Os autores verificaram que o método criado pelo hospital, no qual se diagnosticou CID quando mais de três parâmetros do painel de coagulação apresentaram alterações nos valores de PT, APTT, D-dímero, concentração de fibrinogénio, AT e contagem plaquetária, foi o que apresentou maior sensibilidade (72,7%) e especificidade (80,9%) na determinação da mortalidade (Goggs et al., 2018).

Apesar dos estudos mencionados apresentarem evidências no progresso do diagnóstico de CID em cães, os resultados ainda mostram grande variabilidade nas escalas de pontuação de CID desenvolvidas. Desde modo, não existe uma escala de referência para Medicina Veterinária, incluindo o cão, pelo que ainda existe a necessidade de uma nova abordagem, baseada em evidências para padronizar os critérios de diagnóstico de CID.

O presente estudo tem como objetivo criar uma escala de CID adaptada ao cão em regime de hospitalização (Escala de CID Modificada), de forma a potencialmente melhorar a determinação do prognóstico e melhorar a taxa de sobrevivência destes animais. Assim sendo, neste estudo pretende-se verificar a correlação entre a pontuação atribuída na Escala de CID Modificada, baseada nos parâmetros laboratoriais definidos neste estudo, e a taxa de mortalidade dos animais analisados.

III. Estudo

1. Material e Métodos

O estudo prospetivo foi realizado no HVA no período compreendido de 1 de Outubro de 2018 a 1 de Outubro de 2019 sendo um estudo de âmbito clínico efetuado em cães.

Na Medicina Veterinária o diagnóstico de CID é sensível, mas pouco específico (Andreasen, Tranholm, Wiinberg, Markussen, & Kristensen, 2012; Barthélemy et al., 2018), e a evolução desta síndrome é considerada como preditor individual de mortalidade (King *et al.*, 2014; Marcel Levi & Sivapalaratnam, 2018; Tsao *et al.*, 2015). Dada a ausência de sinais clínicos e parâmetros laboratoriais sensíveis e específicos para o diagnóstico de CID nos cães, surge a necessidade de instituir uma escala de pontuação que relacione parâmetros de diagnóstico de CID com a taxa de mortalidade, de forma a obter um prognóstico.

1.1. Desenho da Escala de CID Modificada:

No presente estudo foi criada uma escala de pontuação para o prognóstico de CID em cães designada Escala de CID Modificada (tabela 7), baseada nos critérios utilizados na escala de JAAM CID (Tabela 5) desenvolvida na Medicina Humana. A escolha de adaptar a escala de JAAM CID deve-se ao facto desta permitir o diagnóstico precoce e sensível em doentes de emergência e com CID secundária a infeção (Asakura et al., 2016), apresentando uma sensibilidade de 91% e especificidade de 97% (Samuels et al., 2018), assim como uma boa capacidade de prognóstico (Gando et al., 2013).

Deste modo, a adaptação desta escala de JAAM CID para o cão envolveu os seguintes aspetos:

- o diagnóstico de SIRS em cães é considerado positivo quando pelo menos 2 parâmetros se encontram alterados de acordo com de Laforcade et al., (2003), representado na Tabela 6;

Tabela 6- Critérios para o diagnóstico de SIRS canino (adaptado de Laforcade *et al.*, 2003)

Parâmetros:	Valores:
Frequência cardíaca (b.p.m.)	>140
Frequência respiratória (r.p.m.)	>20
Temperatura corporal (°C)	<37.8 ou >39.7
Leucócitos (célula/ μ L) ou Neutrófilos imaturos (banda) (%)	<6000 ou > 16 000 >3

- a modificação dos valores de contagem plaquetária de forma a torná-los aplicáveis ao cão;
- o critério de PT foi substituído pelo critério de APTT, uma vez que este é mais sensível no diagnóstico de CID em cães (Stokol, 2016);
- os D-dímeros indicam a degradação de ligações covalentes cruzadas entre os terminais D dos monômeros de fibrina criadas na presença do FXIII, o que o torna este valor mais específico de fibrinólise e, adicionalmente é um parâmetro mais utilizado em Medicina Veterinária (Giannouloupoulos et al., 2017; Stokol, 2016).

Assim, na criação desta escala foram definidos os critérios de prognóstico de CID, sendo-lhes atribuída uma pontuação específica.

Tabela 7- Escala de CID Modificada

Crítérios	Valores	Pontuação
SIRS	-	0
	+	1
Contagem plaquetária (K/μL)	>175	0
	100-175	1
	50-100	2
	<50	3
APTT (segundos)	<108	0
	108-130	1
	>130	2
D-dímeros (mg/L)	<0,4	0
	0,4-1	1
	>1	2

Soma da pontuação ≤ 4 , prognóstico de CID favorável

Soma da pontuação > 4 , prognóstico de CID reservado

Nesta escala de pontuação foi considerado que os animais cujo valor resultante da soma total da pontuação de cada critério for superior a quatro apresentam maior probabilidade de prognóstico de CID reservado, que representa maior risco de morte. Pelo contrário se o valor da soma total da pontuação for inferior ou igual a quatro, foi considerado que os animais apresentam menor probabilidade de CID e menor risco de morte.

1.2. População do estudo

No presente estudo foram avaliados vinte cães (n=20) admitidos no HVA. A seleção dos animais para recolha de dados considerou a presença de todos os critérios de inclusão seguintes, indicativos da possível doença associada a CID:

- presença de qualquer sinal clínico de coagulopatia no exame físico (petéquias, equimoses e hematomas);
- aumento do parâmetro laboratorial, tempo de ativação parcial da tromboplastina (APTT superior a 108 segundos).

A população do estudo foi categorizada segundo a idade, o sexo, a raça, o porte, o diagnóstico etiológico, valores de PT e número de dias de internamento.

Na categoria da idade a população do estudo foi dividida em doentes jovens com idade inferior a dois anos, adultos com idade entre os três e os sete anos e doentes sénior com idades superiores aos sete anos.

Na categoria do sexo os doentes foram divididos em fêmea e macho.

Na categoria de raça os doentes foram categorizados em doentes com raça definida e raça indefinida.

A população na categoria de porte foi dividida em doentes de pequeno porte até aos 11kg, de porte médio dos 11 aos 25 kg e de grande porte doentes com mais de 25 kg.

Na categoria de etiologia os doentes foram divididos em quatro grupos: etiologia gastrointestinal, respiratória, infecciosa e pós-cirúrgica/traumática.

No caso do tempo de coagulação PT, a população em estudo foi categorizada em doentes com tempos entre os 14-19 segundos e tempos >19 segundos.

Na categoria de números de dias de internamento a população em estudo foi dividida em doentes com 1 a 6 dias de internamento e doentes com 7 a 13 dias de internamento.

1.3. Recolha de dados

Na consulta de admissão foi realizado o exame físico e foram avaliados os parâmetros vitais de rotina da população em estudo. Procedeu-se à medição da frequência cardíaca e respiratória com auxílio de um estetoscópio, e temperatura rectal utilizando um termómetro para avaliação de SIRS de acordo com a Tabela 6. Para avaliação dos restantes parâmetros de SIRS e critérios laboratoriais da Escala de CID Modificada procedeu-se à recolha sanguínea por venopunção da veia jugular, com uma agulha de 20 Gauss colocando o sangue recolhido em dois tubos diferentes, de acordo com a análise laboratorial pretendida. A amostra de sangue em tubo de citrato foi utilizada para determinação do valor de D-dímeros, através de um laboratório externo (DNAtech). A partir da amostra de sangue em tubo de EDTA foi realizado o hemograma para determinação do leucograma e contagem plaquetária, e um teste rápido que determina o APTT (Figura 11).

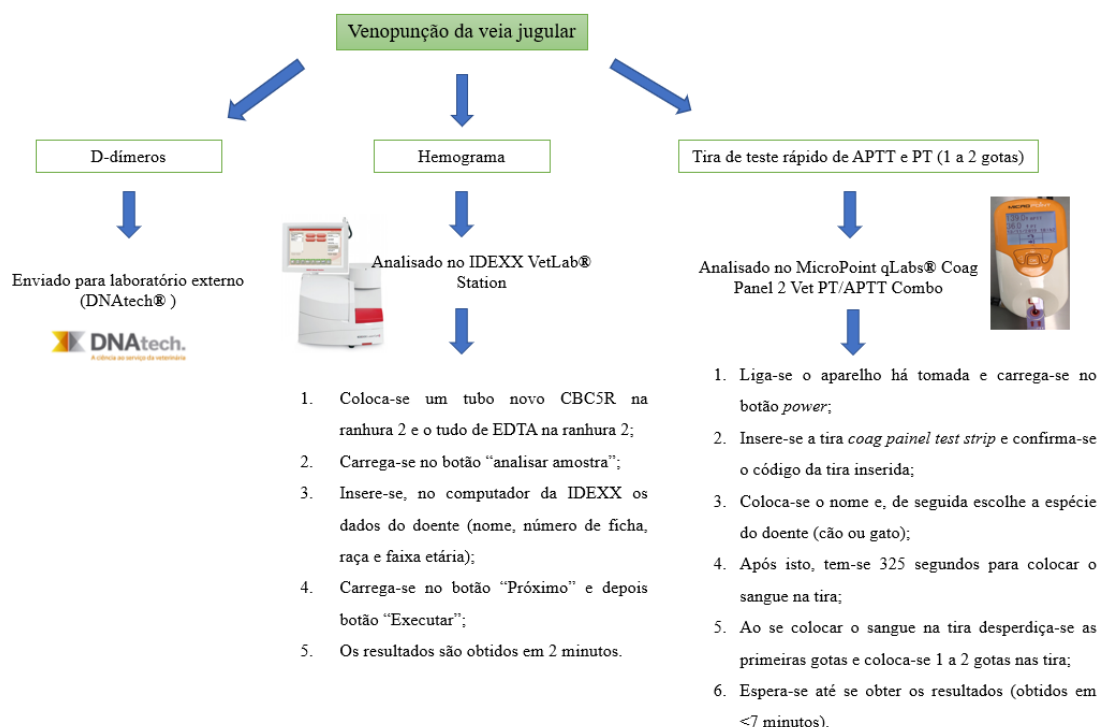


Figura 9- Protocolo de processamento das amostras se sangue recolhidas por venopunção.

1.4. Análise da população de estudo

Posteriormente à recolha de amostras laboratoriais, todos os doentes entraram em regime de hospitalização de vinte e quatro horas. A partir dos dados recolhidos, para cada animal foi aplicada a Escala de CID Modificada (Tabela 7) criada neste estudo, para determinar o prognóstico de CID, consoante a pontuação total atribuída (Anexo II).

De acordo com a classificação na Escala de CID Modificada atribuída no dia da consulta de admissão, os doentes com pontuação inferior ou igual a quatro foram considerados com prognóstico de CID favorável, e os doentes com pontuação superior a quatro foram considerados com prognóstico de CID reservado.

Durante o regime de hospitalização todos os doentes receberam o mesmo plano de monitorização e de terapêutica preventiva, descrito no Anexo II.

A mortalidade da população foi considerada de acordo com o desfecho clínico de sobrevivência ou morte do animal durante o período máximo de internamento de treze dias.

1.5. Análise estatística

A elaboração da base de dados e análise estatística foi organizada, respetivamente, através do programa informático *Microsoft Office Excel 2013®* (Microsoft, EUA) e o programa de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS), versão 22.0 (IBM, EUA).

A análise estatística descritiva concentrou-se na caracterização da amostra, mediante a análise de frequências de diversas variáveis categóricas, tais como: idade, raça, peso, etiologia, APTT, PT, D-dímeros plaquetas, Escala de CID Modificada, dias de internamento e mortalidade.

Relativamente à análise estatística inferencial foram realizados testes de Qui-Quadrado para cruzamento das variáveis categóricas e avaliação de relações relevantes, a correlação de *Spearman* e *t-test* para avaliar a sensibilidade dos critérios selecionados para criar a Escala de CID Modificada, considerando-se estatisticamente significativos os resultados se $\rho \leq 0,05$.

2. Resultados:

2.1. Descrição da população de estudo

A população em estudo foi descrita segundo o grupo etário, sexo, raça, porte e a etiologia do quadro clínico apresentado, representadas no Anexo III.

Na população em estudo dividida em grupos etários observou-se que os, cães jovens, com menos de dois anos representaram 20% da população (4 em 20 cães), os cães adultos dos dois aos sete anos representaram 30% da população (6 em 20 cães) e por último os cães seniores, com mais de sete anos representaram 50% da população (10 em 20 cães) (Gráfico 7). A média de idade da população em estudo foi de 6,3 anos, considerou-se que a amostra representa uma população heterogênea em idade.

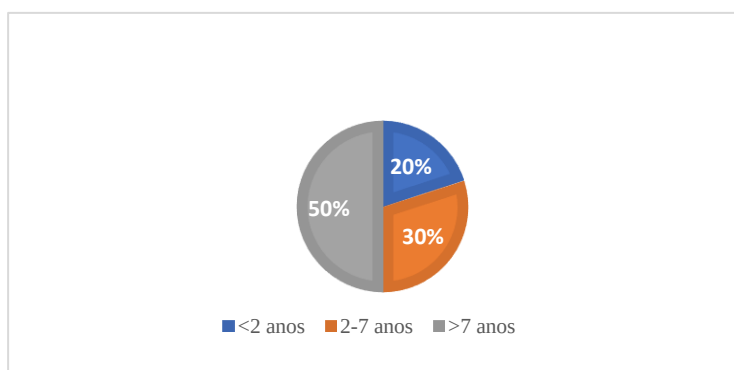


Gráfico 7- Distribuição da população em estudo de acordo com o grupo etário.

Relativamente ao sexo, verificou-se uma amostra heterogênea da população em estudo, com 50% (10 em 20 cães) dos animais são machos e 50% (10 em 20 cães) dos animais são fêmeas (Gráfico 8).

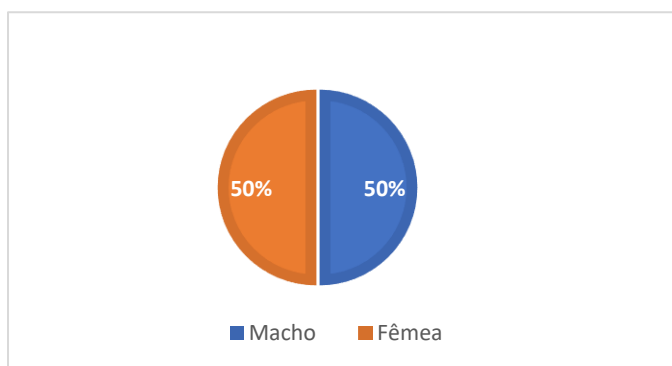


Gráfico 8- Distribuição da população em estudo segundo o sexo.

Quanto à raça, 80% (16 em 20 cães) dos animais observados eram de raça definida e os restantes 20% (4 em 20 cães) eram de raça indefinida (Gráfico 9). Esta desigualdade observou-se devido à maior casuística de consultas de doentes de raça definida no HVA.

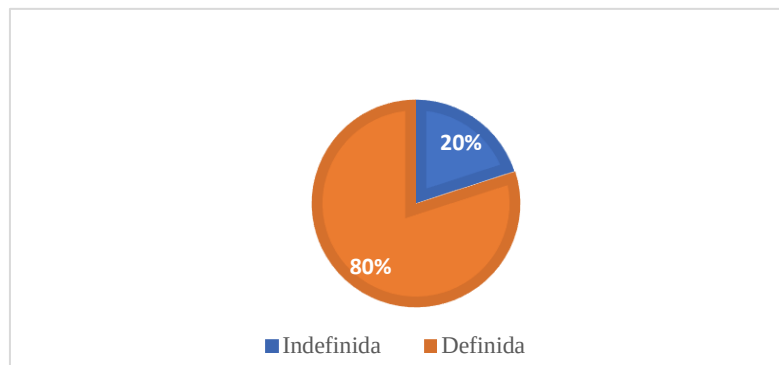


Gráfico 9- Distribuição da população em estudo de acordo com a raça.

A distribuição da população em estudo de acordo com o peso mostrou heterogeneidade, observou-se uma maioria de cães de grande porte, representando 45% (9 em 20 cães) da população, seguido de 30% (6 em 20 cães) de cães de porte médio e por último 25% (5 em 20 cães) da população de cães de pequeno porte (Gráfico 10).

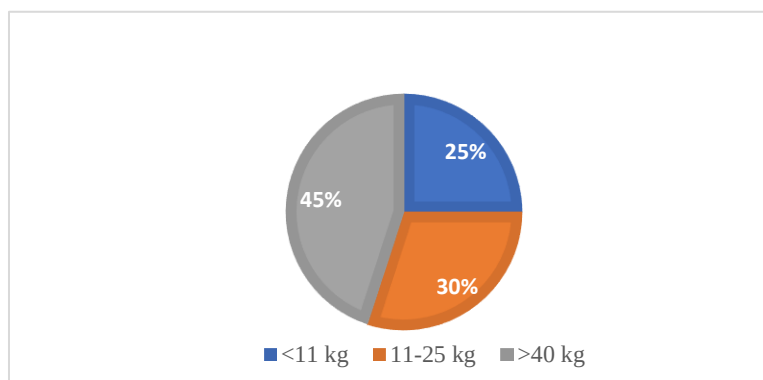


Gráfico 10- Distribuição da população em estudo de acordo com o porte.

Por último, a população em estudo foi dividida de acordo com etiologia do quadro clínico apresentado no dia de hospitalização. Os resultados revelaram que as etiologias infecciosas representaram 45% (9 em 20 cães) da população, a etiologias pós-cirúrgicas/traumáticas representaram 40 % (8 em 20 cães) da população e as etiologias menos frequentes foram as respiratórias com 10% (2 em 20 cães) da população e as etiologias gastrointestinais com apenas 5% (1 em 20 cães) da população (Gráfico 11). A variabilidade das

etiologias observadas na população em estudo, que foi previamente selecionada por apresentar sinais compatíveis com CID, coincide com o leque de etiologias associadas a CID descritas por vários autores (Bruchim et al., 2008; Levi & Poll, 2013).

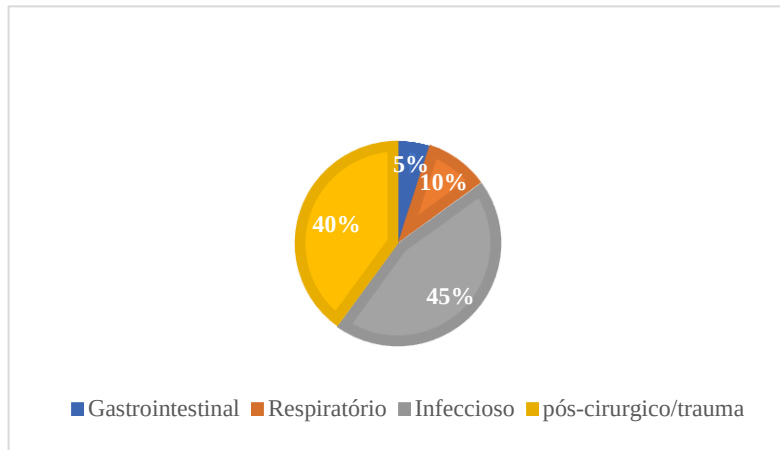


Gráfico 11- Distribuição da população em estudo segundo a etiologia.

2.2. Escala de CID Modificada

A seleção dos critérios a considerar na Escala de CID Modificada foi, como referido, baseada na escala de JAAM CID (Tabela 5) desenvolvida para a espécie humana. Porém, a população deste estudo foi o cão, sendo por isso necessário caracterizar a escala de pontuação criada, para garantir a sua aplicabilidade na Medicina Veterinária. Assim, de forma a medir a significância dos critérios selecionados, analisou-se a relação entre cada parâmetro hemostático e o prognóstico favorável ou reservado de CID obtido após a avaliação com a Escala de CID Modificada.

O diagnóstico de SIRS foi considerado como um critério positivo ou negativo, para a atribuição de pontuação na escala. Neste estudo, todos os cães (100%; 20 de 20 cães) apresentaram sinais indicativos de SIRS, independentemente do prognóstico de CID obtido (Gráfico 12), apesar de estar descrito que existe uma relação bi-direcional entre a inflamação e a coagulação (Davis et al., 2016; Levi & Poll, 2017).

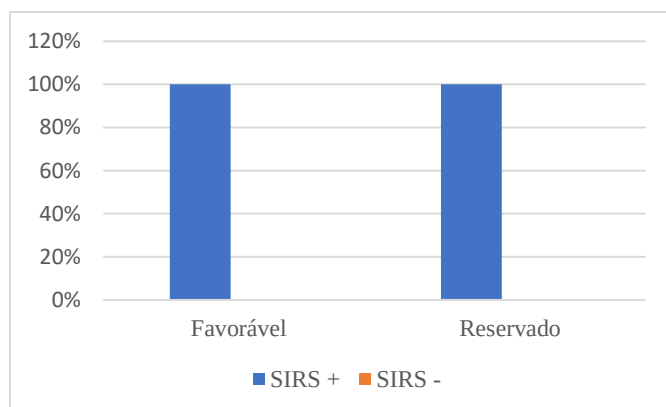


Gráfico 12- Relação entre os animais positivos a SIRS e o prognóstico da CID na população de estudo.

A relação entre os valores da contagem plaquetária com o prognóstico de CID apresentou uma diferença estatística significativa ($p=0,0002$). Os doentes com prognóstico de CID reservado apresentaram um valor de contagem plaquetária significativamente inferior ($103,4 \pm 46,18$ K/ μ L; $n=7$) ao valor dos doentes com prognóstico de CID favorável ($264,23 \pm 85,28$ K/ μ L; $n=13$) (Gráfico 13). A trombocitopenia é reconhecida como um sinal clínico comum na CID e um indicador de prognóstico, sendo este sensível, mas inespecífico para o seu diagnóstico (Levi & Sivapalaratnam, 2018; Samuels et al., 2018).

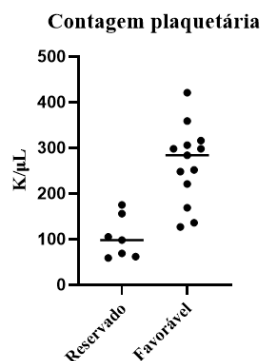


Gráfico 13- Relação entre os valores de contagem plaquetária e o prognóstico de CID na população em estudo.

Após a avaliação da relação entre os valores de APTT e o prognóstico de CID observou-se a presença de uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0223$) (Gráfico 14). Os doentes com prognóstico de CID reservado apresentaram um valor de APTT superior ($129,4 \pm 13,551$ segundos; $n=7$) em comparação com os doentes de prognóstico de CID favorável ($118,723 \pm 5,724$ segundos; $n=13$). O aumento dos valores de APTT é indicativo de alterações na coagulação e na atividade dos fatores de coagulação, sendo uma das causas o aumento do consumo destes, secundária a CID. Adicionalmente o aumento dos valores de APTT é mais sensível para alterações na coagulação no cão (Martini et al., 2008; Song et al., 2016).

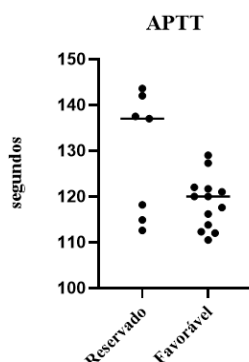


Gráfico 14- Relação entre os valores de APTT e o prognóstico de CID na população de estudo.

O teste de coagulação PT não foi incluído na Escala de CID Modificada pois, apesar de este parâmetro hemostático ser utilizado para o diagnóstico de CID, não é tão sensível como o APTT (Stokol, 2016). No entanto, a relação entre os valores de PT e o prognóstico de CID foi analisada e observou-se ausência de uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,1350$). Os doentes com prognóstico de CID reservado apresentaram valores ligeiramente superiores

($16,557 \pm 3,478$ segundos; $n=7$) em comparação com doentes com prognóstico de CID favorável ($14,869 \pm 1,376$ segundos; $n=13$) (Gráfico 15).

A análise dos valores de D-dímeros em relação ao prognóstico de CID demonstrou uma

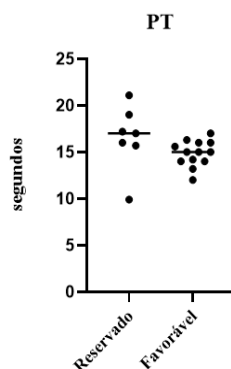


Gráfico 15- Relação entre os valores de PT e o prognóstico de CID na população de estudo.

diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0001$), sendo os valores superiores nos doentes com prognóstico de CID reservado ($1,171 \pm 0,189$ mg/L; $n=7$), em relação aos doentes com prognóstico favorável ($0,485 \pm 0,191$ mg/L; $n=13$) (Gráfico 16). Em doentes com CID, tromboembolismo, sepsis e neoplasia os valores de D-dímeros encontram-se elevados podendo apresentar-se superiores a 1 mg/L (Levi, 2018; Stokol, 2016).

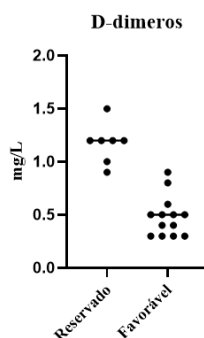


Gráfico 16- Relação entre os valores de D-dímeros e o prognóstico de CID na população de estudo.

Uma vez estabelecida a significância entre os sinais clínicos e laboratoriais utilizados como critérios de pontuação na Escala de CID Modificada, procedeu-se à análise da relação entre os valores de pontuação total atribuída e a taxa de mortalidade observada durante o período de internamento hospitalar. Neste sentido, por aplicação do fator de correlação de *Spearman*, observou-se que as duas variáveis se encontram significativamente relacionadas ($r=0,92656$, $p=0,0027$). A distribuição da taxa de mortalidade relativa a cada pontuação total

da Escala de CID Modificada revelou que o valor que forneceu uma avaliação mais precisa (100%) sobre o risco de mortalidade dos animais com prognóstico de CID foi a pontuação superior a 4 na Escala de CID Modificada (Gráficos 17 e 18), sendo por isso definidos como um valor de referência.

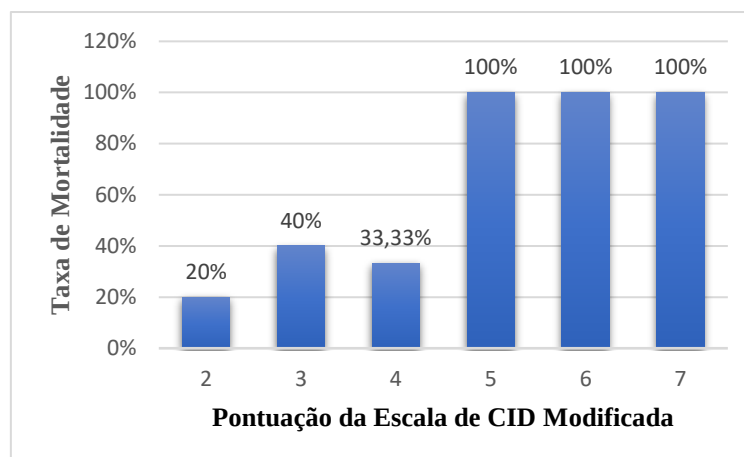


Gráfico 17- Distribuição da taxa de mortalidade dos animais durante o período de hospitalização de acordo com a pontuação total atribuída na Escala de CID Modificada.

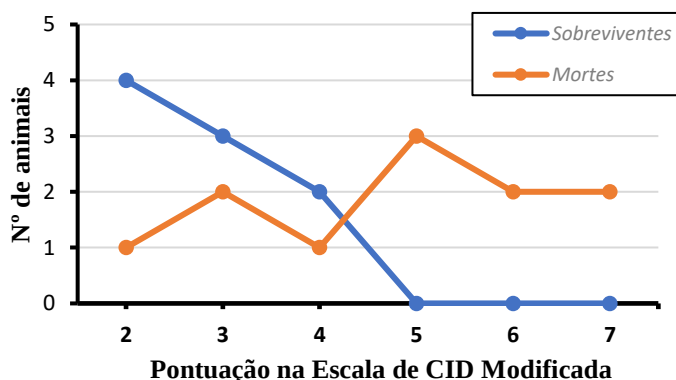


Gráfico 17- Distribuição dos animais que sobrevivem e morrem durante o período de hospitalização de acordo com a pontuação atribuída na Escala de CID Modificada.

Para finalizar, no estudo ainda foi analisada a Escala de CID Modificada com a mortalidade obtendo relevância elevada de significância estatística, representada por $p=0,025$.

2.3. Caracterização da população considerando a Escala de CID Modificada

Na população estudada foi observada a relação entre os parâmetros de grupo etário, porte, sexo e raça com o prognóstico de CID obtido pela Escala de CID Modificada.

A idade média da população foi 6,3 anos e, ao analisar a relação entre os grupos etários e o prognóstico de CID observou-se que nenhum cão jovem (0%; 0 em 20 cães) apresentou um prognóstico de CID reservado, 15% (3 em 20 cães) eram adultos e 20% (4 em 20 cães) eram seniores, apresentando uma idade média de $7,14 \pm 2,27$ anos. No grupo de cães com prognóstico de CID favorável observou-se que 20 % (4 em 20 cães) eram jovens, 15% (3 em 20 cães) eram adultos e que 30 % (6 em 20 cães) eram seniores, apresentando uma idade média de $5,85 \pm 2,27$ anos (Gráfico 19).

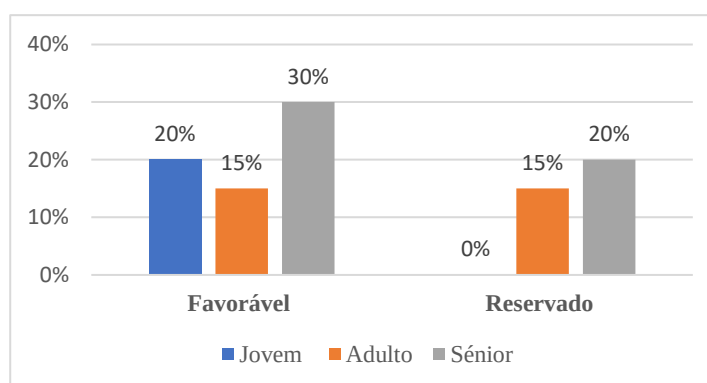


Gráfico 18- Relação entre os grupos etários e o prognóstico de CID da população de estudo.

A população de estudo foi composta por 10 fêmeas e 10 machos, destes 20% das fêmeas (4 em 20 cães) e 15% dos machos (3 em 20 cães) apresentaram um prognóstico de CID reservado. Dos animais que apresentaram um prognóstico de CID favorável, 30% (6 em 20 cães) fêmeas e 35% (7 em 20 cães) dos machos apresentaram um prognóstico de CID favorável (Gráfico 20).

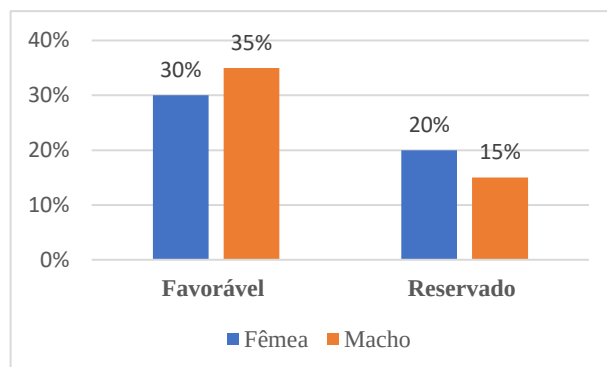


Gráfico 19- Relação entre o sexo e o prognóstico de CID da população de estudo.

Na população de estudo observou-se uma maior percentagem de cães de raça (80%; 16 em 20 cães), destes 55% (11 em 20 cães) obteve um prognóstico de CID favorável e 25% (5 em 20 cães) um prognóstico de CID reservado. Os restantes 20% (4 em 20 cães) dos cães apresentavam raça indefinida sendo que 10% (2 em 20 cães) apresentou um prognóstico de CID com prognóstico reservado e 10% (2 em 20 cães) apresentaram um prognóstico de CID favorável (Gráfico 21).

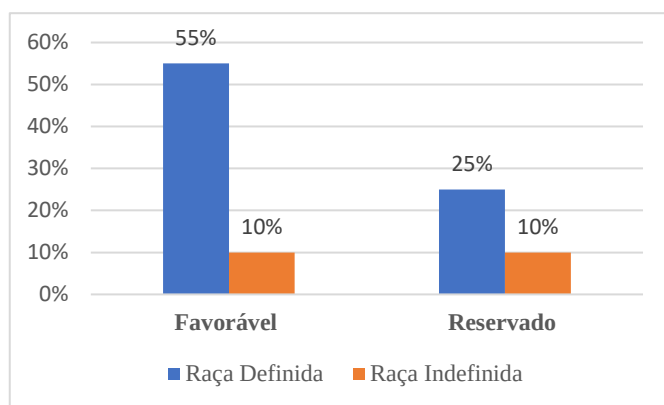


Gráfico 20- Relação entre a raça e o prognóstico de CID na população de estudo.

Na população de estudo o peso médio foi 25,2 kg, quanto ao porte observou-se que 10% (2 em 20 cães) eram de pequeno porte, 20% (4 em 20 cães) eram de médio porte e 35% (7 em 20 cães) eram de grande porte e apresentavam prognóstico de CID favorável, sendo o peso médio deste grupo $27,08 \pm 15,73$ kg. Nos cães com prognóstico de CID reservado 15% (3 em 20 cães) eram de pequeno porte, 10% (2 em 20 cães) eram de porte médio e 10% (2 em 20 cães) eram de grande porte, sendo o peso médio deste grupo $21,71 \pm 18,44$ kg (Gráfico 22).

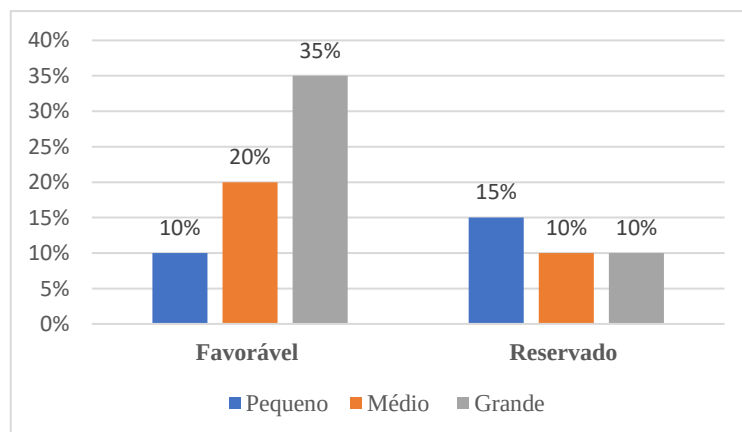


Gráfico 21- Relação entre o porte e o prognóstico de CID na população de estudo.

Durante o período de internamento dos animais (0-13 dias) observou-se uma mortalidade de 100% no grupo de animais com prognóstico de CID reservado, que representa 35% (7 em 20 cães) a população total em estudo. Quanto ao grupo de animais com prognóstico de CID favorável 20% (4 em 20 cães) morre, sendo que a 45% (9 em 20 cães) sobrevive (Gráfico 23).

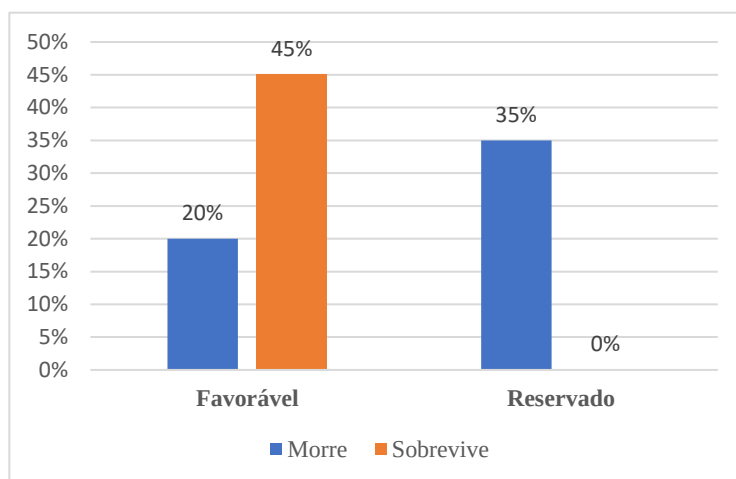


Gráfico 22- Relação entre a mortalidade e o prognóstico de CID na população de estudo durante o período de internamento (0-13 dias).

3. Discussão

A abordagem terapêutica da CID consiste no tratamento precoce, no entanto a maioria dos sinais clínicos são tardios e pouco específicos, o que torna o diagnóstico e prognóstico de CID difícil e pouco preciso. Ao contrário da Medicina Humana, a utilização de escalas de pontuação algorítmicas que combinam vários exames laboratoriais para obter um diagnóstico fidedigno são escassas e até à data, nenhum estudo utilizou este tipo de escalas de monitorização de CID em Medicina Veterinária (Goggs et al., 2018).

O presente estudo é, portanto, pioneiro no desenvolvimento da Escala de CID Modificada, um sistema de pontuação direcionado para o cão, que resultou da adaptação da escala de JAAM CID da Medicina Humana, que é mais sensível para o diagnóstico de CID secundário a causas infecciosas numa fase mais precoce (Asakura et al., 2016; Samuels et al., 2018; Sarup, 1973). No presente estudo, a etiologia infecciosa associada aos sinais clínicos de CID foi a mais prevalente (45%), fortalecendo a escolha da escala de JAAM CID como base para a Escala de CID Modificada. Assim, para a Escala de CID Modificada foram definidos quatro critérios: SIRS, contagem plaquetária, APTT e D-dímeros.

Na Escala de CID Modificada, o critério de SIRS revelou-se pouco específico, uma vez que todos os animais estudados apresentaram sinais indicativos de SIRS independentemente do prognóstico de CID obtido. Uma possível explicação para este resultado surge da relação bi-direcional entre a inflamação e a coagulação. A libertação de mediadores pró-inflamatórios e imunológicos para a circulação sanguínea durante a SIRS ativa a coagulação intravascular de forma generalizada, desencadeando CID (Davis et al., 2016; Levi & Poll, 2017). Por outro lado, os animais em ambiente hospitalar normalmente apresentam alterações fisiológicas de stress como taquicardia e a taquipneia que são critérios utilizados para o diagnóstico de SIRS, sendo possível haver diagnósticos falso-positivos de SIRS (Gommeren et al., 2017). Adicionalmente, em Medicina Veterinária não existe um consenso nos valores de *cut-off* de cada parâmetro de diagnóstico de SIRS, podendo variar com diferentes autores (Gebhardt et al., 2009; Sharp, 2019). Assim, a utilização da SIRS como critério passa a ser uma possível limitação como ocorre na escala de JAAM CID em Medicina Humana (Iba et al., 2019). No estudo de Iba (2016) a substituição do critério de SIRS pela diminuição da atividade da AT <70% revelou uma melhoria na deteção de doentes com CID secundária sepsis (Iba et al., 2016). O mesmo poderá ser aplicado, no futuro, à Escala de CID Modificada, tendo em conta que a diminuição da atividade da AT é um dos melhores indicadores de CID em cães (Stokol, 2016).

De acordo com Wada (2014) e Hook (2012) a trombocitopénia apresenta uma relação direta com o prognóstico de CID. A diminuição da contagem plaquetária no sangue deve-se frequentemente ao consumo e/ou destruição exagerada de plaquetas provocado pelas várias etiologias que desenvolvem esta síndrome, o que irá desencadear a ativação da coagulação (Hackner, 2007; Stokol, 2016). Em concordância, no presente estudo, o grupo de doentes com prognóstico de CID reservado mostrou contagens plaquetárias baixas comparativamente a grupo de doentes com prognóstico de CID favorável, revelando uma significância estatística de $p=0,0002$. De igual modo, a média dos valores de contagem plaquetária apresentados nos doentes de prognóstico favorável (264,23 K/ μ L) e reservado (103,4 K/ μ L) concorda com os resultados publicados por Wiinberg (2010) para cães com diagnóstico negativo e positivo respetivamente, sendo a trombocitopénia usada como indicador de diagnóstico. Porém, no presente estudo, alguns animais do grupo de prognóstico reservado não apresentaram trombocitopénia, o que reforça a necessidade de utilização de vários critérios hemostáticos.

Neste estudo, o valor de APTT apresentou-se relevante para o diagnóstico de CID. Os doentes com prognóstico reservado apresentaram valores mais elevados (129,4 segundos) comparativamente aos doentes com prognóstico favorável (118,723 segundos). Estes resultados encontram-se em conformidade com os estudos de Goggs (2018) e Wiinberg (2010), os quais incluem este parâmetro hemostático como critério de avaliação para o diagnóstico de CID em cães. Por outro lado, o valor de PT foi avaliado na população em estudo, apesar de não estar incluído como parâmetro na Escala de CID Modificada. Os valores de PT ligeiramente superiores observados nos doentes com prognóstico reservado (16,557 segundos) comparativamente aos doentes com prognóstico favorável (14,869 segundos) não apresentam diferenças estatisticamente significativas $p=0,1350$, sendo o mesmo observado no estudo de Wiinberg (2010). A ausência de significância estatística fortalece a decisão da substituição do parâmetro de PT pelo de APTT, uma vez que Stokol (2016) descreve uma maior sensibilidade dos valores de APTT para o diagnóstico de CID em cães. Os tempos de coagulação, APTT e PT refletem a atividade dos fatores de coagulação plasmáticos. O prolongamento dos tempos de coagulação é indicativo da diminuição de fatores de coagulação plasmáticos por inibição ou deficiência da atividade enzimática da coagulação (Martini et al., 2008; Song, Drobatz, & Silverstein, 2016).

O último critério definido na Escala de CID Modificada foi o valor de D-dímeros, que se verificou aumentado no grupo de doentes com prognóstico reservado. Este resultado

encontra-se em concordância com o estudo de Bruchim (2008), que afirma uma tendência para o aumento dos valores analíticos de D-dímeros na presença de uma alteração de coagulação. A ativação da fibrinólise tem por objetivo a destruição da fibrina, de modo a limitar a formação de coágulos (Zachary, 2017). De acordo com Asakura (2016), os D-dímeros representam a presença de fibrinólise recente ou em curso, pois este composto molecular tem uma semi-vida relativamente curta (5 horas). De igual modo, Wiinberg (2010) e Goggs (2018) relatam que a maioria dos cães com diagnóstico compatível com CID apresentam valores de D-dímeros aumentados. Adicionalmente o estudo de Goggs (2018) demonstrou que o aumento dos tempos de coagulação e D-dímeros, a diminuição da atividade de AT, concentração de fibrinogénio e contagem plaquetária são coerentes no diagnóstico de CID e sensíveis e específicos na determinação da mortalidade durante o período de hospitalização.

Considerando os resultados, apesar de alguns parâmetros hemostáticos analisados apresentarem diferenças significativas entre animais com prognóstico favorável e reservado, nenhum pode ser considerado como único marcador preditivo de mortalidade de CID, sendo a melhor estratégia para obter um prognóstico rápido e mais exato em cães com sinais clínicos indicativos de CID a combinação dos vários critérios definidos para a Escala de CID Modificada.

O valor de referência estabelecido para a Escala de CID Modificada foi a pontuação superior a 4. Pela distribuição da taxa de mortalidade, foi o valor a partir do qual observou-se 100% de mortalidade nos animais suspeitos de apresentarem CID. Em comparação com o modelo matemático de Wiinberg (2010) desenvolvido para diagnosticar CID em cães, apenas 59% dos animais CID morreram, o que indica um valor preditivo de mortalidade baixo. Da mesma forma, o estudo retrospectivo de Goggs (2018) analisou quatro métodos diferentes de diagnóstico de CID e verificou que o sistema de pontuação com melhores resultados relata uma mortalidade de 62% para os animais diagnosticados com CID, sendo, portanto inferior à taxa de mortalidade verificada no presente estudo.

Por último, a análise da idade mais prevalente no prognóstico de CID favorável e reservado revelou que, na população em estudo, os animais jovens com suspeita de CID apresentam baixo risco de mortalidade. A maioria, 55% dos cães de raça definida apresentaram um prognóstico favorável em relação aos 25% que apresentaram um prognóstico reservado, no entanto o fator raça não foi considerado relevante dado que 80% da população do estudo são animais de raça definida, não sendo uma amostra homogênea. Relativamente ao peso do animal,

foi observada uma tendência para animais de porte grande com prognóstico favorável. De acordo com Goggs (2018), e Wiinberg (2010) nenhum destes parâmetros mostrou relevância no prognóstico de CID, não predispondo um doente à CID.

Este estudo apresenta uma grande limitação em relação à normalidade dos estudos existentes na Medicina Humana quando nos referimos à amostra populacional, $n=20$. Outra limitação foi a falha de aplicabilidade com a Escala de CID Modificada ao longo dos dias de internamento, pela ausência dos valores de D-dímeros diários.

Em resumo, a Escala de CID Modificada representa uma nova abordagem, baseada em critérios padronizados de diagnóstico de CID capaz de determinar com rapidez e precisão o prognóstico do animal, com vista a melhorar a taxa de sobrevivência. A aplicação diária da Escala de CID Modificada durante o período de hospitalização poderá potenciar a capacidade de prognóstico em regime de hospitalização.

4. Conclusão

O presente estudo desenvolveu um sistema de pontuação designado de Escala de CID Modificada, para determinar, de forma simples e rápida, o prognóstico de CID em casos de emergência no cão.

Os critérios estabelecidos para a utilização da Escala de CID Modificada foram o diagnóstico positivo ou negativo de SIRS, os valores da contagem plaquetária, de APTT e de D-dímeros, no momento de avaliação inicial.

Neste estudo, a presença de sinais indicativos de SIRS como critério revelou ser uma limitação, devido à pouca especificidade desta síndrome na população em estudo. A diminuição da atividade da AT é um dos melhores indicadores de CID em cães, pelo que a substituição do critério de SIRS pelos valores da atividade da AT representa uma possibilidade para melhorar a deteção deste sistema de pontuação. Pelo contrário, este estudo demonstrou que os valores da contagem plaquetária, de APTT e de D-dímeros são bons indicadores de prognóstico de CID, e que a melhor estratégia para obter um prognóstico mais exato de CID é a combinação dos vários critérios definidos para a Escada de CID Modificada.

Através deste estudo é possível concluir que cães com sinais compatíveis com CID e que obtenham pontuação na Escala de CID Modificada superior a 4 apresentam alto risco de mortalidade, sendo o prognóstico reservado. A aplicação diária da Escala de CID Modificada é um fator a considerar para avaliar a evolução do animal durante o período de hospitalização e possivelmente melhorar o valor preditivo do prognóstico inicial. De facto, a evolução do paciente está relacionada com a variação de sinais clínicos e dos parâmetros hemostáticos, e a monitorização constante é um aspeto fundamental para o controlo da doença. Assim, o presente estudo apresenta significância clínica, embora apresente as limitações já referidas, como o reduzido número da amostragem.

Em resumo, este estudo permitiu concluir que a Escala de CID Modificada é um sistema de pontuação para determinação do prognóstico de CID fiável e preditivo de mortalidade no cão em regime de hospitalização.

Referências bibliográficas

- Andreasen, E. B., Tranholm, M., Wiinberg, B., Markussen, B., & Kristensen, A. T. (2012). Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression, 1–8.
- Asakura, H., Takahashi, H., Uchiyama, T., Eguchi, Y., Okamoto, K., Kawasugi, K., ... Wada, H. (2016). Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis Journal*.
- Aziz, M., Jacob, A., Yang, W.-L., Matsuda, A., & Wang, P. (2013). Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(3),
- Barthélemy, A., Pouzot-Nevoret, C., Rannou, B., & Goy-Thollot, I. (2018). Prospective assessment of the diagnostic and prognostic utility of rotational thromboelastometry for canine disseminated intravascular coagulation. *Veterinary Record*, 1–9.
- Bauer, N., & Moritz, A. (2013). Coagulation response in dogs with and without systemic inflammatory response syndrome - Preliminary results. *Research in Veterinary Science*, 94(1), 122–131.
- Boothe, D. M. (2012). Drugs Acting on Blood or Blood-Forming Organs. In *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed., pp. 568–598). Elsevier Health Sciences.
- Brown, J. C., Brainard, B. M., Fletcher, D. J., Nie, B., Arnold, R. D., & Schmiedt, C. W. (2016). Effect of aminocaproic acid on clot strength and clot lysis of canine blood determined by use of an in vitro model of hyperfibrinolysis. *American Journal of Veterinary Research*, 77(11), 1258–1265.
- Bruchim, Y., Aroch, I., Saragusty, J., & Waner, T. (2008). Disseminated intravascular coagulation, 30(10).
- Chang, R., Cardenas, J. C., Wade, C. E., & Holcomb, J. B. (2016). Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *The American Society of Hematology*, 128(8), 1043–1050.
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation John NIH Public Access. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24.

Coates, J. R., Lorenz, M. D., & Kent, M. (2011). *Handbook of Veterinary Neurology* (5th ed.). Elsevier Health Sciences, 2010.

Cornell University. (2019). eClinPath.com. Retrieved April 12, 2019, from <http://eclinpath.com/hemostasis/tests/screening-coagulation-assays/>

Couto, G. C. (2008). Disorders of Hemostasis. In *Small Animal Internal Medicine* (4th ed., pp. 1242–1259).

Couto, G. C., & Nelson, R. W. (2008). Disorders of muscle. In *Small Animal Internal Medicine* (4th ed., pp. 1084, 1117). Mosby Elsevier.

Davis, M., & Bracker, K. (2016). Retrospective Study of 122 Dogs That Were Treated with the Antifibrinolytic Drug Aminocaproic Acid : 2010 – 2012, 2010–2012.

Davis, R., Miller-Dorey, S., & Jenne, C. N. (2016). Platelets and coagulation in infection. *Clinical & Translational Immunology*, 5(7), e89.

de Laforcade, A. M., Freeman, L. M., Shaw, S. P., Brooks, M. B., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2003). Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(5), 674–679.

Esteves, A., Mota, A., Matias, A., Sebastião, A., Teixeira, A. A., Gouveia, A. M., ... Osswald, W. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas* (4^o). Porto: Porto Editora.

Fletcher, D. J., Blackstock, K. J., Epstein, K., & Brainard, B. M. (2014). Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid concentrations required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans. *American Journal of Veterinary Research*, 75(8), 731–738.

Gando, S., Saitoh, D., Ogura, H., Fujishima, S., Mayumi, T., Araki, T., ... Aikawa, N. (2013). A multicenter, prospective validation study of the Japanese association for acute medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Journal of Clinical Care*, 17(3), 0–7.

Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., ... Kohn, B. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis: Original Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(5), 450–458.

Giannouloupoulos, G. D., Athanasiou, L. V., & Polizopoulou, Z. S. (2017). D-dimer as a diagnostic tool for canine thromboembolic disorders. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 61(1), 50–56.

Goggs, R., Brooks, M. B., & Mastrocco, A. (2018). Retrospective evaluation of 4 methods for outcome prediction in overt disseminated intravascular coagulation in dogs (2009 – 2014): 804 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 00(0), 1–10.

Gommeren, K., Desmas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., & Peeters, D. (2017). Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1), 9–19.

Hackner, S. G. (2007). Haematological emergencies. In L. King G. & A. Boag (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care* (2nd ed., pp. 192–214). British Small Animal Veterinary Association.

Hall, J. E. (2010). Hemostasis and Blood Coagulation. In *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (12th ed., pp. 451–461). Elsevier Health Sciences.

Hook, K. M., & Abrams, C. S. (2012). The Loss of Homeostasis in Hemostasis: New Approaches in Treating and Understanding Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Critically Ill Patients. *Clinical and Translational Science*, 5(1), 85–92.

Iba, T., Di Nisio, M., Thachil, J., Wada, H., Asakura, H., Sato, K., ... Saitoh, D. (2016). Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Critical Care*, 20(1), 4–9.

Iba, T., Umemura, Y., Watanabe, E., Wada, T., Hayashida, K., & Kushimoto, S. (2019). Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Medicine & Surgery*, 6, 223–232.

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology*. (M. Weitz & H. Lebowitz, Eds.) (11^o). United States of America: McGraw-Hill Professional.

Kim, S. M., Kim, S., Yu, G., Kim, J., Hong, S. I., Chae, B., ... Kim, W. Y. (2020). Role of Thromboelastography as an Early Predictor of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Septic Shock, (9), 1–11.

King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D. G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*, 94(1), 4–12.

Kobayashi, N., Maekawa, T., Takada, M., Tanaka, H., & Gonmori, H. (1983). Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the research committee on DIC in Japan. *Bibliotheca Haematologica*, VOL. 49, 265–275.

Kolev, K., & Longstaff, C. (2016). Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *British Journal of Haematology*, 175(1), 12–23.

Lang, I. M., Marsh, J. J., Konopka, R. G., Olman, M. A., Binder, B. R., Moser, K. M., & Schleef, R. R. (1993). Factors contributing to increased vascular fibrinolytic activity in mongrel dogs. *Circulation*, 87(6), 1990–2000.

Lesesve, J. F., Martin, M., Banasiak, C., André-Kerneis, E., Bardet, V., Lusina, D., ... Lecompte, T. (2014). Schistocytes in disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(4).

Levi, M. (2018). Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*, 40(December 2017), 15–20.

Levi, Marcel, & Sivapalaratnam, S. (2018). Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Review of Hematology*, 11(8), 663–672.

Levi, Marcel, & van der Poll, T. (2013). Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 8(1), 23–32.

Levi, Marcel, & van der Poll, T. (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149, 38–44.

Lippi, G., & Guidi, G. C. (2009). Laboratory Diagnostics in Septic Disseminated Intravascular Coagulation. *European Oncology & Haematology*, 03(01), 19.

Martini, W. Z., Cortez, D. S., Dubick, M. A., Park, M. S., & Holcomb, J. B. (2008). Thrombelastography is Better Than PT , aPTT , and Activated Clotting Time in Detecting Clinically Relevant Clotting Abnormalities After Hypothermia , Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Pigs. *Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care*, 65(3), 535–543.

- Nelson, O. L., & Andreasen, C. (2003). The Utility of Plasma D-dimer to Identify Thromboembolic Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 830–834.
- Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., ... Gerotziafas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9), 8S-28S.
- Reikvam, H., Steien, E., Hauge, B., Liseth, K., Hagen, K. G., Størkson, R., & Hervig, T. (2009). Thrombelastography. *Transfusion and Apheresis Science*, 40(2), 119–123.
- Robertson, C. M., & Coopersmith, C. M. (2006). The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection*, 8(5), 1382–1389.
- Samuels, J. M., Moore, H. B., & Moore, E. E. (2018). Coagulopathy in Severe Sepsis: Interconnectivity of Coagulation and the Immune System. *Surgical Infections*, 19(2), 208–215.
- Sarup, B. M. (1973). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC). *The Journal of the Association of Physicians of India*, 21(10), 861–866.
- Sharp, C. R. (2019). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In Wiley Blackwell (Ed.), *Textbook of Small Animal Emergency Medicine* (pp. 1030–1037).
- Smith, S. A. (2009). The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1), 3–10.
- Smith, S. A., Travers, R. J., & Morrissey, J. H. (2016). Initiation of clotting cascade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 50(4), 326–336.
- Song, J., Drobatz, K. J., & Silverstein, D. C. (2016). Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006 – 2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(3), 398–405.
- Spinosa, H. de S., Górniak, S. L., & Bernardi, M. M. (2006). *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária* (4th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Stokol, T. (2016). Disorders of Haemostasis. In E. Villiers & J. Ristic (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (3rd ed., pp. 94–118). BSAVA.

- Taylor, J., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation: On behalf of the scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and . *Thrombosis and Haemostasis*, 86(5), 1327–1330.
- Thachil, J., & Hock, C. (2012). Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*, 129, S54–S59.
- Torrente, C., Manzanilla, E. G., Bosch, L., Fresno, L., Alamo, M. R., Andaluz, A., ... Gopegui, R. R. (2015). Plasma iron , C-reactive protein , albumin , and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 611–619.
- Tsao, C. M., Ho, S. T., & Wu, C. C. (2015). Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 53(1), 16–22.
- Vilar, P., Couto, C. G., Westendorf, N., Iazbik, C., Charske, J., & Marín, L. (2008). Thromboelastographic tracings in retired racing greyhounds and in non-greyhound dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 374–379.
- Weiss, D., & Wardrop, J. (Eds.). (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6th ed.). Philadelphia: Wiley- Blackwell.
- Wiinberg, B, Jensen, A. L., Johansson, P. I., Rozanski, E., Tranholm, M., & Kristensen, A. T. (2008). Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation, 357–365.
- Wiinberg, Bo, Jensen, A. L., Johansson, P. I., Kjelgaard-Hansen, M., Rozanski, E., Tranholm, M., & Kristensen, A. T. (2010). Development of a model based scoring system for diagnosis of canine disseminated intravascular coagulation with independent assessment of sensitivity and specificity. *Veterinary Journal*, 185(3), 292–298.
- Yoon, J. G., Heo, J., Kim, M., Park, Y. J., Choi, M. H., Song, J., ... Tsoy, Y. (2018). Machine learning-based diagnosis for disseminated intravascular coagulation (DIC): Development , external validation , and comparison to scoring systems, (Dic), 1–15.
- Zachary, J. F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (6th ed.). St. Louis Missouri: Elsevier.

Anexos:

Anexo I:

Tabela 8- Sistema de pontuação para a coagulação intravascular disseminada criada por *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (adaptado de Gando et al., 2013)

Critérios:	Pontuação:
Contagem plaquetária – $<50 \times 10^9 / l$ – $\geq 50, <100 \times 10^9 / l$ – $\geq 100 \times 10^9 / l$	 2 1 0
Aumento dos marcadores relacionados com a fibrina – grande – moderado – nulo	 3 2 0
Aumento do tempo de protrombina – ≥ 6 segundos – $\geq 3, <6$ segundos – <3 segundos	 2 1 0
Níveis de fibrinogénio – <100 g/ml – ≥ 100 g/ml	 1 0
Cálculo da pontuação – Se >5 é compatível com <i>overt</i> CID, repetir pontuação diariamente – Se <5 é sugestivo (não afirmativo) de <i>non-overt</i> CID, repetir pontuação após 1 ou 2 dias	

Anexo II:

Monitorização e medicação diária. Adicionalmente foram realizadas medicações e análises clínicas inerentes à etiologia de cada doente.

Identificação do doente:			
Medicação:			
Vitamina K1 (1mg/kg, PO, SID)	6:00 horas		
	(Administração com alimento lipídico)		
Ácido Aminocapróico (100mg/kg, PO, TID)	6:00 horas	14:00 horas	22:00 horas
Análises clínicas:			
Hemograma:			
Tempos de Coagulação:	APTT		
	PT		
Parâmetros de monitorização:	6:00 horas	14:00 horas	22:00 horas
Temperatura (°C)			
PAS/PAM (mmHg)			
Frequência cardíaca (b.p.m.)			
Frequência respiratória (r.p.m.)			
Eletrocardiograma			
Coloração das mucosas			
TRC			
Vômito			
Output urinário			
Fezes			

Legenda da Tabela:

PAS- pressão arterial sistémica; PAM- pressão arterial média; °C- graus celsius; mmHg- milímetros de mercúrio; b.p.m- batimentos por minuto; r.p.m.- respirações por minuto.

Anexo III:

Dados da população em estudo relativos à Escala de CID Modificada.

Critérios:	Valores:	Categoria:	Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7	Animal 8	Animal 9	Animal 10	Animal 11	Animal 12	Animal 13	Animal 14	Animal 15	Animal 16	Animal 17	Animal 18	Animal 19	Animal 20
SIRS (0-5)	-	0	3	4	4	3	4	3	3	3	4	4	3	3	4	4	3	3	3	3	3	4
	+	1																				
Contagem plaquetária (K/ μ L)	>175	0	175	127	62	69	221	252	316	156	182	105	136	248	359	59	284	298	421	306	298	98
	100-175	1																				
	50-100	2																				
	<50	3																				
APTT (segundos)	<108	0	118.2	120	114,9	112,6	110,5	113,8	122	143.6	117,6	137	116,2	112	129	137,5	120	121	112,3	121,7	127,3	142
	108-130	1																				
	>130	2																				
D-dímeros (mg/L)	<0,4	0	1,2	0,8	0,9	1	0,3	0,5	0,9	1,2	0,5	1,5	0,6	0,5	0,4	1,2	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3	1,2
	0,4 -1	1																				
	>1	2																				
Total de pontuação			5	4	5	5	2	3	4	6	3	6	4	3	3	7	2	2	3	2	2	7
CID	+/-		+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Mortalidade	+/-		+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+

Legenda da tabela:

CID (+) - prognóstico de CID reservado; CID (-) - prognóstico de CID favorável;

Mortalidade (+) - morreu; Mortalidade (-) - sobreviveu