

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/12/2019.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
“Júlio de Mesquita Filho”
CAMPUS DE BOTUCATU

Dissertação de Mestrado

TÍTULO: Risco trombótico em cães com anemia hemolítica imunomediada primária e secundária a *E. canis* sob tratamento com micofenolato de mofetila

TATIANA GERAISSATE GORENSTEIN

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina K. Takahira

BOTUCATU – SP

2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
“Júlio de Mesquita Filho”
CAMPUS DE BOTUCATU

RISCO TROMBÓTICO EM CÃES COM ANEMIA HEMOLÍTICA
IMUNOMEDIADA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA A *E. CANIS* SOB
TRATAMENTO COM MICOFENOLATO DE MOFETILA

TATIANA GERAISATE GORENSTEIN

Dissertação de mestrado
apresentada junto ao programa de
pós-graduação em Medicina
Veterinária para obtenção do título
de mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina K.
Takahira

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Gorenstein, Tatiana Geraissate.

Risco trombótico em cães com anemia hemolítica imunomediada primária e secundária a *E. canis* sob tratamento com micofenolato de mofetila / Tatiana Geraissate Gorenstein.
- Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Regina Kiomi Takahira
Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Anemia hemolítica. 3. Ehrlichia canis. 4. Hemostasia. 5. Trombofilia.

Palavras-chave: AHIM; *E. canis*; hemostasia; hipercoagulabilidade; tromboelastometria.

Nome do autor: Tatiana Geraissate Gorenstein

Título: Risco trombótico em cães com anemia hemolítica imunomediada primária e secundária a *E. canis* sob tratamento com micofenolato de mofetila

Comissão examinadora

Prof^a. Dr^a. Regina Kiomi Takahira

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ-Unesp-Botucatu/SP

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Membro

Departamento de Clínica Médica

FMVZ-Unesp-Botucatu/SP

Prof. Dr. Paulo César Jark

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

Unicastelo-Descalvado/SP

Data da defesa: 30 de julho de 2018

AGRADECIMENTO

A Deus, pela benção de exercer essa profissão, pelos desafios que nos fortalece, pelo amparo e luz.

Ao meu companheiro Bruno Ferrante, pela compreensão e amor em todos os grandes e pequenos momentos, por compartilhar as adversidades e vitórias. Pela presença, mesmo fisicamente distante.

Aos meus pais Heloisa Maria Lordello Geraissate Gorenstein e Oscar Boris Gorenstein por sempre apoiarem e acreditarem em seus filhos, mesmo que esse apoio os levasse para longe de casa e da convivência diária. Pelos sacrifícios que possibilitaram nossas conquistas. Pelo amor e dedicação a nossa família.

Aos meus irmãos Marcos Geraissate Gorenstein e Rafael Geraissate Gorenstein por me tornarem a pessoa que sou hoje, pelos ensinamentos sobre a vida.

À orientadora Regina Kiomi Takahira por tanto conhecimento compartilhado, pela clareza e tranquilidade com que me guiou neste trabalho.

Aos residentes do laboratório de patologia clínica Roberta Basso, Ivânio Borba Júnior, Nayara Limonta, Grazielly Cunha e Gisele Kammer pela amizade, pessoas especiais sempre dispostas a ajudar. Aos técnicos Adriana Lopes e Marcos Montanha pelo carinho com que me receberam.

Aos residentes do serviço de moléstias infecciosas Fábio Vinicius Portilho, Bruna Colhado, Carolina Polo, Aline Beatriz Silva, Natália Paschoal, Ivan Mori, Isabelle Placa e Lucieny Sierra por me permitirem fazer parte da rotina e família de vocês, pelos bons momentos compartilhados. Ao Professor Antônio Carlos Paes por acreditar em meu trabalho.

Aos amigos de pós-graduação Sâmea Joaquim, Giulia Latosinski, Bruna dos Santos, Pedrita Assunção, Vitor Yunes, Daniele Silvano, Maurício Wilmsen e Felipe Gazza pelo apoio, torcida, por dividirem os momentos de dificuldades e incertezas.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo amparo em forma de bolsa (processo 2016/23403-1), permitindo a dedicação a esse trabalho.

À Universidade Estadual Paulista Campus Botucatu, por permitir a realização desse trabalho. Aos professores da pós-graduação Henrique, Malu, Paes e Pantoja, pela formação profissional e pessoal. Aos funcionários, pelos sorrisos do dia a dia.

Aos animais que fizeram parte deste trabalho: Belinha, Cora, Pitucha, Fred, Ravena, Duque, Maru, Morena, Sorriso, Preta, Lilica e Nina. Pelo olhar simples e puro de cada um. Aos seus tutores pela dedicação.

“...perdida em minhas meditações, agradei no silêncio de meus pensamentos o tempo que ele passara a conversar comigo, mais que a arte que me transmitira, pois descobri que o que os outros têm de mais precioso a nos oferecer é o tempo, ao qual a morte dá seu valor. ”

Ingrid Betancourt

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

% - por cento

µL – microlitros

°C – graus Celsius

AHIM – anemia hemolítica imunomediada

ALB – albumina

ALT – alanina amino transferase

CFT – tempo de formação do coágulo

CID – coagulação intravascular disseminada

CT – tempo de coagulação

EDTA – ácido etilenodiaminotetra-acético

EXTEM® – Ativador de fator tecidual

E. canis – *Ehrlichia canis*

et al – e colaboradores

FA – fosfatase alcalina

g/dL – gramas por decilitro

GGT – gama glutamil transferase

GLOB – globulina

Hct- hematócrito

Ig A – imunoglobulina A

Ig G – imunoglobulina G

Ig M – imunoglobulina M

INTEM® – Ativador de contato

MCF – firmeza máxima do coágulo

mg/dL – miligramas por decilitro

M – momento

mL – mililitros

mm – milímetros

PT – proteína total

q – quartil

RPC – relação proteína/creatinina urinária

s – segundos

SRD – sem raça definida

Sobrev. – sobreviventes

TAD – teste de antoglobulina direta

TEG – tromboelastografia

TEM – tromboelastometria

TP – tempo de protrombina

TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada

U/L – unidade internacional por litro

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Distribuição dos animais que vieram a óbito e sobreviventes de acordo com sexo, idade, raça e etiologia da AHIM. 33

Tabela 2 -Mediana, primeiro quartil (1q), terceiro quartil (3q) dos parâmetros da hematimetria, plaquetas e leucócitos totais, dos cães sobreviventes (n=7), nos momentos 1(M1) e 34

Tabela 3 -Mediana, primeiro quartil (1 q) e terceiro quartil (3 q) da concentração sérica de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (U/L), FA (U/L), GGT (U/L), PT (g/dL), ALB (g/dL) 34

Tabela 4 -Mediana, primeiro quartil (1q), terceiro quartil (3q) e mediana da contagem absoluta de reticulócitos (/ μ L) de cães que vieram a óbito (n=5), cães sobreviventes (n=7) nos momentos 1 (M1) e 2 (M2) e intervalo de referência..... 35

Tabela 5 -Resultado do teste de aglutinação em salina de cães que vieram a óbito (n=5) e cães sobreviventes (n=7) nos momentos 1 (M1) e 2 (M2) 35

Tabela 6 -Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) da relação proteína / creatinina urinária (RPC) e densidade urinária de cães sobreviventes (n=7) nos momentos 1 (M1) e 2 (M2), cães que vieram a óbito (n=5) e intervalo de referência 35

Tabela 7 -: Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) do tempo de protrombina (PT) e tromboplastina ativada (TTPa) dos cães sobrevivente (n=7) nos momentos 1 (M1) e 2 (M2), cães que vieram a óbito (n=5) e intervalo de referência. 35

Tabela 8 -Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) do tempo de coagulação (CT), tempo de formação do coágulo (CFT), ângulo alfa (α), firmeza máxima do 36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem do aparelho do tromboelastometria (arquivo pessoal).....	22
Figura 2: Representação esquemática da análise pela tromboelastometria.....	23
Figura 3: Parâmetros da tromboelastometria	24
Figura 4: Paciente canino em estado de hipercoagulabilidade (arquivo pessoal).....	24
Figura 5: Paciente canino em estado de hipocoagulabilidade (arquivo pessoal).....	24
Figura 6: Esquematização dos momentos e tratamento em relação ao tempo.....	26
Figura 7: Distribuição dos animais que vieram a óbito e sobreviventes, de acordo com a enfermidade, sexo e raça.....	33

Sumário

RESUMO	xiii
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 Anemia hemolítica imunomediada primária	14
1.1.1 Prevalência	14
1.1.2 Fisiopatologia	15
1.1.3 Manifestações clínicas	16
1.1.4 Diagnóstico.....	16
1.1.5 Tratamento	18
1.1.6 Prognóstico	19
1.2 <i>Ehrlichia canis</i>	19
1.2.1 <i>E. canis</i> e Anemia hemolítica imunomediada	21
1.3 Tratamento e Risco Trombótico	21
1.4 Estado de hipercoagulabilidade e diagnóstico.....	22
2. JUSTIFICATIVAS	25
3. OBJETIVOS	25
4. MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1. Seleção dos animais	25
4.2 Colheita de amostras	26
4.3 Exames laboratoriais.....	27
4.3.1 Hemograma, contagem de reticulócitos e aglutinação em salina	27
4.3.2 Bioquímica sérica	28
4.3.3 Urinálise e razão proteína/creatinina urinária.....	28
4.4 Exames para diagnóstico de doenças infecciosas	28
4.4.1 Reação em cadeia de polimerase (PCR).....	28
4.4.2 Sorologia Leptospirose.....	28
4.5 Exames para avaliação hemostática.....	29
4.5.1 Tromboelastrometria	29
4.5.2. Tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPa)	29
4.6 Exames de imagem.....	29
4.6.1 Avaliação ultrassonográfica abdominal	29
4.7 Classificação entre AHIM primária e secundária	29
4.8 Análise estatística.....	30
5. RESULTADOS.....	30
6.DISSCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO:.....	40

8. REFERÊNCIAS:	40
9. NORMAS PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO	46
10. ARTIGO CIENTÍFICO	55
11. ANEXOS	78
Anexo 1: Atestado de aprovação do Comitê de ética no uso de animais	78
Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido apresentado aos tutores dos animais participantes do Projeto	79

GORENSTEIN T.G.; Risco trombótico em cães com anemia hemolítica imunomediada primária e secundária a *E. canis* sob tratamento com micofenolato de mofetila. Botucatu, 2018. 79p. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu.

RESUMO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é o distúrbio imunológico de maior prevalência em cães. Caracteriza-se como uma hipersensibilidade do tipo II, que leva a destruição prematura de hemácias. Dentre as principais complicações, o estado de hipercoagulabilidade predispondo a coagulação intravascular disseminada e o tromboembolismo pulmonar é a mais importante, sendo a causa de óbito em mais de 80% dos casos. A AHIM primária não pode ser associada a causa predisponente óbvia, além de apresentar predisposição racial, portanto trata-se de um diagnóstico de exclusão. A AHIM secundária está relacionada a diversos agentes, dentre eles os infecciosos, destacando-se a erlichiose; neoplásicos; medicamentosos e os causados por defeitos intrínsecos. O diagnóstico de AHIM é realizado através da constatação de um ou mais desses sinais: moderada a grave anemia (hematócrito < 30 - 25%), evidências de hemólise (hemoglobinúria ou bilirrubinúria) e presença de anticorpos na hemácia (caracterizado a partir da autoaglutinação, esferocitose, teste de Coombs positivo ou citometria de fluxo). O tratamento é direcionado a supressão da resposta imune, sendo os corticosteroides e outros imunossupressores, tais como ciclosporina e micofenolato de mofetila, os fármacos de predileção. Objetivou-se com esta pesquisa esclarecer se há alteração do risco trombótico após o início da terapia imunossupressora com micofenolato de mofetila por meio da tromboelastometria em animais com AHIM primária e secundária a *E.canis*. Os animais em estudo foram submetidos a hemograma, contagem de reticulócitos, pesquisa de esferocitose, bioquímico sérico, exame de urina, relação proteína creatinina urinária, testes de coagulação, tromboelastometria; PCR para *E. sp*, *E. canis* e *B. canis*; sorologia para *Leptospira spp* e ultrassonografia abdominal. Foram selecionados 12 cães com diagnóstico de AHIM e realizado exame tromboelastométrico em dois momentos: antes do início do tratamento com micofenolato de mofetila, quando o paciente fazia uso de doxiciclina, omeprazol e prednisolona (M1) e após a adição do micofenolato de mofetila ao protocolo acima citado, quando houve melhora clínica e hematológica (M2). Cinco animais vieram a óbito antes do momento 2. A comparação entre as médias dos dois momentos do grupo dos sobreviventes foi avaliada pelo teste de Wilcoxon e para a comparação entre o momento 1 do grupo de sobreviventes e de óbitos foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney, ambos ao nível de 5% de significância. Nas condições em que foi realizado o presente estudo, é possível concluir que não há diminuição do risco trombótico entre os animais tratados com micofenolato de mofetila; os animais que apresentaram menor coagulabilidade apresentaram pior prognóstico e a contagem de reticulócitos apresentou melhor valor prognóstico do que a contagem de hemácias, no momento do diagnóstico.

Palavras chaves: AHIM, *E. canis*, hemostasia, hipercoagulabilidade, tromboelastometria

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Anemia hemolítica imunomediada primária

Dentre os distúrbios imunológicos em cães, as doenças hematológicas são as mais frequentes. A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é o distúrbio imunológico de maior prevalência em cães que se caracteriza como uma hipersensibilidade do tipo II, levando a destruição prematura de hemácias (McALESS, 2010). O índice de mortalidade varia de acordo com a literatura entre 26 a 70% (PEREIRA, 2014). Dentre as principais complicações, o estado de hipercoagulabilidade predispondo a coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo pulmonar é a mais importante, sendo a causa de óbito em mais de 80% dos casos (FENTY et al, 2011).

O mecanismo pelo qual a AHIM leva a hipercoagulação e predispõe ao tromboembolismo ainda não foi esclarecido. Acredita-se que a liberação de tromboplastina a partir de hemácias lisadas, ativação plaquetária, hipóxia, liberação de mediadores inflamatórios e lesão endotelial contribuam para o processo. O uso de corticosteroides e terapia imunossupressora também foi sugerido como uma causa potencial para a hipercoagulabilidade. As complicações tromboembólicas foram associadas como importante causa de morte em animais tratados para AHIM (FENTY et al, 2011). Carr e colaboradores (2002) avaliaram 72 animais tratados para AHIM e o tromboembolismo foi confirmado em 80% dos pacientes necropsiados. Vários órgãos foram afetados, possivelmente como consequência da coagulação intravascular disseminada (CID).

1.1.1 Prevalência

A AHIM primária não pode ser associada a causa predisponente óbvia, além de apresentar predisposição racial, portanto trata-se de um diagnóstico de exclusão (FENTY et al, 2011).

A AHIM secundária está relacionada a diversos agentes, dentre eles os infecciosos (erlichiose, babesiose, leptospirose, dilofilariose, histoplasmose), neoplásicos (linfoma, hemangiossarcoma, leucemia linfóide, carcinoma pulmonar e gástrico e sarcoma), medicamentosos (sulfas, penicilinas, cefalosporinas, levamizol, dipirona, clorpromazina), os causados por defeitos

intrínsecos (deficiência de fosforo, deficiência de piruvato e fragilidade osmótica hereditária) e os de origem diversa (ingestão de alho e cebola, picada de abelha e vacinação) (BALCH; MACKIN, 2007).

As raças mais acometidas na AHIM primária, segundo a literatura estrangeira, são os Cockers Spaniel, Bichon Frise, Pincher e Collies. As fêmeas são mais predispostas que machos, podendo haver influência hormonal (MILLER et al, 2004).

A média de idade dos animais acometidos é de seis anos, mas pode ocorrer do primeiro ano de vida até os 13 anos de idade (BALCH; MACKIN, 2007).

1.1.2 Fisiopatologia

As hemácias de cães saudáveis têm vida média de 100 a 120 dias (BALCH; MACKIN, 2007). Os mecanismos envolvidos no envelhecimento e destruição fisiológica das hemácias ainda não foram totalmente elucidados. Acredita-se que a lesão oxidativa; a destruição por anticorpos aderidos á membrana da hemácia e a alteração de membrana, por exposição de fosfolipídeos, levando a sinalização e destruição por macrófagos, contribuam para esse processo. Em condições normais, aproximadamente 80 a 90 % dessa destruição ocorre no baço, fígado e medula óssea, sendo considerada uma hemólise extravascular. Por esse motivo não há quantidades significativas de hemoglobina livre no plasma do meio intravascular (GLADER, 2009).

Na anemia hemolítica imunomediada, a remoção ocorre de forma precoce e patológica, por meio de uma reação imunológica tipo II. Essa destruição ocorre de forma direta ou pela fagocitose de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) ou complemento ou ambos (McALESSI, 2010). A hemólise pode ser intravascular ou extravascular, entretanto a hemólise extravascular é predominante, sendo o baço e o fígado órgãos primários da eritrofagocitose (REIMER et al, 1999).

A hemólise intravascular ocorre quando a cascata do sistema complemento é ativada, geralmente mediada pela IgM, por meio do influxo de fluidos extracelulares para o eritrócito, ocasionando a ruptura da célula quando ela ainda está na circulação sanguínea. Esse processo resulta na liberação de

7. CONCLUSÃO:

Nas condições em que foi realizado o presente estudo, é possível concluir que não há diminuição do risco trombótico entre os animais tratados com micofenolato de mofetila. Os animais que apresentaram menor coagulabilidade no momento do diagnóstico, apresentaram pior prognóstico. E que a contagem de reticulócitos apresenta melhor valor prognóstico do que a contagem de hemácias, no momento do diagnóstico.

8. REFERÊNCIAS:

BALCH, A.; MACKIN, A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. **The Compendium on continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29. N. 4, p. 217-225, 2007.

BULLA C.; TAKAHIRA R.K.; PAPANOTTO T.; LANGRAFE L.; PAES P.R.O.; LOPES R.S. Fase aguda da ehrlichiose monocítica canina: um estudo retrospectivo de 10 anos. **Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 2, n. 6, p. 82-85, 2004.

CARR A. P., PANCIERA D. L., KIDD L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p. 504-509, 2002.

CAVALCANTE C.Z.; MOSKO P.R. E.; MARTORELLI C. R. Glomerulopatia. In: JERICÓ M. M.; DE ANDRADE NETO J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ª edição Rio de Janeiro: Roca. Cap 161, p.1416-1427, 2014.

CROCHEMORE T.; PIZA F. M. T.; RODRIGUES R.R.; GUERRA J.C.C.; FERRAZ L.J.R.; CORRÊA T.D. A new era of thromboelastometry. **Einstein** v. 15, n. 3, p.380-385, 2017.

FENTY R.K.; DELAFORCADE A. M.; SHAW S.P; O´TOOLE T. E. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of tromboelastography. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n.4, p. 463-467, 2011.

FRANK J.R.; BREITSCHWERDT B.E. A retrospective study of ehrlichiosis in 62 dogs from north Carolina and Virginia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, p 194-201, 1999.

FRIEDRICHS K.R; HARR K. E; FREEMAN K.P; SZLADOVITS B.; WALTON R.M; ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference

intervals in veterinary species and other related topics. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 41, n. 4, p.441-453, 2012.

GLADER B. Destruction of erythrocytes. In: GREER J. P., FOERSTER J.; RODGERS G.M.; PARASKEVAS F.; GLADER B.; ARBER D. A.; MEANS JR R. T.; **Wintrobe's Clinical Hematology**. 12^a edição, Philadelphia: Wolters Kluwer. Cap 8, p. 156-161, 2009.

GOGGS R, WIINBERG B., KJELGAARD-HANSEN M., CHAN D.L, Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anaemia using tromboelastography. **The Veterinary Journal**, v. 191, p. 347-353, 2012.

GOGGS, R.; BRAINARD, B.; LAFORCADE, A.M.; FLATLAND, B.; HANEL, R.; MCMICHAEL, M.; WIINBERG, B. Partnership on Rotational Viscoelastic Test Standardization (PROVETS): Evidence-based guidelines on rotational viscoelastic assays in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** v.24, n.1, p. 1-22, 2014.

HARRUS S. Perspectives on the pathogenesis and treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). **The Veterinary Journal**, v. 204, p. 239-240, 2015.

HARRUS S.; WANER T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An overview. **The Veterinary Journal**, v. 187, p. 292-296, 2011.

HONECKMAN A. L.; KNAPP, D. W.; REAGAN, W. J. Diagnosis of canine immune-mediated hematologic disease. **Compendium on Continuing of Education for the Practicing Veterinarian**. v. 18, n.2, p.113-124, 1996.

KOL A.; BORJESSON D.L. Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. **Veterinary Clinical Pathology**. V 39, n. 4, p. 405-416, 2010.

LAGATTI S.A.M; DIB R.E.; LAGATTI E.; BOTAN A.G.; CAMARGO S.E.A; AGARWALL A.; BARETTI P.; PAES A.C. Acute Kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PloS one*. V. 13, n.1, p. e0190772, 2018.

MARTORELLI, F. N. Caracterização da anemia em cadelas com piometra. 2016. 70 f. **Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.**

MEUTEN D. Laboratory evaluation and interpretation of the urinary system. In: THRALL M.A.; WEISER G.; ALLISON R.W.; CAMPBELL T.W.; **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2ª edition. Wiley-Blackwell. Cap.23, p.323-378, 2012.

MILLER S.A., HOHENHAUS A. E., HALE A. S., Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 2, p. 232-235, 2004.

McALESS T. J. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 1-2, p. 25-28, 2010.

McCULLOUGH S. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, p. 1295-1315, 2003.

MORAES L. F. Avaliação das complicações hematológicas e renais e do risco tromboembólico de cães com AHIM. 2011. 85 f. **Dissertação (Mestrado em**

Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.

MORLEY, P.; MATHES, M.; GUTH, A.; DOW, S. Anti-erythrocyte antibodies and disease associations in anemic and nonanemic dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 886-892, 2008.

NORMAN, G.R.; STREINER, D. L. Biostatistics: the base Essentials. **Mosby Year Book**. 3ª edição St Louis: BC Decker. Cap 8 e 28, p. 72-89 e 316, 2008.

PEREIRA M. P. Anemia Hemolítica Imuno-mediada. In: JERICÓ M. M.; DE ANDRADE NETO J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ª edição, Rio de Janeiro: Roca. Cap 201, p.1832-1841, 2014.

RANG H.P.; DALE M.M.; RITTER J.M.; FLOWER R.J.; HENDERSON G. Farmacologia. 7ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier. Cap 26, p. 318-330, 2011.

REIMER E. M.; TROY G.C.; WARNICK L.D. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 35, p.384-394, 1999.

ROMÃO F.G.; CAMPOS E. F.; MATTOSO C.R.S.; TAKAHIRA R. K. Hemostatic profile and thromboembolic risk in healthy dogs treated with prednisone: a randomized controlled trial. **BioMed Central Veterinary Research**, v. 09, p 268-272, 2013.

ROSE L.J.; DUNN M.E.; ALLEGRET V.; BÉDARD C.; Effect of prednisone administration on coagulation variables in healthy beagles dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 4, p. 426-434, 2011.

SANTARÉM, V. A.; AGUIAR, D. M. Erliquiose canina. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C (Org.). **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, p. 95-111, 2016.

SILVA, R.D. Avaliação laboratorial do sistema hepatobiliar. In: JERICÓ M. M.; DE ANDRADE NETO J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca. Cap 122, p.1030-1035, 2014.

THOMASON J. M; ARCHER T. M; WILLS R.W; MACKIN A.J. Effects of imunossuppressive agents on the hemostatic system in normal dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 01-09, 2018.

THRALL M.A. Regenerative Anemia. In: THRALL M.A; WEISER G.; ALLISON R.W.; CAMPBELL T.W. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2^a edition. Wiley-Blackwell. Cap.08, p.87-94, 2012.

WANG A.; SMITH J.R.; CREEVY K.E. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). **British Small Animal Veterinary Association**, v. 54, n. 8, p. 399-404, 2013.

WHELAN M. F.; O'TOOLE T. E.; CHAN D. L.; ROZANSKI E. A.; DELAFORCADE A. M.; CRAWFORD S. L.; COTTER S. M. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 2, p 158-164, 2009.