

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 17/05/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

GERAÇÃO DE TROMBINA EM CÃES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA PROTEINÚRICA

DANIELE SILVANO GONÇALVES

BOTUCATU – SP

Maio - 2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

GERAÇÃO DE TROMBINA EM CÃES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA PROTEINÚRICA

DANIELE SILVANO GONÇALVES

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Medicina  
Veterinária, para obtenção do título de  
DOUTORADO.

Orientador: Regina K. Takahira

Co-orientadores: Priscylla T. C. G.  
Okamoto e Marcos Jun Watanabe

BOTUCATU – SP

Maio - 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PEL:.. SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂM.RJS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL:ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Daniele Silvano.

Geração de trombina em cães com doença renal crônica  
proteínúrica / Daniele Silvano Gonçalves. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista  
'Júlio de Mesquita Filho', Faculdade de Medicina  
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Regina Kiomi Takahira

Coorientador: Priscylla Tatiana Chalfun

Guimarães-Okamoto

Coorientador: Marcus Jun Watanabe

Capes: 50503030

1. Trombofilia. 2. Proteínúria. 3. Trombose. 4.  
Coagulação sanguínea. 5. Cães - Doenças.

Palavras-chave: Coagulação; Hipercoagulabilidade;  
Proteínúria; Trombose.

**Nome do Autor: Daniele Silvano Gonçalves**

**Título: Geração de trombina em cães com doença renal crônica proteinúrica**

**Comissão examinadora**

---

**Profª. Drª. Regina Kiomi Takahira**

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu/SP

---

**Profª Drª. Marília Martins Melo**

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias

Escola de Veterinária / UFMG

---

**Profª. Drª. Fabíola de Oliveira Paes Leme**

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias

Escola de Veterinária / UFMG

---

**Prof. Dr. Raimundo Souza Lopes**

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu/SP

---

**Prof. Dr. Luiz H. de A. Machado**

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu/SP

Data da defesa:

17 de maio de 2019

## AGRADECIMENTOS

Minha eterna gratidão ... **A vida**, por tantas emoções, desafios e realizações que me fazem hoje, melhor que ontem.

À **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"** juntamente ao programa de pós-graduação desta faculdade, por me aceitarem no quadro discente e permitirem a realização de mais uma etapa de minha vida profissional.

À **Prof<sup>a</sup> Marília Martins Melo** da Escola de Veterinária da UFMG. Por prontamente ajudar a promover a minha ligação com a **Prof<sup>a</sup> Maria das Graças Carvalho e a pós-doutorando Rita Carolina Figueiredo Duarte**, da Faculdade de Farmácia da UFMG. Estas, minha gratidão por abrirem as portas e possibilitarem a execução deste trabalho.

À minha orientadora, **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Kiomi Takahira**, pela paciência e disponibilidade apesar da nossa distância.

Aos co-orientadores, **Marcos Jun Watanabe e a Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto**, desde o início em 2016... pelas horas de conversa com palavras de carinho e apoio indispensáveis para a realização de mais um sonho.

Aos colegas de pós-graduação, **Bruna, Tati, Pedrita, Victor e Priscila** pelo apoio concedido durante estes anos.

Aos meus apoios, **Gustavo Sanches, Claudi Gonçalves, Juçara Maria Silvano Gonçalves e Fernando Silvano Gonçalves**. Pela presença, na maioria das vezes virtual, mas nunca me deixaram desistir, nem mesmo nos momentos mais adversos.

À diretoria do **TECSA LABORATÓRIOS, Luiz Eduardo Ristow, Otávio Valério e Afonso Perez**. O trabalho engrandece o homem, e estar nesta equipe me tornou uma pessoa melhor. Minha gratidão pelo aprendizado e pela colaboração durante a realização do doutorado.

Às amigas-irmãs, **Núbia Rafaela Regne e Erika Mello**, pelo apoio em todos os momentos dessa caminhada.

Ao colega M.V. Marthin Raboch Lempek, pelo apoio e a ponte entre mim e a UFMG.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP – Adenosina difosfato

AT - Antitrombina

CAT - *Calibrated Automated Thrombogram*®

CT – Clotting time

DRC – Doença Renal Crônica

ETP - Endogenous Thrombin Potential (Potencial de Trombina Endógeno)

IRIS - International Renal Interest Society

MCF – Firmeza máxima do coágulo

MP(s) – Micropartícula(s)

PAS - pressão arterial sistólica

PC – Proteína C

PDFs – Produtos de degradação da fibrina

PLP – Plasma livre de plaquetas

PS – Proteína S

RPC - Razão proteína/creatinina urinária

TA2 – Tromboxano A2

TEM - Tromboelastometria

TF – Fator tecidual

TGT – Teste de geração de trombina

TP – Tempo de protrombina

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

vWF – Fator de von Willebrand

**LISTA DE TABELAS**

	Página
TRABALHO CIENTÍFICO 1	
Table 1. Cell blood count of healthy and proteinuric CKD dogs.....	18
Table 2. Serum biochemistry and UPC of healthy and proteinuric CKD dogs...	19
Table 3. Coagulation assays of healthy and proteinuric CKD dogs.....	19
TRABALHO CIENTÍFICO 2	
Tabela 1. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o tempo da doença.....	34
Tabela 2. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o peso.....	34
Tabela 3. Parâmetros da Tromboelastometria de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o tempo da doença.....	35
Tabela 4. Parâmetros da Tromboelastometria de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o peso.....	36



## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Parâmetros da curva de Geração de Trombina utilizando o método Trombograma Automatizado Calibrado (CAT - <i>Calibrated Automated Thrombogram</i> ®) – Duarte et al., 2017.....	12
 <b>TABALHO CIENTÍFICO 2</b>	
Figura 1. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães saudáveis e com DRC graus III e IV proteinúrica.....	32
Figura 2. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o sexo.....	32
Figura 3. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme grau de proteinúria.....	33
Figura 4. Parâmetros do Teste de Geração de Trombina de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme grau de anemia.....	33
Figura 5. Parâmetros da Tromboelastometria de cães saudáveis e com DRC graus III e IV proteinúrica.....	34
Figura 6. Parâmetros da Tromboelastometria de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o sexo.....	35
Figura 7. Parâmetros da Tromboelastometria de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o grau de proteinúria.....	35
Figura 8. Parâmetros da Tromboelastometria de cães com DRC proteinúrica, classificados conforme o grau de anemia.....	35

## SUMÁRIO

	Página
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1. Doença Renal Crônica (DRC) .....	3
2.2. Alterações Hemostáticas e DRC .....	5
2.3. Geração de Trombina .....	11
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
3.1. Objetivos específicos .....	13
<b>4. HIPÓTESE .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>14</b>
<b>5. TRABALHO CIENTÍFICO 1.....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>25</b>
<b>6. TRABALHO CIENTÍFICO 2.....</b>	<b>25</b>
<b>7. DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>43</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
<b>9. CONCLUSÕES .....</b>	<b>45</b>
<b>10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
Anexo 1 – Atestado do Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA.....	54

## RESUMO

Daniele Silvano Gonçalves - **Geração de trombina em cães com doença renal crônica e proteinúria**. Botucatu, 2019, 65p, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP.

Cães com doença renal crônica (DRC) apresentam risco de eventos tromboembólicos, porém o mecanismo que leva à hipercoagulabilidade e ao risco na população de cães é desconhecido. O objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis tendências trombóticas e sua correlação com o estadiamento da DRC em cães. Trata-se de um estudo observacional transversal de casos-controle de cães atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ – UNESP, com sinais clínicos compatíveis com DRC. Os animais incluídos neste estudo foram cães de tutores voluntários, com diagnóstico de DRC proteinúrica (n=19) e animais saudáveis (n=20). Foram avaliados hemograma, perfil bioquímico renal, hepático, lipídico e proteínas, urinálise e razão proteína/creatinina urinária, fibrinogênio, TP, TTPa, tromboelastometria (TEM) e o teste de geração de trombina (TGT). Não houve diferença na geração de trombina entre os grupos, refutando a hipótese de que a geração de trombina contribui para o estado de hipercoagulabilidade em cães com DRC e proteinúria. O fibrinogênio aumentado é o principal achado encontrado em cães com DRC, corroborando com os achados de hipercoagulabilidade na TEM. Estudos adicionais são necessários para explorar uma possível contribuição da trombogenicidade para as manifestações clínicas da DRC.

**Palavras-chave:** Hipercoagulabilidade, proteinúria, trombose, coagulação.

## ABSTRACT

Daniele Silvano Gonçalves - **Thrombin generation in dogs with proteinuric chronic kidney disease**. Botucatu, 2019, 65p, School of Veterinary Medicine and Animal Science of São Paulo State University – UNESP.

Dogs with chronic kidney disease (CKD) are at risk thromboembolic events, but the mechanism leading to hypercoagulability and the population of dogs at risk are unknown. The aim of this study is to evaluate the possible thrombotic tendencies and their correlation with the staging of CKD in dogs. This is a observational cross-section study of client-owned dogs presented to Small Animal Clinical Service at the School of Veterinary Medicine and Animal Science of São Paulo State University, with clinical signs compatible with proteinuric CKD. The animals included this study were client-owned dogs with a diagnosis of proteinuric CKD (n=19) and healthy case-matched controls (n=20). Complete blood counts, renal, hepatic, lipidic and proteins serum biochemistry profile, urinalysis and urinary ratio protein/creatinine, fibrinogen, PT, aPTT, and thrombin generation test were evaluated. There was no difference in generation of thrombin between groups, refuting the hypothesis that thrombin generation is required for the state of hypercoagulability in dogs with CKD and proteinuria. Increased fibrinogen is the main finding found in dogs with CKD, corroborating with the findings of hypercoagulability in thromboelastometry. Studies are mandatory for the evaluation of thrombogenicity for clinical manifestations of DRC.

**Key words:** Hypercoagulability; Proteinuria; Thrombosis; Coagulation.

# Capítulo 1

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como a presença de anormalidades estruturais ou funcionais de um ou ambos os rins. É considerada a doença renal mais comum em cães, mas as estimativas de prevalência variam amplamente. Embora a DRC seja um distúrbio progressivo, o diagnóstico e tratamento precoces podem modificar a taxa de progressão e melhorar a qualidade e a sobrevivência do paciente (O'NEILL et al., 2013).

Distúrbios de hemostasia são complicações comuns na DRC que podem predispor tanto à trombose quanto à hemorragia. O processo complexo de coagulação pode refletir de maneiras diferentes nas manifestações clínicas da DRC (EBERST; BERKOWITZ, 1994). Em humanos, a DRC e suas complicações hemostáticas têm sido bastante estudadas (WATTANAKIT; CUSHMAN, 2009; PAVORD; MYERS, 2011; TRAPPENBURG et al., 2012).

Porém, muitas informações ainda são conflitantes quanto a ocorrência de hiper ou hipocoagulabilidade sanguíneas, e os trabalhos em cães com DRC ainda são escassos (PRIHIRUNKIT et al., 2010; DONAHUE et al., 2011; FALCO et al., 2013), de forma que sua relevância clínica ainda não está bem esclarecida.

O risco de trombose em pacientes com DRC tem como referência a tríade de Virchow com os pilares que envolvem seu processo: a estase sanguínea, hipercoagulabilidade sanguínea e lesão endotelial (WATTANAKIT; CUSHMAN, 2009). Outro fator a ser considerado é a proteinúria e consequentemente a perda de anticoagulantes naturais, como a antitrombina (PRIHIRUNKIT et al., 2010). O risco hemorrágico é multifatorial, mas a persistência do quadro urêmico e suas consequências hemostáticas têm sido investigadas (SOHAL et al., 2006).

Métodos tradicionalmente utilizados têm sensibilidade satisfatória para hipocoagulabilidade moderada e grave, mas não para estados de hipercoagulabilidade ou hipocoagulabilidade leve. Tais métodos fornecem apenas informações sobre o início do processo de coagulação, portanto, o resultado do teste não é representativo de todo o processo de formação do

coágulo, como mensurado quando utilizado o Teste de Geração de Trombina (TGT) (WOLBERG, 2007; LECUT et al., 2015).

O tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), avaliam o processo inicial da coagulação, quando apenas 5% da trombina total está formada (WOLBERG, 2007; LECUT et al., 2015). Portanto, TP e TTPa refletem apenas o início do processo de coagulação, enquanto que a formação de trombina e da fibrina continua ocorrendo (LIPETS; ATALLAKHANOV, 2015; LECUT et al., 2015). Uma quantidade maior de trombina é gerada durante as fases de amplificação e propagação do sistema hemostático, resultando em aumento exponencial da trombina, que é inativada por anticoagulantes fisiológicos, tais como alfa-2-macroglobulina, antitrombina (AT), proteína C (PC) e proteína S (PS) (BERNTORP e SALVAGNO, 2008; LECUT et al., 2015). Portanto, as fases de amplificação e de propagação não são avaliadas em testes convencionais.

Os estudos realizados em cães com avaliação do Teste de Geração de Trombina abordaram o hiperadrenocorticismismo (ROSE et al., 2013), hemofilia (MADSEN et al., 2017), terapia com heparina (ALLEGRET et al., 2011, GARA-BOIVIN et al., 2017), corticoterapia (ROSE et al., 2011) e neoplasias (GRUBER et al., 2016). Não há relatos do TGT na avaliação de cães com doença renal crônica (DRC).

O método Trombograma Automatizado Calibrado - *Calibrated Automated Thrombogram*® (CAT), referência para avaliar o potencial endógeno de geração de trombina, não foi descrito em cães com DRC. O objetivo deste trabalho foi mensurar os níveis plasmáticos de trombina de cães com DRC proteinúrica e comparar aos de cães saudáveis. Pretende-se com este trabalho, contribuir para a melhoria no entendimento da fisiopatologia e prognóstico das alterações hemostáticas na DRC.

Sabendo-se da importância do Teste de Geração de Trombina como uma potencial ferramenta, uma vez que o mesmo pode informar sobre o potencial de trombina formada (potencial trombótico), supõe-se que cães com DRC e proteinúria apresentem maior Potencial Endógeno de Geração de Trombina (ETP). Além disso, com a mensuração do ETP pretende-se auxiliar a conduzir medidas profiláticas, agregando valor ao presente estudo.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar de não haverem diferenças estatísticas significativas, os achados de geração de trombina em cães com DRC e proteinúria sugerem ser mais sensíveis as variáveis clínico patológicas dos pacientes, sendo o ETP o parâmetro mais sensível. A TEM foi capaz de detectar a hipercoagulabilidade nos cães com doença renal crônica, porém para realizar associações causais com os achados clínicos são necessários ensaios clínicos randomizados para o auxílio clínico, como medidas terapêuticas profiláticas aos eventos trombóticos.

## **9. CONCLUSÃO**

Cães com DRC não apresentam diferença nos parâmetros do Teste de Geração de Trombina quando comparados a animais saudáveis.

A tromboelastometria é mais sensível para identificar hipercoagulabilidade em cães com DRC.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M.J.; IRISH, A.B.; WATTS, G.F.; OOSTRYCK, R.; DOGRA, G.K. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function. *Thrombosis Research*, v.123, n.2, p.374–380, 2008.
- ALLEGRET, V.; DUNN, M.E.; BÉDARD, C. Monitoring unfractionated heparin therapy in dogs by measuring thrombin generation. *Veterinary Clinical Pathology*, v.40, n.1, p.24-31, 2011.
- BALLARD, H.S.; MARCUS, A.J. Primary and Secondary platelet aggregation in uraemia. *Scandinavian Journal of Haematology* v.9, p.198-203, 1972.
- BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America*. Small animal practice, v.42, n.4, p.669–92, 2012.
- BERNTORP, E.; SALVAGNO, G.L. Standardization and Clinical Utility of Thrombin-Generation Assays. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v.34, p.670-682, 2008.
- BROOKS, A.C.; GUILLAUMIN, J.; COOPER, E.S.; COUTO, C.G. Effects of hematocrit and red blood cell-independent viscosity on canine thromboelastographic tracings. *Transfusion* v.54, n.3, p.727-734, 2014.
- BUTENAS, S. Tissue Factor Structure and Function. *Scientifica*, v.2012, p.1-15, 2012.
- CASTOLDI, E.; ROSING, J. Thrombin generation tests. *Thrombosis Research*, v.127, s.3, p.s21-25, 2011.
- COLLET, J.P.; MONTALESCOT, G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, v.14, n.3, p.157–69, 2009.
- CUQ, B.; BLOIS, S.L.; WOOD,R.D.; MONTEITH, G.; ABRAMS-OGG, A.C.; BEDARD, C.; WOOD, G.A. Reproducibility, stability, and biological variability of thrombin generation using calibrated automated thrombography in healthy dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, v.47, p.218-226, 2018.
- DIERI, R.A.; LAAT, B.; HEMKER, H.C. Thrombin generation: What have we learned? *Blood Reviews*, v.26, p.197-203, 2012.
- DONAHUE, S. M.; BROOKS, M.; OTTO, C. M. Examination of hemostatic parameters to detect hypercoagulability in dogs with severe protein losing nephropathy. *Veterinary Emergency and Critical Care Society*, v.21, n.4, p.346–355. 2011.



DONAHUE, S.M.; OTTO, C.M. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.15, n.1, p.9–16, 2005.

EBERST, M. E.; BERKOWITZ, L. R. Hemostasis in Renal Disease: Pathophysiology. *The American Journal of Medicine*, v.96, p.168–179, 1994.

FALCO, S.; ZANATTA, R.; BRUNO, B.; MAURELLA, C.; SCALONE, A.; TARDUCCI, A.; BORRELLI, A. Thromboelastometry used for evaluation of blood coagulability in dogs with kidney diseases. *Acta Veterinaria Brno*, v.82, p.209-214, 2013.

FAURE, V.; DOU, L.; SABATIER, F.; CERINI, C.; SAMPOL, J.; BERLAND, Y.; BRUNET, P.; DIGNAT-GEORGE, F. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v.4, p.566-573, 2006.

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 thromboelastography. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.238, p.463-467, 2011.

FORSYTHE, L.T.; JACKSON, M.L.; MERIC, S.M. Whole blood platelet aggregation in uremic dogs. *American Journal Veterinary Research* v. 50, n. 10, p. 1754-1757, 1989.

GAFTER, U.; BESSLER, H.; MALACHI, T.; ZEVIN, D.; DJALDETTI, M.; LEVI, J. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron* v.45, p.207-210, 1987.

GARA-BOIVIN, C.; DEL CASTILLO, J.R.E.; DUNN, M.E.; BÉDARD, C. *In vitro* effects of dalteparin on thrombin generation in canine plasma. *Veterinary Clinical Pathology*, v.46, n.3, p.442-450, 2017.

GONÇALVES, DS. Avaliação das alterações hemorrágicas e tromboembólicas em cães com doença renal crônica [dissertação]. Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp); 2016.

GORDGE, M.P.; FAINT, R.W.; RYLANCE, P.B.; NEILD, G.H. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thrombosis and Haemostasis* v.60, n.1, p.83-87, 1988.

GRUBER, E.J.; CATALFAMO, J.L.; STOKOL, T. Role of tissue factor expression in thrombin generation by canine tumor cells. *American Journal Veterinary Research*, v.77, p.404-412, 2016.

HACKNER, S.G.; SCHAER, B.D. Thrombotic Disorders In: *Schalm's Veterinary Hematology*. 6. ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010. cap. 87, p. 668-678.

HANEL, R.M.; CHAN, D.L.; CONNER, B.; GAUTHIER, V.; HOLOWAYCHUK, M.; ISTVAN, S.; WALKER, J.M.; WOOD, D.; GOGGS, R.; WIINBERG, B. Systematic evaluation of evidence on veterinary viscoelastic testing Part 4: Definitions and data reporting. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* v.24, n.1, p. 47-56, 2014.

HARRISON, P. Platelet function analysis. *Blood reviews*, v.19, n.2, p.111–23, 2005.

HEMKER, H.C.; GIESEN, P.; AL DIERI, R.; REGNAULT, V.; SMEDT, E.; WAGENVOORD, R.; LECOMPTE, T.; BÉGUIN, S. Calibrated Automated Thrombin Generation Measurement in Clotting Plasma. *Pathophysiology and Thrombosis of Haemostasis*, v.33, p.4-15, 2003.

HEMKER, H.C.; WIELDERS, S.; KESSELS, H.; BÉGUIN, S. Continuous Registration of Thrombin Generation in Plasma, Its Use for the Determination of the Thrombin Potential. *Thrombosis and Haemostasis*, v.70, n.4, p.617-624, 1993.

HOLLOWAY, D.S.; VAGHER, J.P.; CAPRINI, J.A.; SIMON, N.M.; MOCKROS, L.F. Thrombelastography of blood from subjects with chronic renal failure. *Thrombosis Research*, v.45, p.817-825, 1987.

IRIS, Staging of Chronic Kidney Disease, modified 2018. [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2017\\_Staging\\_of\\_CKD\\_09May18.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf). Acessado em 2018.

JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; NEATON, J.D.; KIRK, C.A.; ALLEN, T.A.; SWANSON, L.L. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* v.226, n.3, p.393-400, 2005.

JALAL, D.I.; CHONCHOL, M.; TARGHER, G. Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v.36, p.34-40, 2010.

KAW D.; MALHOTRA D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*. v.19, n.4, p.317-322, 2006.

KELLER, C.; KATZ, R.; CUSHMAN, M.; FRIED, L. F.; SHLIPAK, M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC nephrology*, v.9, p.9, 2008.

KERLIN, B.A.; WALLER, A.P.; SHARMA, R.; CHANLEY, M.A.; NIEMAN, M.T.; SMOYER, W.E. Disease Severity Correlates with Thrombotic Capacity in Experimental Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, v.26, n.12, p.3009-3019, 2015.

KOL, A.; BORJESSON, D. L. Application of thrombelastography / thromboelastometry to veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology*, v.39, n.4, p.405–16, 2010.

KUZI, S.; SEGEV, G.; HARUVI, E.; AROCH, I. Plasma Antithrombin Activity as a Diagnostic and Prognostic Indicator in Dogs: A Retrospective Study of 149 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, n.3, p. 587-596, 2010.

LANG, T.; JOHANNING, K.; METZLER, H.; PIEPENBROCK, S.; SOLOMON, C.; RAHE-MEYER, N.; TANAKA, K.A. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesthesia & Analgesia* v.108, n.3, p.751-758, 2009.

LAU, S. O.; TKACHUCK, J. Y.; HASEGAWA, D. K.; EDSON, J. R. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *The Journal of Pediatrics*, v.96, p.390–392, 1980.

LECUT, C.; PETERS, P.; MASSION, P.B.; GOTHOT, A. Is there a place for thrombin generation assay in routine clinical laboratory? *Annales de biologie Clinique*, v.72, n.2, p.137-49, 2015.

LENNON, M.; HANEL, R.M.; WALKER, J.M.; VADEN, S.L. Hypercoagulability in dogs with protein-losing nephropathy as assessed by thromboelastography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, n.3, p. 462-468, 2013.

LINDSAY, R.M.; CLARK, W.F. Platelet destruction in renal disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v.8, n.2, p.138-155, 1982.

LIPETS, E.N.; ATAULLAKHANOV, F.I Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thrombosis Journal*, v.13, n.4, 2015.

LISMAN, T.; DE GROOT, P. G.; MEIJERS, J. C. M.; ROSENDAAL, F. R. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood*, v.105, n.3, p.1102-1105, 2005.

LITTMAN, M.P. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Veterinary Clinical Small Animal*, v.41, p.31-62, 2011.

LUTZ, J.; MENKE, J.; SOLLINGER, D.; SCHINZEL, H.; THURMEL, K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.29, p.29-40, 2014.

MACDOUGALL, I.C. Anaemia of chronic kidney disease. *Medicine* v.35, n.8, p.457-460, 2007.

MADSEN, D.E.; NICHOLS, T.C.; MERRICKS, E.P.; WATERS, E.K.; WIINBERG, B. Global measurement of coagulation in plasma from normal and haemophilia dogs using a novel modified thrombin generation test – Demonstrated *in vitro* and *ex vivo*. *PLoS ONE*, v.12, n.4, 2017.

MALYSZKO J.; MALYSZKO J.S.; MYSLIWIEC M.; BUCZKO W. Hemostasis in chronic renal failure. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*. v.50, p.126-131, 2005.

MANNUCCIO, P.M.; TRIPODI, A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *American Society of Hematology*, p.168-173, 2012.

MARQUES, M.; SACRISTÁN, D.; MATEOS-CÁCERES, P.J.; HERRERO, J.; ARRIBAS, M.J.; GONZÁLEZ-ARMENGOL, J.J.; VILLEGAS, A. MACAYA, C.; BARRIENTOS, A.; LÓPEZ-FARRÉ, A.J. Different protein expression in normal and dysfunctional platelets from uremic patients. *Journal Nephrology*, v.23, n.1, p.90-101, 2010.

MCMICHAEL, M.A.; SMITH, S.A.; GALLIGAN, A.; SWANSON, K.S. *In vitro* hypercoagulability on whole blood thromboelastometry associated with in vivo reduction of circulating red cell mass in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* v.43, n.2, p.154-163, 2014.

MCMICHEL, M.A.; O'BRIEN, M.; SMITH, S.A. Hypercoagulability in Dogs with Blastomycosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.29, p.499-504, 2015.

MEADE, T.W.; VICKERS, M.V.; THOMPSON, S.G.; SEGATCHIAN, M.J. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thrombosis Research* v.38, p. 527-534, 1985.

MISCHKE, R.; SCHULZE, U. Studies on platelet aggregation using the Born method in normal and uraemic dogs. *The Veterinary Journal*, v.168, p.270-275, 2004.

MOREL, O.; MOREL, N.; FREYSSINET, J.; TOTI, F. Platelet microparticles and vascular cells interactions: A checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets*, v.19, n.1, p.9-23, 2008.

NINIVAGGI, M.; APITZ-CASTRO, R.; DARGAUD, Y.; DE LAAT, B.; HEMKER, H.C.; LINDHOUT, T. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clinical Chemistry*, v.58, n.8, p.1252-1259, 2012.

O'NEILL, D.G.; ELLIOTT, J.; CHURCH, D.B.; MCGREEVY, P.D. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival *Journal Veterinary Internal Medicine* v.27, p.814-821, 2013.

OTTO, C.M.; RIESER, T.M.; BROOKS, M.B.; RUSSELL, M.W. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.217, n.10, p.1500-1504, 2000.

PAVORD, S.; MYERS, B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Reviews* v.25, p.271-278, 2011.

PICCIN, A.; MURPHY, W.G.; SMITH, O.P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood reviews*, v.21, p.157-171, 2007.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, v.41, n.1, p.15–30, 2011.

PRIHIRUNKIT, K.; LEKCHAROENSUK, C.; POORIPANPIPAT, S.; TIPSaweK, S. Alteration of some natural anticoagulants in dogs with chronic renal failure. *Comparative Clinical Pathology*, v.20, n.3, p.217–221, 2011.

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

ROSE, L.J.; DUNN, M.E.; BÉDARD, C. Effect of Canine Hyperadrenocorticism on Coagulation Parameters. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.27, p.207-211, 2013.

SCHALM, O.W.; JAIN, N.C.; NEMI, C. Hematology Techniques In: Schalm's Veterinary Hematology. 3. ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1975, cap. 2, p. 20-86.

SEGHATCHIAN, J.; KRAILADSIRI, P. The Platelet Storage Lesion. *Transfusion Medicine Reviews*, v.11, p.130-144, 1997.

SHLIPAK, M.G.; FRIED, L.F.; CRUMP, C.; BLEYER, A.J.; MANOLIO, T.A.; TRACY, R.P.; FURBERG, C.D.; PSATY, B.M. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency *Circulation: Journal of the American Heart Association* v.107, n.1, p.87-92, 2003.

SINGHAL R.; BRIMBLE K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thrombosis Research*, v.118, n.3, p.397–407, 2006.

SMITH S.A.; MCMICHAEL, M.A.; GILOR, S.; GALLIGAN, A. J.; HOH, C.M. Correlation of hematocrit, platelet concentration, and plasma coagulation factors with results of thromboelastometry in canine whole blood samples. *American Journal of Veterinary Research*, v.73, n.6, p. 789-798, 2012.

SMITH, S.A. Overview of Hemostasis. In: Schalm's Veterinary Hematology. 6. ed. Iowa: *Blackwell Publishing*, 2010. cap.84, p. 635-653.

SMITH, S.A. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.19, n.1, p.3-10, 2009.

SOHAL, A.S.; GANGJI, A.S.; CROWTHER, M.A.; TRELEAVEN, D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thrombosis Research*, v.118, p.417-422, 2006.

STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. Hemostasia. In: *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap.5, p.213-262.

TRAPPENBURG, M.C.; SCHILFGAARDE, M.V.; FRERICHS, F.C.P.; SPRONK, H.M.H.; CATE, H.T.; FIJTER, C.W.H.; TERPSTRA, W.E.; LEYTE, A. Chronic renal failure is accompanied by endothelial activation and a large increase in microparticle numbers with reduced procoagulant capacity. *Nephrol Dial Transplant*, v.27, p.1446-1453, 2012.

VANDERPOL, E.; HOEKSTRA, A.G.; STURK, A.; OTTO, C.; VANLEEUVEN, T.G. NIEUWLAND, R. Optical and non-optical methods for detection and characterization of microparticles and exosomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v.8, p.2596-2607, 2010.

VAZIRI, N.D.; PAULE, P.; TOOHEY, J.; HUNG, E.; ALIKHANI, S.; DARWISH, R.; PAHL, M.V. Acquired Deficiency and Urinary Excretion of Antithrombin III in Nephrotic Syndrome. *Archive Internal Medicine* v.144, p.1802-1803, 1984.

VELIK-SALCHNER C.; HAAS T.; INNERHOFER P.; STEIF W.; NUSSBAUMER W.; KLINGLER A.; KLIMA G.; MARTINOWITZ U.; FRIES D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasi*, v.5, p.1019-1025, 2007.

WATTANAKIT, K.; CUSHMAN, M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v.15, n.5, p.408–412, 2009.

WHITE, C. Coagulation: *Advanced Renal Therapies Symposium* p.113-118, 2012.

WIINBERG, B.; JENSEN, A.L.; JOHANSSON, P.I.; ROZANSKI, E.; TRANHOLM, M.; KRISTENSEN, A.T. Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* v.22, p.357-365, 2008.

WOLBERG, A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood reviews*, v.21, p.131-142, 2007.

ZECK, J.; SCHALLHEIM, J.; LEW, S.; DEPALMA, L. Whole Blood Platelet Aggregation and Release Reaction Testing in Uremic Patients. *BioMed Research International* v.1, p. 1 - 6, 2013.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G.; CUTRUPI, S.; PARLONGO, S.; MALATINO, L.S.; BONANNO, G.; RAPISARDA, F.; FATUZZO, P.; SEMINARA, G.; STANCANELLI, B.; NICOCIA, G.; BUEMI, M. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *Journal of Internal Medicine*, v.254, p.132-139, 2003.

ZWAGINGA, J.J.; JSSELDIJK, M.J.W.I.; GROOT, P.G.; VOS, J.; BOSKUIL, R.L.J.; SIXMA, J.J. Defects in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding disorder can be attributed to factors in plasma. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, v.11, n.3, p.733-744, 1991.