

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2017.

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMORRÁGICAS E
TROMBOEMBÓLICAS EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

DANIELE SILVANO GONÇALVES

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

BOTUCATU – SP

2016

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

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMORRÁGICAS E
TROMBOEMBÓLICAS EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

DANIELE SILVANO GONÇALVES

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 TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Daniele Silvano.

Avaliação das alterações hemorrágicas e tromboembólicas
em cães com doença renal crônica / Daniele Silvano
Gonçalves. - Botucatu, 2016

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

Orientador: Regina Kiomi Takahira
Capes: 50503030

1. Cães - Doenças. 2. Rins - Doenças. 3. Insuficiência
renal cronica. 4. Hemostasia. 5. Trombofilia.

Palavras-chave: DRC; Hemostasia; Hipercoagulabilidade;
Tromboelastometria.

Nome do Autor: Daniele Silvano Gonçalves

Título: Avaliação das alterações hemorrágicas e tromboembólicas em cães com doença renal crônica.

Comissão examinadora

Prof^a. Dr^a. Regina Kiomi Takahira

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu/SP

Prof^a Dr^a. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu/SP

Dr. Cláudio Roberto Scabelo Mattoso

Membro

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias - DCCV

UFMG – EV – Belo Horizonte/MG

Data da defesa: 19 de fevereiro de 2016.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original. "

Albert Einstein

A família Silvano Gonçalves, meu pai Claudi e minha mãe Juçara, pela maior prova de amor que poderia ser dada, a renúncia dos próprios sonhos pelos filhos. Meu irmão Fernando, pelo exemplo de garra e coragem em nossas jornadas.

A solidão não é a melhor companhia para a realização de um trabalho ou etapa profissional, ao contrário da solidariedade. Minha eterna gratidão ...

Primeiramente **A Deus**, por colocar em minha vida tantas oportunidades e anjos que me apoiaram e incentivam até mesmo nos gestos mais singelos ou nos momentos mais difíceis. Por me mostrar que a vida é muito mais do que profissão, títulos e dinheiro... "o que se leva dessa vida, é a vida que se leva...".

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, por possibilitarem a execução deste trabalho por meio da concessão da Bolsa de Estudo, permitindo minha total dedicação ao Curso de Pós-Graduação.

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 minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Regina Kiomi Takahira**, por ter paciência com esse meu jeito peculiar de ser, por me entender sem mesmo eu falar, por apoiar minhas ideias sempre com confiança plena. Por tantos aprendizados, pela tranquilidade que soluciona todos os problemas baseados em enorme conhecimento profissional e de vida e pelo carinho inestimável.

À **Prof^a. Dr^a. Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto**, do departamento de Clínica Veterinária desta Faculdade, pelas horas de conversa com palavras de carinho e apoio indispensáveis para a realização deste sonho.

Aos meus pais **Claudi Gonçalves** e **Juçara Maria Silvano Gonçalves**, por sempre confiarem e apoiarem minhas decisões pessoais e profissionais, viabilizando de todas as formas possíveis e impossíveis os meus planos de aprimoramento.

Ao meu irmão **Fernando Silvano Gonçalves**, pela simples existência, por não me deixar desistir mesmo em momentos mais adversos.

Ao meu amor e companheiro **Gustavo Sanches**, por todo amor e dedicação. Com você aprendi que posso voar e voar mais longe, sem ter medo da solidão, pois perto ou longe sempre estivemos juntos.

Aos queridos amigos **Silvano Salgueiro Geraldês e Paula Bilbau**, pelo companheirismo, pelo apoio constante na seleção dos animais, nas coletas e por tantos momentos felizes.

À querida amiga **Claudia Zeferino Garcia**, pelo apoio incondicional, carinho e amizade. Pelo incentivo a realização deste sonho desde o princípio. Pela amiga que terei por toda a vida ou quem sabe além dela.

À querida amiga **Thays Tretin**, pelo auxílio absolutamente necessário no laboratório de hemostasia, por dedicar-me seu tempo e todos os ensinamentos das técnicas para que este trabalho fosse realizado, sem você isso não seria possível.

À querida amiga **Karen Caffaro**, pelo seu carinho e apoio. Mesmo nos separando fisicamente no meio do percurso, você sempre esteve ao meu lado, em orações e mensagens de uma amizade linda e verdadeira.

Às queridas amigas **Sarah Paschoal Scarelli, Priscila Kobayashi e Claudenice Barros** pelos risos que me proporcionaram e pelo apoio durante esta jornada. Foram essenciais para manter a confiança e a força para prosseguir.

A querida e eterna amiga **Jucilene Souza**, que me acompanha desde a residência, me incentiva e me ensina muito além da técnica, mas principalmente a ser um ser humano melhor.

Ao **Professor Hélio Langoni e família**, pelos momentos de descontração, diálogos e todo o carinho e auxílio que me deram desde o início desta grande jornada.

Aos amigos **Ênio Fogassa e Marco Antônio Ferreira**, por tantos momentos felizes em Botucatu/SP, São Pedro/SP e Torrinha/SP ao lado de vocês, com risadas infinitas e conselhos para vida toda.

Aos amigos que fiz no curso de Oração e Vida e no Curato São José, anjos que jamais esquecerei, **Dona Lurdes, Ana, Rosário, Diva e a Elaine e sua família**. Grata pelo acolhimento e carinho de mãe.

Aos amigos que fiz na **Academia Axial**, pelos momentos vividos com vocês, que foram muito além da relação aluna e professor. O carinho e a atenção dedicados me fizeram mais forte durante todo o percurso.

Aos residentes e ex-residentes do Laboratório Clínico Veterinário desta Faculdade, **Bruno E. M. de C. Ceolin, Carolina Tostes Martins, Jussara Shimono, Cristiana M. Costa, Fernanda P. Rodrigues e Bruna dos**

Santos pela convivência durante o mestrado e todo o apoio que me foi dado.

Ao professor do Laboratório Clínico Veterinário desta Faculdade, **Prof. Dr. Raimundo Souza Lopes** sempre pronto a colaborar.

Aos residentes e ex-residentes da Clínica de Pequenos Animais desta Faculdade, **Luísa Martelli Soares, Bianca Mariani Gonçalves, Beatriz Rodrigues Berbel, André Nanny Le Sueur Vieira, Mariana Cristina Ramos, José Francisco Antunes Ribeiro, Bárbara Keiko Kichise, Ana Caroline Foganholo Biazeto** pelas discussões dos casos, apresentação dos proprietários e paciência na hora da coleta das amostras.

Aos técnicos e funcionários do Laboratório Clínico Veterinário desta Faculdade, **Marcio José Figueira, Adriana Lopes Figueira, Marcos Montanha Ramos e Rosana Aparecida Fogasa da Silva**, pelo apoio, incentivo e amizade.

Aos pós-graduandos do Laboratório Clínico Veterinário, **Victor Yunes, Brayan Lopes, Dani Dabus, Leizinara Lopes, Mauricio Wilmsen e Pedrita Assunção Carvalho**, pela convivência, aprendizados e experiências compartilhadas.

Ao **Prof. José Carlos de Figueiredo Pantoja**, por possibilitar o aprofundamento nos conhecimentos em estatística aplicada, permitindo o acompanhamento de suas consultorias, um exemplo de profissionalismo, paciência e dedicação.

Ao amigo **Fabio Possebon**, pela disponibilidade em sempre me ajudar nas dúvidas de estatística e dividir comigo seus conhecimentos e práticas.

Ao **Carlos Pazini Junior, Patrícia Biasotto Martins e Fernando Alberto Lecciolléda** da Secretaria de Pós-Graduação desta Faculdade, por tantos pedidos atendidos com tanta prestatividade.

Aos queridas Professoras do Centro de Ciências Agroveterinárias da Universidade do Estado de Santa Catarina, **Mere Erika Saio e Suzane Lillian Beier**, por toda a amizade e incentivo para chegar até aqui.

A **Marlene Dias Camargo e Izabel Cristina Castro**, secretárias do departamento de Clínica Veterinária desta Faculdade, pelos inúmeros favores prontamente prestados, com a simpatia de sempre e pela amizade.

As funcionárias da FUNVET, **Maricilia Luzia Rossetto, Jaqueline Rosa Miranda, Rosana Vendrami Buganza e Danubia Pereira Santos** pelos

inúmeros favores prontamente prestados, com a simpatia de sempre e pela amizade.

Aos **funcionários da Biblioteca** da UNESP - Campus de Botucatu-SP, pelos serviços prestados com dedicação.

Aos queridos e inesquecíveis **amigos de Lages/SC (Mariana Ferreira, Vanda Baade e Fabrício Leocino) e Criciúma/SC (Cristina Peruchi e Keli Salvador e Carolina Resmini Melo)**, pela presença constante, apesar da distância física.

Aos **proprietários dos cães** que aceitaram participar deste projeto, pela cordialidade em aceitar e acreditar que esta pesquisa ajudaria não só os seus, mas futuros amigos de quatro patas que se encontrarão na mesma situação. Os quais tinham a esperança de uma vida melhor fortalecida em cada gesto de carinho e amor com os seus queridos.

Aos que eventualmente tenha esquecido, peço desculpas pela memória não privilegiada.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) dos parâmetros da hematimetria, plaquetas e leucócitos totais de cães nos grupos controle e DRC	27
Tabela 2 – Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) dos parâmetros bioquímicos e urinários de cães nos grupos controle e DRC	27
Tabela 3 – Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo de protrombina (TT), fibrinogênio e da amplitude de agregação plaquetária de cães nos grupos controle e DRC	28
Tabela 4 – Mediana, primeiro quartil (1q) e terceiro quartil (3q) dos parâmetros da tromboelastometria de cães nos grupos controle e DRC	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tempo de coagulação (CT) dos grupos controle e DRC para os reagentes intem [®] , extem [®] e fibtem [®] . Variáveis que apresentaram diferenças significativas (*p<0,05)	29
Figura 2 – Tempo de formação do coágulo (CFT) dos grupos controle e DRC para os reagentes intem [®] , extem [®] e fibtem [®] . Variáveis que apresentaram diferenças significativas (*p<0,05)	29
Figura 3 – Ângulo α (α) dos grupos controle e DRC para os reagentes intem [®] , extem [®] e fibtem [®] . Variáveis que apresentaram diferenças significativas (*p<0,05)	29
Figura 4 – Firmeza máxima do coágulo (MCF) dos grupos controle e DRC para os reagentes intem [®] , extem [®] e fibtem [®] . Variáveis que apresentaram diferenças significativas (*p<0,05)	29
Figura 5 – Lise máxima (ML) dos grupos controle e DRC para os reagentes intem [®] , extem [®] e fibtem [®] . Variáveis que apresentaram diferenças significativas (*p<0,05)	29

LISTA DE ABREVIATÖESE E SIGLAS

% - por cento
µL – microlitros
°C – graus Celsius
ADP – difosfato adenosina
ATP – trifosfato adenosina
ALT – alanina amino transferase
AT – antitrombina
CFT – tempo de formação do coágulo
CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média
CT – tempo de coagulação
DRC – doença renal crônica
EDTA – ácido etilenodiaminotetra-acético
EXTEM® – Ativador de fator tecidual
et al – e colaboradores
FA – fosfatase alcalina
FIBTEM® – Fator tecidual ativado (extem®) + citocalasina
g/dL – gramas por decilitro
GGT – gama glutamil transferase
INTEM® – Ativador de contato
MCF – firmeza máxima do coágulo
mg/dL – miligramas por decilitro
ML – lise máxima
mL – mililitros
mm – milímetros
NaCl – cloreto de sódio
PDFs – produtos de degradação da fibrina
RPC – relação proteína/creatinina urinária
S – segundos
SRD – sem raça definida
TA₂ – tromboxano A₂
TEM – tromboelastometria
TP – tempo de protrombina
TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada
U/L – unidade internacional por litro
VCM – volume corpuscular médio

SUMÁRIO

RESUMO	xv
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivos gerais	23
3.2. Objetivos específicos	23
4. MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1. Seleção dos animais	24
4.2. Colheita das amostras	24
4.3. Exames laboratoriais	25
4.3.1. Hemograma	25
4.3.2. Bioquímica sérica	25
4.3.3. Urinálise e relação proteína / creatinina urinária	25
4.3.4. Tromboelastometria	25
4.3.5. Agregação plaquetária	26
4.3.6. Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e fibrinogênio (mg/dL)	26
4.4. Análise estatística	26
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÕES	32
8. REFERÊNCIAS	33
9. TRABALHO CIENTÍFICO	38
ANEXOS	46
Anexo 1 – Diretrizes para preparação do artigo a ser submetido a revista Pesquisa Veterinária Brasileira.....	46
Anexo 2 – Atestado de aprovação do Comitê de ética no uso de animais	47
Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido apresentado aos proprietários dos animais participantes do projeto	48

GONÇALVES, DANIELE SILVANO. **Avaliação das alterações hemorrágicas e tromboembólicas em cães com doença renal crônica.** Botucatu, 2016. 48p. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) acomete principalmente cães idosos e tem como característica principal a perda irreversível da função renal. A DRC em cães promove alterações metabólicas graves, caracterizadas frequentemente pela azotemia, hipoalbuminemia e anemia não regenerativa. Tanto a azotemia quanto a uremia predispõem a alterações hemostáticas que podem levar a quadros hemorrágicos. Além das disfunções plaquetárias, deficiência de anticoagulantes naturais e redução da fibrinólise são fatores que predispõem ao tromboembolismo. Este trabalho tem como objetivo avaliar as possíveis tendências hemorrágicas ou trombóticas em cães com DRC. Foram selecionados 20 cães saudáveis (grupo controle) com exames dentro da normalidade e 17 cães com DRC em estágios III ou IV classificados segundo a IRIS e a relação proteína/creatinina urinária maior que um (grupo DRC). As amostras de sangue para a realização da tromboelastometria (TEM), agregação plaquetária, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e concentração de fibrinogênio foram colhidas em momento único para ambos os grupos após os critérios de inclusão serem confirmados. A análise estatística foi realizada de acordo com a distribuição das variáveis, ao nível de 5% de significância. No presente estudo foi possível observar um estado de hipercoagulabilidade sanguínea nos cães com DRC. Na TEM com o ativador de via extrínseca, observou-se encurtamento no tempo de coagulação e do tempo de formação do coágulo, aumento do ângulo alfa, da firmeza máxima do coágulo e redução da lise máxima nos cães com DRC em relação aos animais controle. O tempo de protrombina também apresentou resultados menores no grupo DRC. Adicionalmente, a dosagem de fibrinogênio foi maior neste grupo. A agregação plaquetária não apresentou diferenças entre os grupos. A interpretação conjunta dos resultados obtidos nos leva a concluir que os cães com DRC possuem uma predisposição a trombose, porém as plaquetas parecem não desempenhar um importante papel neste processo.

Palavras-chave: DRC, hemostasia, tromboelastometria, hipercoagulabilidade

GONÇALVES, DANIELE SILVANO. **Evaluation of bleeding and thromboembolic disorders in dogs with chronic kidney disease.** Botucatu, 2016. 48p. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) affects mostly older dogs and its main characteristic is the irreversible loss of kidney function. CKD in dogs promotes serious metabolic alterations, often characterized by azotemia, hypoalbuminemia and non-regenerative anemia. Azotemia and uremia predispose the hemostatic abnormalities that can lead to hemorrhagic cases. In addition to platelet dysfunction, deficiency of natural anticoagulants and reduced fibrinolysis are factors that predispose to thromboembolism. This work aims to evaluate the possible bleeding or thrombotic tendencies in dogs with CKD. 20 healthy dogs were selected (control group) with tests within normal limits and 17 dogs with CKD in stages III or IV classified according to IRIS and urine protein to creatinine ratio greater than one (CKD group). Blood samples for the realization of thromboelastometry (TEM), platelet aggregation, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen concentration were collected at one time for both groups after the inclusion criteria had been confirmed. Statistical analysis performed according to the distribution of the variable at the 5% level of significance. In the present study, we observed a state of hypercoagulable blood in dogs with CKD. In TEM with the extrinsic pathway activator, there was shortening of the clotting time and clot formation time, increasing the alpha angle and the maximum clot firmness, and reducing the maximum lysis in dogs with CKD compared to control animals. Prothrombin time also had lower results in the CKD group. In addition, the fibrinogen level was higher in this group. Platelet aggregation did not differ between groups. The joint interpretation of the results leads us to conclude that dogs with CKD have a thrombosis toward predisposition, but the platelets do not seem to play an important role in this process.

Keywords: CKD, hemostasis, thromboelastometry, hypercoagulable

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidade estruturais e funcionais de um ou ambos os rins, que se estende por um longo período e de forma irreversível. O reconhecimento da doença requer a avaliação de vários parâmetros, como testes de função renal, eletrólitos, urinálise e exames de imagem (POLZIN, 2011). O envolvimento dos rins com a homeostase do organismo como um todo exerce papel importante quando suas funções estão comprometidas, causando um desequilíbrio metabólico extenso (BARTGES, 2012). Com a evolução da DRC podem ocorrer alterações digestivas, cardiovasculares, esqueléticas, neurológicas ou hematopoiéticas (POLZIN, 2004).

Distúrbios de hemostasia são complicações comuns na doença renal crônica que podem predispor tanto à trombose quanto à hemorragia. O processo complexo de coagulação pode refletir de maneiras diferentes nas manifestações clínicas (EBERST e BERKOWITZ, 1994). Em humanos a DRC e suas complicações hemostáticas tem sido bastante estudada (WATTANAKIT e CUSHMAN, 2009; PAVORD e MYERS, 2011). Porém, muitas informações ainda são conflitantes quanto a ocorrência de hiper ou hipocoagulabilidade sanguínea, 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 e CUSHMAN, 2009). O risco hemorrágico é multifatorial, mas a persistência do quadro urêmico e suas consequências hemostáticas tem sido investigadas (SOHAL et al., 2006).

A tromboelastometria se apresenta como uma ferramenta promissora para a avaliação das possíveis complicações hemostáticas causadas pela DRC, destacando-se pela sua capacidade de avaliação dos estados de hipo ou hipercoagulabilidade, e também no monitoramento de terapias anticoagulantes (HANEL et al., 2014). A aplicação desta técnica em associação aos demais testes de avaliação hemostática se tornou uma importante contribuição ao estudo de caracterização da doença renal crônica sobre a hemostasia de cães.

As alterações hemostáticas, tanto hemorrágicas quanto trombóticas, têm sido bem documentadas em seres humanos nefropatas (LAU et al., 1980; ADAMS et al., 2008; MANNUCCIO et al., 2012), porém ainda há poucos trabalhos avaliando sua importância em cães com doença renal (PRIHIRUNKIT et al., 2010; DONAHUE et al., 2013; FALCO et al., 2013).

Os estudos realizados em cães com azotemia e/ou proteinúria empregando a tromboelastometria ou tromboelastografia verificaram evidências de que a atividade

plaquetária possui um papel importante, juntamente com os anticoagulantes naturais, além da azotemia e do grau de proteinúria (DONAHUE et al., 2011; PRIHIRUNKIT et al., 2011; LENNON et al., 2013).

A avaliação conjunta da função plaquetária com a tromboelastometria e a correlação de seus resultados com os testes convencionais de hemostasia fornecerão informações para o estabelecimento do perfil hemostático de cães com DRC. Desta forma, poderemos avaliar as tendências hemorrágicas e/ou trombóticas desses animais nas três fases do processo de hemostasia.

7. CONCLUSÕES

As vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação estão envolvidas no complexo processo que leva a tendências trombóticas em cães com DRC, porém as plaquetas parecem não contribuir para este estado.

Os resultados do presente estudo demonstraram que cães proteinúricos com DRC apresentam evidências de risco trombótico caracterizado pela hipercoagulabilidade sanguínea e hipofibrinólise verificadas na TEM.

8. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

GRANDRILLE, S.; AIACH, M. Albumin Concentration Influences Fibrinolytic Activity in Plasma and Purified Systems. *Fibrinolysis* v.4, n.4, p.225-232, 1990.

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.

HENIK, R.A.; DOLSON, M.K.; WENHOLZ, L.J. How to obtain a blood pressure measurement. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* v.20, p.144-150, 2005.

IRIS, Staging of Chronic Kidney Disease, modified 2013. Disponível em: < <http://www.iris-kidney.com/pdf/n378.008-iris-website-staging-of-ckd-pdf.pdf> > Acessado: 11/01/2016.

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.

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.

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.

LEE, A.J. The role of rheological and haemostatic factors in hypertension. *Journal of Human Hypertension*, v.11, p.767-776, 1997.

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.

LI-SAW-HEE, F.L.; BLANN, A.D.; LIP, G.Y.H. The detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *International Journal of Cardiology*, v. 61, p.171-174, 1997.

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.

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

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.

MARSCHNER, C. B.; BJORNVAD, C. R.; KRISTENSEN, A. T.; WIINBERG, B. Thromboelastography results on citrated whole blood from clinically healthy cats depend on modes of activation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.52, p.38, 2010.

MCMICHAEL, M. A.; SMITH, S. A. Viscoelastic coagulation testing: technology, applications, and limitations. *Veterinary Clinical Pathology*, v.40, n.2, p.140–153, 2011.

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.

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.

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

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.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C.A.; JACOB, F.; ROSS, S. Insuficiência Renal Crônica In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.2, cap.169, p. 1721-1751.

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.

SAS Institute Inc. 2013. SAS/AF® 9.4 Procedure Guide, Second Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc.

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.

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.; MCMICHAEL, M.A.; GALLIGAN, A.J.; GILOR, S.; HOH, C.M. Clot formation in canine whole blood as measured by rotational thromboelastometry is influenced by sample handling and coagulation activator. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v.21, n.7, p.692-702, 2010.

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.

SOLOMON, C.; CADAMURO, J.; ZIEGLER, B.; SCHÖCHL, H.; VARVENNE, M.; SORENSEN, B.; HOCHLEITNER, G.; MEYER, N.R. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion Practice*, v.51, n.8, p.1695-1706, 2011.

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.

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.

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.

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.

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.