

# Hemofilia A em um cão Dachshund: relato de caso\*

## Hemophilia A in a Dachshund dog: case report

Magnus Larruscain Dalmolin,\*\* Luciana de Almeida Lacerda,\*\*\* Simone Tostes de Oliveira Stedile,\*\*\*\*  
Viviane Pedralli,\*\*\* Ana Cláudia Tourrucô\*\*

### Resumo

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de hemofilia clássica canina. Um cão da raça Dachshund, macho, de um ano de idade, foi atendido em hospital veterinário de ensino devido a epistaxe intensa há mais de um dia. O paciente apresentava mucosas pálidas, hematomas no pescoço, apatia e inapetência. Devido à anemia severa, o cão recebeu transfusão de sangue total fresco compatível e, durante o procedimento, a hemorragia cessou. Após recuperação clínica (cerca de 20 dias), o paciente foi encaminhado para orquiectomia, e no dia seguinte a cirurgia desenvolveu hemorragia escrotal intensa, anemia severa e hematomas abdominais. A hemorragia foi interrompida após outra transfusão de sangue total fresco compatível. A avaliação da hemostasia identificou tempo de sangramento da mucosa bucal, tempo de protrombina e concentração do antígeno do fator de von Willebrand dentro dos valores de referência. No entanto, um prolongamento do TTPA (39 segundos) e uma redução na atividade coagulante do fator VIII (1%) foram identificados. Com estes resultados, o paciente foi diagnosticado com hemofilia A severa. Atualmente o paciente é mantido com boa qualidade de vida e os episódios hemorrágicos são controlados com sangue total fresco compatível (quando há necessidade de hemácias), plasma fresco congelado ou crioprecipitado.

*Palavras-chave:* coagulopatia, hemorragia, hemostasia, transfusão de sangue.

### Abstract

The aim of this study was to report a case of canine classical hemophilia. A Dachshund dog, male, one year old, was admitted at a veterinary teaching hospital due to intense epistaxis from more than one day. The patient showed pale mucous membranes, neck hematomas, apathy and inappetence. Due to the severe anemia, the dog received a transfusion of compatible fresh whole blood and the hemorrhage stopped before finishing the transfusion. After the clinical recovery (about 20 days), the dog was neutered, but developed an intense scrotal hemorrhage, severe anemia and abdominal hematomas one day after the surgery. The hemorrhage was controlled with another compatible fresh whole blood transfusion. The hemostasis evaluation showed no abnormalities on the mucosal bleeding time, prothrombin time and von Willebrand factor antigen. However, a prolonged activated partial thromboplastin time (39 seconds) and a reduction in the factor VIII clotting activity (1%) were found. With this data, the diagnosis of hemophilia A was concluded. Currently, the patient has a good quality of life, and the bleeding episodes are controlled with compatible fresh whole blood (when red cells are required), fresh frozen plasma or cryoprecipitate.

*Keywords:* blood transfusion, coagulopathy, hemorrhage, hemostasis.

### Introdução

A hemofilia A, ou hemofilia clássica, consiste em uma deficiência na função ou produção do fator VIII (FVIII) da cascata de coagulação. É a segunda desordem congênita de hemostasia mais comum em cães, e tem sido descrita em várias raças, tanto puras quanto mistas (Johnstone e Norris, 1984; Johnstone, 2002; Brooks et al., 2005; Dunning et al., 2009; Mischke et al., 2011). O FVIII é uma proteína de coagulação essencial para a fase de propagação da hemostasia (Smith, 2009). A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, tem caráter recessivo, é carregada pelas fêmeas e manifestada pelos machos (Tsai et al., 2007; Brooks, 2010). Na hemofilia, a hemostasia pode ocorrer inicialmente pela reação plaquetária normal. No entanto, o sangramento se instala após a fácil remoção do tampão de plaquetas, que não recebe reforço de fibrina adequado (Johnstone, 2002).

Na avaliação da hemostasia de um cão com hemofilia A identifica-se contagem plaquetária, tempo de sangramento da mucosa bucal (TSMB), tempo de protrombina (TP), tempo de trombina e concentração do antígeno do fator de von Willebrand (Ag:FvW) dentro dos intervalos de referência. O tempo de coagulação ativado e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) estão prolongados (Johnstone, 2002).

O diagnóstico definitivo da hemofilia A é baseado na mensuração específica da atividade coagulante do FVIII, e é classificada de acordo com a severidade da deficiência. A atividade coagulante do FVIII em animais sadios varia de 60-140% (Brooks, 2010; Barr e McMichael, 2012).

Os sinais clínicos comuns incluem hematomas, hemartrose, sangramentos pelo trato urogenital ou gastrointestinal, e hemorragias graves associadas a traumatismos, cateterização de vasos ou cirurgias. Morte súbita pode ocorrer devido a

\*Recebido em 13 de maio de 2013 e aceito em 19 de agosto de 2013.

\*\*Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Faculdade de Veterinária; Laboratório de Imunologia Aplicada à Sanidade Animal; Porto Alegre; RS – Brasil.

\*\*\*Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Faculdade de Veterinária; Departamento de Patologia Clínica Veterinária; Porto Alegre; RS – Brasil.

\*\*\*\*Universidade Federal do Paraná; Setor de Ciências Agrárias; Departamento de Medicina Veterinária; Curitiba; PR – Brasil.

Autor para correspondência: Magnus L. Dalmolin – [magnus\\_lin@yahoo.com.br](mailto:magnus_lin@yahoo.com.br)

sangramentos internos (Mischke, 2012). Os sinais clínicos podem se apresentar precocemente através de sangramento excessivo pelo cordão umbilical ou hemorragia gengival após troca de dentes decíduos (Dunning et al., 2009). Pacientes hemofílicos apresentam episódios recorrentes de hemorragias e necessitam de terapias de reposição de FVIII periódicas, que podem ser feitas com sangue fresco, plasma fresco ou crioprecipitado (Brooks, 2010). O presente trabalho visa relatar um caso de hemofilia A em um cão da raça Dachshund.

### Relato de caso

Um cão de dois anos de idade, macho, de 5 kg, da raça Dachshund, com histórico de quatro dias de letargia, anorexia e dificuldade de ingestão de líquidos foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) após apresentar sangramento nasal intenso. Ao exame clínico o paciente apresentava-se extremamente fraco, magro, com mucosas pálidas (Figura 1), desidratação leve, dispneia, hematomas no pescoço e epistaxe ativa (Figura 2).



**Figura 1:** Cão da raça Dachshund, atendido devido à epistaxe intensa, apresentando mucosa bucal hipocorada e sangue coagulado aderido aos dentes



**Figura 2:** Cão da raça Dachshund no início da transfusão de sangue total fresco. Observar que, neste momento, o cão ainda apresenta epistaxe ativa.

Uma amostra de sangue com anticoagulante ácido etilenodiamino tetracético dipotássico (EDTA K<sub>2</sub>, BD Brasil, São Paulo, Brasil) foi colhida para hemograma e teste de compatibilidade sanguínea. No hemograma observou-se anemia macrocítica normocrômica muito severa com volume globular de 10% (Tvedten, 2010), regenerativa (contagem absoluta de reticulócitos: 239 x10<sup>3</sup>/mL), metarrubricitemia (54 metarrubricitos/100 leucócitos), policromasia e anisocitose. Observou-se também leucocitose de 20.600/μL com neutrofilia e desvio neutrofilico à esquerda regenerativo. As proteínas plasmáticas estavam levemente diminuídas (52,0 g/L) e a contagem de plaquetas (285 x10<sup>3</sup>/μL) estava dentro dos valores de referência para a espécie (Rizzi et al., 2010).

A contagem total de eritrócitos, plaquetas e leucócitos, e a dosagem de hemoglobina foram realizadas através de sistema automatizado (ABCvet, ABXMicros, Horiba, São Paulo, Brasil). O volume globular foi determinado pelo método de microhematócrito – 10.000 rpm (9520 g) por cinco minutos (microcentrifuga Sigma Laborzentrifugen, Osterode, Alemanha). A contagem diferencial e análise do esfregaço sanguíneo corado (corante Panótico Rápido, Laborclin, Pinhais, Brasil) através de microscopia óptica, bem como a contagem de reticulócitos pelo método utilizando novo azul de metileno (Lassen e Weiser, 2004).

Para correção da anemia, o cão recebeu transfusão de sangue total fresco compatível (22 mL/kg), e apresentou rapidamente melhora na coloração das mucosas, redução da dispneia e mostrou-se mais ativo. Após a transfusão, a epistaxe havia parado (Figura 3) e o paciente alimentou-se espontaneamente.



**Figura 3:** Paciente mais ativo e sem epistaxe, logo após transfusão de sangue total fresco

Após cerca de 20 dias, já clinicamente recuperado, o paciente foi encaminhado para orquiectomia eletiva e um dia após retornou ao HCV-UFRGS apresentando letargia, anorexia, mucosas hipocoradas, hemorragia escrotal profunda, edema na região púbica, hematomas abdominais, em regiões do prepúcio e face caudal da coxa (Figura 4).



**Figura 4:** Hemorragia escrotal e hematomas no prepúcio do cão, um dia após orquiectomia eletiva, sugerindo defeito em hemostasia secundária

Neste atendimento a avaliação laboratorial do paciente revelou anemia macrocítica hipocrômica severa (volume globular: 16%) regenerativa (contagem absoluta de reticulócitos:  $191 \times 10^3/\text{mL}$ ), metarrubricitemia (18 metarrubricitos/100 leucócitos), policromasia, anisocitose e hipocromasia, leucocitose ( $19.500/\mu\text{L}$ ) neutrofílica sem desvio à esquerda, hipoproteinemia (54,0 g/L) e leve trombocitopenia ( $147 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu\text{L}$ ). Foram realizadas provas de coagulação, onde o TP apresentava-se normal com 6 segundos, enquanto o TTPA encontrava-se prolongado (27 segundos). O TP foi determinado pela mensuração do tempo para a formação de coágulo após a adição de tromboplastina e  $\text{Ca}^{2+}$  ao plasma (Soluplastin, Wiener lab., Rosario, Argentina). O TTPA foi determinado pela adição de ativador de fator XII, fosfolipídios e  $\text{Ca}^{2+}$  ao plasma (APTTtest elláxico, Wiener lab., Rosario, Argentina) e observação do tempo de formação de coágulo (Lubas et al., 2010).

A anemia foi corrigida com transfusão de sangue total estocado compatível (22 mL/kg). O paciente se apresentou mais ativo após a transfusão, mas o sangramento escrotal persistiu. No dia seguinte, o paciente foi submetido a nova transfusão com sangue total fresco compatível (22 mL/kg) para a correção da hemorragia, com sucesso. Todas as transfusões foram realizadas utilizando-se doadores de sangue compatíveis com o paciente, selecionados após teste de compatibilidade sanguínea através do método da hemaglutinação em tubo de ensaio (Wardrop, 2010).

Após recuperação clínica, o paciente foi submetido a uma avaliação mais abrangente da hemostasia, que além dos exames de triagem também incluiu a determinação específica dos fatores de coagulação FVIII e FIX, e do Ag:FvW. Os resultados desta avaliação estão demonstrados na Tabela 1.

O cão tem sido mantido em boas condições com uma boa qualidade de vida. Até o momento deste relato, aproximadamente 5 anos e 6 meses após o primeiro atendimento, o paciente apresentou mais quatro episódios hemorrágicos com necessidade de intervenção, incluindo dois hematomas subcutâneos de grande dimensão (Figura 5), um hemotórax e um episódio de hemorragia em lesão de dermatite de borda de

orelha (Figura 6). Todos os episódios foram controlados com sucesso com o uso de plasma fresco congelado (10 mL/kg) associado à administração de glicocorticoides (1 mg/kg) devido à ocorrência de urticária e angioedema (Figura 6) a partir da quarta transfusão.



**Figura 5:** Hematomas torácicos e abdominais em cão hemofílico, após traumatismo leve devido a uma queda de 70 cm de altura



**Figura 6:** Hemorragia em lesão na borda da orelha, urticária e angioedema facial em cão hemofílico, após transfusão de plasma fresco congelado

**Tabela 1:** Resultados dos exames de hemostasia do paciente

Exame	Resultado	Valores de referência*
TP (s)#	6	< 10
TTPA (s)#	39	10 – 20
TSMB (s)	159	128 – 186
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	302	200 – 500
Concentração do Ag:FvW (%)§	144	< 50: deficiente 50 – 70: suspeito > 70: livre
Atividade do FVIII (%)§	1	60 – 140
Atividade do FIX (%)§	80	60 – 140

\* Brooks, 2010; Brooks e Catalfamo, 2010; Lubas et al., 2010; Rizzi et al., 2010.

§ Metodologia: ELISA (Slappendel et al., 1992).

§ Metodologia: TTPA modificado (Mischke, 2001).

## Discussão

A avaliação do histórico familiar de pacientes hemofílicos geralmente revela ninhadas com filhotes machos apresentando tendências hemorrágicas (Johnstone e Norris, 1984; Dunning et al., 2009). O acesso às informações de *pedigree* de pacientes com distúrbios hemorrágicos pode ser de muito valor para o diagnóstico da hemofilia A, uma vez que é uma doença hereditária. Porém, as informações podem ser inconclusivas quando a doença for gerada por uma nova mutação (Brooks, 2010). O proprietário do paciente descrito informou que havia recolhido o animal da rua, impossibilitando a colheita de mais dados, tanto do cão quanto de seus familiares.

O histórico clínico de pacientes hemofílicos geralmente inclui episódios de sangramentos, como, por exemplo, hemorragia gengival após troca de dentes decíduos, hemorragias espontâneas, hemartrose ou sangramentos excessivos após traumas ou cirurgias (Brooks, 2010; Mischke, 2012). No caso descrito, o paciente se apresentou primeiramente com epistaxe, esta podendo ter sido gerada por algum traumatismo não identificado ou espontaneamente. Além disso, o paciente também apresentou hemorragia após ser submetido à orquiectomia.

A hemorragia é uma perda passiva de sangue que pode envolver perda sanguínea interna e/ou externa. Ambas as formas podem ser severas e com risco de morte, dependendo da extensão da hemorragia (Naigamwalla, 2012). Hemorragia externa envolve perda de ferro e proteínas plasmáticas, causando depleção dos estoques de ferro e diminuindo o potencial de regeneração eritrocitária quando crônica. Pacientes com hemorragia desenvolvem consideráveis alterações hemodinâmicas. Após um episódio hemorrágico agudo, ocorre hipotensão com um VG normal. A anemia e a hipoproteinemia se desenvolvem entre 4 e 24 horas após um evento hemorrágico, mas reduções significativas nas proteínas plasmáticas, VG e concentração de hemoglobina ocorrem somente após 12-24 horas, quando o volume plasmático expande até ficar próximo aos valores normais (Mills, 2012). As avaliações hematológicas dos episódios hemorrágicos sempre demonstraram uma anemia com hipoproteinemia, a qual é compatível com perda sanguínea pela epistaxe e pela hemorragia escrotal. Além disso, não foram observadas alterações hemodinâmicas nos episódios hemorrágicos, o que indica uma expansão compensatória do volume plasmático.

Algumas anemias fortemente regenerativas podem ser macrocíticas e hipocrômicas nas fases iniciais. Quando a hemorragia externa é contínua, a anemia é classicamente normocítica normocrômica. Caso se desenvolva uma deficiência de ferro como resultado da hemorragia externa contínua, a anemia pode se tornar microcítica e hipocrômica (Tvedten, 2010; Mills, 2012).

A anemia hemorrágica é classicamente regenerativa, mas a resposta só é observada após 3-4 dias. Na perda sanguínea aguda, os depósitos de ferro geralmente são suficientes para a eritropoiese acelerada e a subsequente captação de ferro é adequada para restaurar a homeostasia do ferro. O grau de resposta à anemia depende da disponibilidade do ferro, e como na anemia hemorrágica o ferro está menos prontamente disponível na forma férrica, a resposta regenerativa observada

na contagem de reticulócitos é menor, mas exceções podem ocorrer. Um pico na contagem de reticulócitos pode ser observado após uma semana do episódio hemorrágico (Tvedten, 2010; Mccown, 2011; Naigamwalla, 2012). Ambas as contagens de reticulócitos dos hemogramas do paciente confirmam o caráter regenerativo da anemia.

A leucocitose apresentada pode ter ocorrido por alguma contaminação dos tecidos lesionados ou pela própria reação inflamatória tecidual de reparação (Weiser, 2012). No entanto, o número de leucócitos pode estar elevado na hemorragia aguda devido aos efeitos da adrenalina, e uma leve neutrofilia pode ser observada em cães com resposta eritrocitária regenerativa marcante (Mills, 2012). Após a cirurgia o paciente também demonstrou leve trombocitopenia, sendo esta possivelmente consequência da perda sanguínea ocorrida, pois a diminuição da contagem plaquetária não persistiu após resolução do trauma (Russell, 2010).

O FVIII é sintetizado no fígado e no sistema retículo-endotelial e uma parcela é armazenada associada ao fator de von Willebrand (FvW) nos corpúsculos de Weibel-Palade nas células endoteliais e nos grânulos  $\alpha$  plaquetários. A ligação ao FvW aumenta a estabilidade plasmática e intracelular do FVIII, o que faz com que em alguns pacientes a doença de von Willebrand esteja associada a baixos níveis circulantes de FVIII e a um prolongamento do TSMB (Weiss e Wardrop, 2010). A avaliação do TSMB também estava dentro dos valores de referência para a espécie, demonstrando uma atividade plaquetária normal, o que não ocorre na doença de von Willebrand (Johnstone, 2002). Além disso, o Ag:FvW também estava dentro dos valores normais.

No paciente com hemofilia clássica é necessária transfusão de hemocomponentes que contenham quantidades suficientes de FVIII para a correção de um episódio hemorrágico, como por exemplo, o sangue total fresco, o plasma fresco (congelado ou não) ou o crioprecipitado (Lacerda, 2008; Nichols et al., 2010). Este fato explica por que o uso de sangue total estocado não obteve sucesso na interrupção da hemorragia escrotal após a orquiectomia. Além disso, o uso de hemocomponentes contendo plasma pode ocasionar reações transfusionais que não podem ser detectadas com a prova de compatibilidade sanguínea, como a reação alérgica relacionada com proteínas do plasma, caracterizada por angioedema e urticária, ocorrida no paciente após múltiplas transfusões (Pandey e Vyas, 2012).

As determinações específicas dos fatores de coagulação indicaram uma atividade coagulante do FIX de 80% e do FVIII de 1%, o que caracteriza uma deficiência grave de FVIII. Com base nos sinais clínicos e resultados dos exames, o paciente foi diagnosticado com hemofilia A grave.

## Conclusões

Até o momento, este é o primeiro caso de hemofilia em um cão da raça Dachshund no Brasil. Isto demonstra que o diagnóstico de coagulopatias hereditárias deve ser incluído em todo paciente jovem com histórico de sangramentos. Apesar de os testes de coagulação de triagem como o TP e o TTPA auxiliarem no direcionamento do diagnóstico, somente as determinações específicas dos fatores FVIII e FIX permitem um diagnóstico conclusivo.

## Referências

- BARR J.W; MCMICHAEL M. Inherited disorders of hemostasis in dogs and cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 27, n. 2, p. 53-58, 2012.
- BROOKS, M.B. *Hereditary Coagulopathies*. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 661-667.
- BROOKS, M.B.; BARNAS, J.L.; FREMONT, J.; RAY, J. Conseggregation of a factor VIII microsatellite marker with mild hemophilia A in Golden Retriever dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, n. 2, p. 205-210, 2005.
- BROOKS, M.B.; CATALFAMO, J.L. Von Willebrand Disease. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 612-618.
- DUNNING, M.D.; AVERIS, G.F.; PATTINSON, H.; TARGETT, M.; CADE, S.; HERRTAGE, M.E. Haemophilia A (factor VIII deficiency) in a litter of Weimaraners. *Journal of Small Animal Practice*, v. 50, n. 7, p. 357-359, 2009.
- JOHNSTONE, I.B. Bleeding disorders in dogs 1. Inherited disorders. *In Practice*, v. 24, n. 2, p. 2-10, 2002.
- JOHNSTONE, I.B.; NORRIS, A.M.A moderately severe expression of classical hemophilia in a family of German Shepherd dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 25, n. 5, p. 191-194, 1984.
- LACERDA, L.A. *Transfusão sanguínea em veterinária*. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. Patologia clínica veterinária: texto introdutório. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008, p. 57-70.
- LASSEN, E.D.; WEISER, G. Laboratory Technology for Veterinary Medicine. In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. (Ed.). *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p. 3-38.
- LUBAS, G.; CALDIN, M.; WINBERG, B.; KRISTENSEN, A.T. Laboratory Testing of Coagulation Disorders. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 1082-1100.
- MCCOWN, J.L.; SPECHT, A.J. Iron Homeostasis and Disorders in Dogs and Cats: A Review. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 47, n. 3, p. 151-160, 2011.
- MILLS, J. *Anemia*. In: DAY, M.J.; KOHN, B. *Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. 2. ed. Gloucester: BSAVA, 2012, p. 31-44.
- MISCHKE, R. Optimization of coagulometric tests that incorporate human plasma for determination of coagulation factor activities in canine plasma. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, n. 4, p. 625-629, 2001.
- MISCHKE, R. Haemophilia A and B in dogs. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, v. 40, n. 1, p. 44-53, 2012.
- MISCHKE, R.; WILHELM, C.H.; CZWALINNA, A.; VARVENNE, M.; NARTEN, K.; VON DEPKA, M. Canine haemophilia A caused by a mutation leading to a stop codon. *Veterinary Record*, v. 169, n. 19, p. 496, 2011.
- NAIGAMWALLA D.Z.; WEBB, J.A.; GIGER, U. Iron deficiency anemia. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 53, n. 3, p. 250-256, 2012.
- NICHOLS, T.C.; RAYMER, R.A.; FRANCK, H.W.G.; MERRICKS, E.P.; BELLINGER, D.A.; DEFRIESS, N.; MARGARITIS, P.; ARRUDA, V.R.; KAY, M.A.; HIGH, K.A. Prevention of spontaneous bleeding in dogs with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*, v. 16, n. 3, p. 19-23, 2010.
- PANDEY, S.; VYAS, G.N. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*, maio, v.52 suplemento1:65S-79S, 2012. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03663.x.
- RIZZI, T.E.; MEINKOTH, J.H.; CLINKENBEARD, K.D. *Normal Hematology of the Dog*. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 799-810.
- RUSSELL, K.E. Platelet Kinetics and Laboratory Evaluation of Thrombocytopenia. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 576-585.
- SLAPPENDEL, R.J.; FRIENLINK, R.A.J.; MOL, J.A.; NOORDZIJ, A.; HAMER, R. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for von Willebrand factor antigen (vWf-Ag) in canine plasma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 33, n. 1, p. 145-154, 1992.
- SMITH, S.A. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 19, n. 1, p. 3-10, 2009.
- TSAI, K.L.; CLARK, L.A.; MURPHY, K.E. Understanding hereditary diseases using the dog and human as companion model systems. *Mammalian Genome*, v. 18, n. 6, p. 444-451, 2007.
- TVEDTEN H. *Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia*. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 152-161.
- WARDROP, K.J. *Clinical Blood Typing and Crossmatching*. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. Schalm's Veterinary Hematology. Ames: Wiley-Blackwell, 2010, p. 1101-1105.
- WEISER, G. *Interpretation of Leukocyte Responses in Disease*. In: THRALL, M.A.; WEISER, G.; ALLISON, E.W.; CAMPBELL, T.W. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Ames: Wiley-Blackwell, 2012. p. 127-140.