

## CRISTALÚRIA E ANEMIA HEMOLÍTICA POR INTOXICAÇÃO SIMULTÂNEA POR ETILENOGLICOL E PROPILENOGLICOL EM CÃO: RELATO DE CASO

Aline Vieira Pinheiro dos Santos<sup>1</sup>; Beatriz Teixeira Gomes da Silva<sup>2</sup>; Daniela Tendler Leibel Bacellar<sup>3</sup>; Nadia Regina Pereira Almosny<sup>4</sup>, Aline Moreira de Souza<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Brasil. [vetvieira2004@hotmail.com](mailto:vetvieira2004@hotmail.com)

<sup>2</sup> Residente do Programa de Residência em Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Brasil.

<sup>3</sup> Controllab, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>4</sup> Professor Adjunto da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Brasil.

Recebido em: 30/09/2014 – Aprovado em: 15/11/2014 – Publicado em: 01/12/2014

### RESUMO

Cristais de oxalato de cálcio monohidratado raramente são observados nos sedimentos urinários em países tropicais. Anemia hemolítica por agente oxidante é raramente relatada. Os achados de patologia clínica e os sinais clínicos de um cão causados pela ingestão de água contendo fluidos de carros com etilenoglicol e propilenoglicol são relatados e discutidos neste documento. Como conclusão, a anamnese e exames laboratoriais são essenciais para a detecção das causas e para garantir o manejo clínico adequado neste tipo de intoxicação.

**PALAVRAS-CHAVE:** anemia hemolítica, cristalúria, etilenoglicol

### CRYSTALLURIA AND HEMOLYTIC ANEMIA DUE TO POSSIBLE ETHYLENE AND PROPYLENE GLYCOL TOXICOSIS IN A DOG: CASE REPORT

#### ABSTRACT

Calcium oxalate monohydrate crystals are rarely observed in urine sediment in tropical countries. Hemolytic anemia due to oxidant agent is seldom reported. The clinical pathology findings and the clinical signs of a dog with these findings caused by ingestion of water containing car fluids with ethylene glycol and propylene glycol are reported and discussed in this document. In conclusion, anamnesis and laboratory exams are essential for the detection of the causes and also to assure adequate clinical management of this kind of intoxication.

**KEYWORDS:** crystalluria, hemolytic anemia, ethylene

### INTRODUÇÃO

Os eritrócitos maduros de mamíferos não apresentam organelas, portanto geram energia para seu metabolismo basicamente através de glicólise anaeróbica e do Desvio das Pentoses. Reticulócitos são metabolicamente mais ativos do que eritrócitos maduros devido a sua alta atividade enzimática glicolítica, por terem mais

organelas, como a mitocôndria, para produzir energia através de glicólise aeróbica. O Ciclo do ácido tricarbóxico (Ciclo de Krebs) e a fosforilação oxidativa não ocorrem em eritrócitos maduros porque estes não apresentam mitocôndria. Células vermelhas senescentes têm atividade diminuída de várias enzimas necessárias para sobrevivência – hexoquinase, glicose -6-fosfato desidrogenase, fosfofrutoquinase, e piruvato quinase, que atuam em diversas etapas da glicólise. As atividades metabólicas de células vermelhas variam de acordo com o indivíduo, a espécie, a criação e a idade (JAIN,1993).

A glicose utilizada para gerar energia para os eritrócitos é transportada através da membrana, por difusão facilitada, sem ação da insulina. Atividades metabólicas de células vermelhas estão diretamente ligadas à sobrevivência e ao desempenho funcional destas. Energia sob forma de ATP, gerada pela glicólise anaeróbica, é usada para manutenção da forma celular, da composição do fluido de membrana e da deformabilidade celular adequada para a passagem destas células por microcapilares sanguíneos. Diferenças entre as espécies existem no gradiente iônico de sódio e potássio nas células vermelhas e plasma; por exemplo, comparado ao plasma, células vermelhas de cães e gatos têm concentração de sódio alta e de potássio baixa, e o contrário ocorre em humanos (JAIN,1993).

A energia da adenina nicotinamida dinucleotídeo (NADH) gerada na glicólise anaeróbica é usada para a redução enzimática de metahemoglobina para hemoglobina funcional para o transporte de oxigênio. A enzima envolvida no processo é NADH-metahemoglobina redutase. Eritrócitos contêm outra enzima, NADPH-metahemoglobina redutase que pode reduzir metahemoglobina. Esta enzima contribui pouco fisiologicamente para esse processo, mas isto pode ser ativado por várias substâncias, como azul de metileno usado para tratar metahemoglobinemia (JAIN,1993).

A energia da adenina nicotinamida dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) gerada no desvio das pentoses, é usada para conversão de glutatión oxidado em glutatión reduzido, que é a forma ativa desta molécula, importante pra manter a estrutura e integridade da hemoglobina. Glutatión redutase e glutatión peroxidase são enzimas envolvidas no metabolismo do glutatión. O glutatión reduzido previne a desnaturação oxidativa da hemoglobina por drogas oxidantes através da conversão do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrogênio) em água. Outra enzima que atua no sistema anti-oxidante dos eritrócitos é a catalase, que também precisa do NADPH para transformar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O (JAIN,1993).

Os eritrócitos da maioria das espécies de mamíferos contêm 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) em alta concentração. Este é gerado no desvio de Rappaport-Lubering, a partir da metabolização da glicose. Este composto age como um potencial regulador de energia, mas isto só é importante na regulação de liberar oxigênio da hemoglobina. A afinidade do oxigênio pela hemoglobina é primeiramente influenciada pela temperatura, pH, e concentração de 2,3 DPG na célula vermelha. O aumento do 2,3 DPG diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, para que este seja facilmente liberado para os tecidos (JAIN,1993).

Compostos oxidantes inibem enzimas das vias da glicólise anaeróbica (Via de Embden Meyerhof) e do Desvio das Pentoses (Via da Hexose monofosfato). A inibição destas vias causa depleção de NADH e NADPH, gerando a quebra do mecanismo antioxidativo e conseqüente formação de corpúsculos de Heinz, excentrócitos e metahemoglobinemia (KANEKO et al.,1997). Portanto, os corpúsculos de Heinz são formados pela oxidação na porção heme da hemoglobina, por meio da oxidação do ferro e formação de metahemoglobina, ou na fração

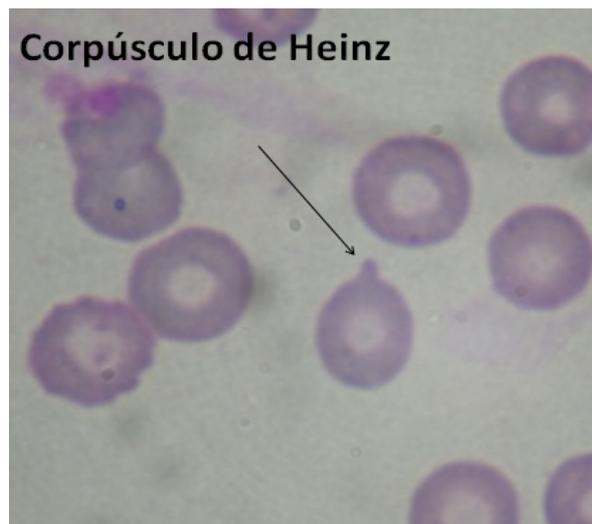
protéica, por oxidação da porção cisteína da globina levando à formação de pontes dissulfeto entre seus grupos SH, desestruturando a molécula e podendo culminar com a formação de corpúsculos de Heinz. Os corpúsculos de Heinz representam o estado final da degradação oxidativa da hemoglobina. Funções vitais ao organismo são desempenhadas pelos eritrócitos e podem ser comprometidas devido ao estresse oxidativo (MACHADO et al., 2009). Este produto, dentre outros como paracetamol e azul de metileno, está associado com a formação de Corpúsculos de Heinz e excentrocitos. A cebola (*Allium cepa*) e o alho também formam compostos capazes de causar estas estruturas que acarretam a hemólise intra e extravascular (SOLATO et al, 2008). A anemia tóxica é causada por certos produtos ou drogas oxidantes, que causam formação dos corpúsculos de Heinz, excentrócitos ou metahemoglobinemia (TVEDTEN & WEISS, 2000). A intoxicação por etilenoglicol é uma emergência médica grave, tanto na medicina veterinária quanto na humana, e está associada a altas taxas de mortalidade (TART & POWELL, 2011). O etilenoglicol é comumente encontrado em anticongelantes de automóveis e também é usado como precursor de polímeros industriais. É um líquido incolor, inodoro e de sabor doce (SCHERK et al. 2013). O Propilenoglicol é o menos tóxico dos glicóis, é incolor e inodoro e é encontrado em uma grande variedade de produtos como anticongelantes e líquidos refrigerantes, cosméticos, produtos farmacêuticos e até mesmo alimentos (CLAUS et al. 2011).

## RELATO DE CASO

Um canino, fêmea, sem raça definida, com 14 anos de idade, foi atendida na Clínica Escola da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Castelo Branco (RJ), apresentando anorexia, hipodipsia, incoordenação motora em membros posteriores, mucosas hipocoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) diminuído e, segundo o proprietário, urina de coloração escura. O hemograma revelou anemia normocítica normocrômica regenerativa (reticulócitos: 8,2% e índice de produção de reticulócitos ou IPR:1,03), número moderado de excentrócitos (Figura 01) e hemácias com corpúsculo de Heinz (Figura 02), anisocitose e policromasia (2+), macroplaquetas, desvio à esquerda regenerativo discreto, linfopenia e intensa monocitose com monócitos ativados (Quadro 2). Na urinálise foi constatada densidade urinária normal (1,038), pH ácido (5,0), proteinúria, bilirrubinúria, presença de sangue oculto e nitrito. Na sedimentoscopia foram observadas hemácias (4 a 5 /campo), leucócitos (4 a 5 /campo), células de trato urinário baixo (TUB) e de transição freqüentes, cilindros granulados, cristais de bilirrubina, raros cristais de oxalato de cálcio dihidratado, inúmeros cristais de oxalato de cálcio monohidratado (Figura 03). Os exames bioquímicos revelaram aumento sérico no valor de uréia (89mg/dL – V.R. = 15-50mg/dL) e valores normais de creatinina (1,1mg/dL – V.R. = 0,6 – 1,4mg/dL) e fósforo (4,6mg/dL – V.R. = 2,5-6,2mg/dL).



**FIGURA 1:** Excentrocitos em esfregaço sanguíneo de cão (setas). Coloração instantânea (Panótico rápido). Aumento: 1000x. Fonte: Arquivo pessoal



**FIGURA 2:** Corpúsculo de Heinz em esfregaço sanguíneo de cão (seta). Coloração instantânea (Panótico rápido). Aumento: 1000x. Fonte: Arquivo Pessoal.



**FIGURA 3:** Cristais de Oxalato de Cálcio monohidratado em sedimento urinário de cão. Aumento 400x. Fonte: Arquivo Pessoal.

Devido aos achados laboratoriais, uma anamnese mais direcionada foi realizada, visando identificar os possíveis agentes da intoxicação. O proprietário relatou que o animal era alimentado com ração e comida caseira e a única diferença no cotidiano deste, era que no local onde ela passeava na rua tinha sido construído um lava-rápido para carros há quatro meses aproximadamente e sempre que o animal passava pela calçada, molhava as patas e ao chegar a casa lambia as patas.

O animal foi submetido a tratamento com n-acetilcisteína e soroterapia oral com hidróxido de alumínio devido a suspeita de anemia hemolítica, confirmada pelo hemograma, e impedido de passear pelo referido local. Após uma semana, o animal retornou à clínica apresentando melhora no quadro geral, porém, ainda apresentava anorexia, hipodipsia, mucosas hipocoradas e a urina permanecia escura. Foi mantido o tratamento com n-acetilcisteína e realizada outra avaliação laboratorial onde o hemograma revelou anemia macrocítica normocrômica regenerativa, raros corpúsculos de Heinz, anisocitose e policromasia (1+) e linfopenia (Quadro 2). Na

urinálise constatou-se densidade urinária normal (1,032), pH ácido (5,0), proteinúria, bilirrubinúria e sangue oculto. Na sedimentoscopia foram observadas raras hemácias e leucócitos, poucas células de TUB e de transição, cilindros hialinos e granulados freqüentes assim como cristais de oxalato de cálcio monohidratado e dihidratado. Os valores séricos de uréia (46mg/dL), creatinina (1,1mg/dL), fósforo (4,5mg/dL) estavam normais. Foi realizada transfusão sanguínea e aplicado corticosteróide. Após cinco dias, o animal retornou à clínica com quadro clínico de normoquesia, normodipsia e urina com coloração mais clara. Foi realizado novo hemograma que revelou anemia normocítica e normocrômica e anisocitose (1+). Corpúsculos de Heinz e excêntricos não foram mais visualizados (Quadro 2). A urinálise revelou densidade urinária normal (1,036) e pH (6,0). Na sedimentoscopia foram observadas raras hemácias e leucócitos, células de TUB e de transição freqüentes, assim como cristais de oxalato de cálcio dihidratado e raros cilindros granulados e hialinos. Cristais de oxalato de cálcio monohidratados não foram mais visualizados. Após este dia, o animal foi melhorando progressivamente e não apresentou mais alterações.

**QUADRO 1** – Produtos contendo Propilenoglicol e/ou etilenoglicol usados na Clínica Veterinária.

<b>NOME QUÍMICO</b>	<b>EXCIPIENTE</b>	<b>INDICAÇÃO</b>
Mupirocina	Polietilenoglicol	Infecção dermatológica.
Sulfametoxazol+Trimetoprim	Propilenoglicol	Agente bactericida.
Diclofenaco dietilamônio	Propilenoglicol	Inflamações.
Cetoconazol	Propilenoglicol	Micoses superficiais.
Fosfato de Clindamicina Tópico	Polietileno e propilenoglicol	Infecções cutâneas.
Oxitetraciclina/ Lidocaína sol.IM	Propilenoglicol	Infecções
Paracetamol	Propilenoglicol	Analgésico e antipirético.
Diclofenaco Sódico	Propilenoglicol	Inflamações.
Lidocaína, Neomicina, Hialuronidase	Polietilenoglicol	Irritações de pele.
Acetato de Medroxiprogesterona	Polietilenoglicol	Inibição de estro em cadelas.
Solução para higiene de orelha de cães	Propilenoglicol	Higiene de orelha (cães/gatos).
Suplemento vitamínico	Propilenoglicol	Suplemento vitamínico.
Inseticida, larvicida e fungicida	Hexilenoglicol	Inseticida, larvicida, fungicida.
Shampoos para cães ( diversos )	Etileno e propilenoglicol	---
Lauril Dietileno Glicol Éter Sulfato de Sódio	Lauril Dietilenoglicol	Diminuir viscosidade das secreções mucopurulentas.
Sulfametoxazol+Trim	Propilenoglicol	Infecções.
Oxitetraciclina+ Cloranfenicol	Propilenoglicol	Infecções.
Colônias para cães ( diversos )	Dipropilenoglicol	---
Polivitamínico e Poliminerais	Polietilenoglicol	Deficiência vitamínica.
Piroxicam	Propilenoglicol	Antiinflamatório e analgésico.
Cloridrato de Benazepril	Polietilenoglicol	Hipertensão arterial /ICC.

**QUADRO 2** – Resultados dos hemogramas seqüenciais do animal do presente relato de caso.

<b>HEMOGRAMA</b>	1º	2º	3º	Valores de Referência
Hematimetria (x10 <sup>6</sup> /µL)	1,85	2,97	3,88	5,5 – 8,5
Hematócrito (%)	14,1	23,3	29,1	37 – 55
Hemoglobinometria (g/dL)	5	8	10,4	12 – 18
VGM (fL)	76	78	75	60 – 77
CHGM (%)	35,2	34,2	35,9	32 – 36,5
Reticulócitos (%)	8,2	4,5	----	0 – 1,5
IPR (Índice de Produção de Reticulócitos)	1,03	1,125	----	<1 arregenerativa; >1 regenerativa
Leucometria Global (/µL)	7802	9100	5700	6 – 17
Basófilos (% / µL)	0/0	0/0	0/0	0/0
Eosinófilos (% / µL)	1/ 78	2/ 182	2/ 114	2-10/100-1250
Mielócitos (% / µL )	0/0	0/0	0/0	0/0
Metamielócitos (% / µL)	0/0	0/0	0/0	0/0
Bastões (% / µL)	7/ 546	1/ 91	1/ 57	0-3/0-300
Segmentados (% / µL)	47/ 3667	79/ 7189	73/ 4161	60-77/3000-11500
Linfócitos (% / µL)	2/ 156	6/ 546	8/ 456	12-30/1000-4800
Monócitos (% / µL)	43/ 3355	12/ 1092	16/ 912	3-10/150-1350
Plaquetometria (/µL)	208000	374000	330000	200000- 500000

## DISCUSSÃO

Cristais de oxalato de cálcio monohidratado são característicos de intoxicação com etilenoglicol e, quando identificados, pode ajudar no diagnóstico (MONTAGNAC, 2014). Esses cristais são encontrados no sedimento urinário de cães intoxicados por etilenoglicol, problema frequente no inverno em países de clima frio, uma vez que as fontes de água congelam e há maior probabilidade dos animais ingerirem diretamente etilenoglicol e/ou propilenoglicol, usados para evitar o congelamento da água dos radiadores de veículos. Por serem substâncias doces e inodoras não são percebidos pelos cães, que se intoxicam (GRAUER, 2007). Entretanto, nos países de clima quente não é comum a observação destes cristais na urina. Não foi encontrado nenhum trabalho relatando o aparecimento destes cristais em cães no Brasil ou em outro país tropical. O etilenoglicol é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, chegando ao fígado e rins onde é metabolizado. O metabólito final gerado é o oxalato ou ácido oxálico, que se combina com o cálcio e precipita no lúmen tubular como cristais de oxalato de cálcio monohidratado, gerando necrose de células tubulares (GRAUER, 2007).

Os antioxidantes eritrocitários formam um sistema de manutenção eficiente para manter a integridade e funcionalidade dos eritrócitos durante o seu curto período de vida na circulação perante a produção normal de radicais livres do organismo. Porém, a suplementação ou terapia antioxidante pode ser necessária e situações de estresse oxidativo, seja por uma ineficiência dos sistemas antioxidantes ou por aumento dos eventos oxidantes endógenos ou exógenos (MACHADO et al., 2009).

A ingestão de alho e cebola pode resultar na formação de corpúsculo de Heinz e excentrócitos na maioria das espécies de animais domésticos. Na cebola e

no alho, os compostos oxidantes são sulfetos alifáticos, especialmente alil e propildi, tri e tetrasulfetos, sendo os compostos alil mais potentes que os propil. Essas substâncias diminuem a atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase das hemácias que, por sua vez, restringe a regeneração da glutatona reduzida necessária para a prevenção da desnaturação oxidativa da hemoglobina (THRALL, 2012).

A presença dos corpúsculos de Heinz e de excêntricos reduz a deformabilidade das hemácias impedindo a passagem destas pela microcirculação do baço, levando à anemia hemolítica regenerativa, com ou sem hiperbilirrubinemia (TVEDTEN & WEISS, 2000).

O animal deste relato apresentou cristais de oxalato de cálcio monohidratado na urina e corpúsculos de Heinz e excêntricos no hemograma. Este animal teve contato com a água e resíduos de um lava-jato para carros, por quatro meses seguidos, ingerindo estes produtos cada vez que ia passear, duas a três vezes ao dia, todos os dias da semana. Etilenoglicol e propilenoglicol são constituintes de uma série de substâncias usadas em carros, incluindo produtos para limpeza e fluidos do radiador e freio (GRAUER, 2007). Essa é a mais provável causa do aparecimento dos cristais na urina. Entretanto, a anemia hemolítica pode ter sido decorrente do propilenoglicol destes resíduos do lava-jato, ou devido ao consumo de cebola no tempero da comida caseira que o animal ingeria, ou as duas causas associadas. Relatos de intoxicação por cebola causando hemólise são relativamente comuns em cães (NOTOMI et al., 2004). Entretanto, propilenoglicol é geralmente citado na literatura causando este efeito em gatos, embora alguns autores tenham relatado que o mesmo ocorre em cães (TVEDTEN & WEISS, 2000).

Os achados do primeiro hemograma estão condizentes com o descrito na literatura em casos de anemia hemolítica por agentes oxidantes (TVEDTEN & WEISS, 2000). Os achados da urinálise e da bioquímica revelaram lesão renal, sem perda de função, que pode ter sido causada pela hemoglobinúria em função da hemólise e/ou pela formação dos cristais de oxalato de cálcio monohidratados (NOTOMI et al., 2004).

O prognóstico para a recuperação da intoxicação por etilenoglicol parece ser inversamente proporcional ao tempo decorrido entre a ingestão e o início do tratamento; portanto, diagnóstico rápido é fundamental. E o diagnóstico é um desafio a menos que se observe a ingestão da substância (TART & POWELL, 2011).

No segundo exame, foi observado significativo aumento do hematócrito e menor quantidade de cristais na urina. No terceiro exame, já não apareciam mais excêntricos ou corpúsculos de Heinz e nem os cristais de oxalato de cálcio monohidratado na urina. O tratamento foi apropriado, mas precisou ser reforçado com a transfusão sanguínea, além da mudança do hábito do animal, para evitar re-intoxicação.

## CONCLUSÃO

A detecção das alterações laboratoriais em associação a anamnese direcionada foi essencial para a detecção das prováveis causas da intoxicação e para o sucesso do tratamento. Devido à grande quantidade de produtos comumente usados com etilenoglicol e propilenoglicol em sua base, é provável que este tipo de intoxicação esteja ocorrendo em maior escala na população de cães e gatos do Brasil, sem um diagnóstico efetivo.

## REFERÊNCIAS

- CLAUS, M.A.; JANDREY, K.E.; POPPENG, R.H. Propylene glycol intoxication in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 21(6), p. 679–683. 2011.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; LANGOHR, I.; BARROS, C.S.L. Experimental onion *Allium cepa* (Liliaceae) poisoning in cats. **Pesq. Vet. Bras.** [online]., v.22, n.2, pp. 79-84. 2002.
- GRAUER, G.F. **Overview of Ethylene Glycol Toxicity**. The Merck Veterinary Manual. Maio, 2013. Disponível em: [http://www.merckmanuals.com/vet/toxicology/ethylene\\_glycol\\_toxicity/overview\\_of\\_ethylene\\_glycol\\_toxicity.html](http://www.merckmanuals.com/vet/toxicology/ethylene_glycol_toxicity/overview_of_ethylene_glycol_toxicity.html), acessado em: 30/09/2014.
- JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997.
- MACHADO, L.P.; KOHAYAGAWA, A.; SAITO, M.E.; SILVEIRA, V.F.; YONEZAWA, L.A. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse na Medicina Veterinária. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. Lages, v8, n.1, p.84-94, 2009.
- MONTAGNAC, R.; THOUVENIN, M. LUXEY, G.; SCHENDEL, A.; PARENT, X. La cristallurie dans l'intoxication à l'éthylène glycol. **Néphrologie & Thérapeutique** 730; No. of Pages 3. 2014.
- NOTOMI, M. K.; ESAINE, L.A.L.; BATISTA, K.M.; LUSTOZA, M.D.; FRANCHINI, M.L.; KOGIKA, M.M. Intoxicação por ingestão de cebola (*Allium cepa* L.), Com Formação de corpúsculo de Heinz, em um cão com insuficiência renal crônica – relato de caso. [S.l]: **Clínica Veterinária** n.53, p.32-36, nov/dez.2004.
- SCHERK J.S.; BRAINARD, B.M.; COLLICUTT, N.C.; BUSH, S.E.; ALMY, F.S.; KOENIG, A. Preliminary evaluation of a quantitative ethylene glycol test in dogs and cats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, p. 1-7. 2013.
- SOLATO, P.; BRUNO, K.V.; PEREIRA, L.; TORRES, F.S.; LORETO, A.C.; SCARAMUCCI, C.P.; SACCO, S.R. Anemia Hemolítica em cães e gatos – Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária** –ISSN:1679-7353, Ano VI, n.11, jul.2008.
- TART, M.T.; POWELL, L.L.; 4-Methylpyrazole as a treatment in naturally occurring ethylene glycol intoxication in cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 21(3), p 268–272. 2011.
- THRALL, M. A. Regenerative anemia. In THRALL, M.A.; WEISER, R.W.A.; CAMPBELL, T.W. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2ª ed. Roca: São Paulo, Cap. 8. Pag. 87-113. 2012.

THRALL, M.A.; GRAUER, G.F.; MERO, K.N. Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol intoxication. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 184(1):37-41. 1984.

TVEDTEN, H.; WEISS, D.J. Classification and laboratory evaluation of anemia. In: Feldman BF , Zinkl JG, Jain NC eds. **Schalm ' s Veterinary Hematology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins , 2000, p. 143 -150, 2000.