

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

MARIANA RESENDE SOARES DRUMOND

**OCORRÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO DE ANEMIA EM  
CÃES**

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2013

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e  
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

D759o  
2013 Drumond, Mariana Resende Soares, 1982-  
Ocorrência, classificação e fatores de risco de anemia em  
cães / Mariana Resende Soares Drumond. – Viçosa, MG, 2013.  
xiii, 68f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Orientador: Paulo Renato Dos Santos Costa.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.  
Referências bibliográficas: f.56-68.

1. Cão - Doenças. 2. Anemia. 3. Eritrócitos. 4. Hematócrito.  
5. Hemoglobina. 6. Reticulócitos. I. Universidade Federal de  
Viçosa. Departamento de Veterinária. Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Veterinária. II. Título.

CDD 22. ed. 636.7089

MARIANA RESENDE SOARES DRUMOND

**OCORRÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO DE ANEMIA EM  
CÃES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2013

MARIANA RESENDE SOARES DRUMOND

**OCORRÊNCIA, CLASSIFICAÇÃO E FATORES DE RISCO DE ANEMIA EM  
CÃES.**

Dissertação apresentada a Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

---

Prof. Eduardo Paulino da Costa

---

Cláudio José Borela Espescht

---

Prof. José Dantas Ribeiro Filho  
(Coorientador)

---

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa  
(Orientador)

A todos os animais, seres indefesos, que ao virem ao mundo tem direito de serem tratados com mais dignidade e respeito.

Senhor!  
Perante o altar de minha consciência  
Neste Templo Universal  
Com alma ajoelhada,  
Venho pedir-vos:

A força para doar meus conhecimentos profissionais de Médica Veterinária  
em prol da salvação e do bem estar  
da vida animal.

A graça de compreender a responsabilidade  
e o privilégio que me é concedido  
de promover o convívio fraterno  
entre os homens e as demais espécies.

A correção nas minhas atitudes  
que eu ame, socorra, alivie os animais,  
nossos irmãos menores,  
como faria ao ser humano.

Afastai do meu coração  
a cobiça e a mesquinhez  
que eu tenha compaixão, caridade e respeito  
por tudo que criastes

Amém.

## **AGRADECIMENTOS**

Deus, pela coragem me dada e força para enfrentar os obstáculos e ensinado que nada é impossível para ser um exemplo de vida.

Aos meus pais, Maria Eugênia Gomes Barbosa e João Batista Gomes Soares, pelo apoio, carinho e pela confiança, em toda a minha vida. Pelos primeiros contatos de vida, que confiaram em mim e mostraram que os obstáculos fazem parte da batalha.

Aos meus irmãos, Vitória e Augusto, pela amizade e apoio.

A minha avó Myrthes Barbosa, pela força e atenção que sempre necessário.

A minha Professora e amiga Cássia pela paciência e dedicação nas aulas de física. Com ele aprendi a gostar mais de estudar.

Ao meu orientador Professor Paulo Renato Santos da Costa, por ter me aceito como sua orientada, pela confiança, liberdade, amizade e ensinamentos técnicos nestes anos de convivência.

Ao meu coorientador Professor José Dantas, pela ajuda, confiança e apoio.

A Capes fomentadora, de minha bolsa e pela oportunidade de fazer mestrado. Que este apoio auxilie muitos estudantes e contribua para o crescimento do nosso país.

Ao meu professor Jair Duarte da Costa Júnior pela paciência e por tentar me ajudar sempre, mesmo que distante.

Àos grandes amigos Aécio, Lucinda e Aloízio, funcionários do Laboratório de Patologia Clínica, pela ajuda e paciência.

Ao professor Romeu Sampaio que é um exemplo de vida e sabedoria que deveria ser seguido por todos.

Aos amigos do laboratório de Histologia, Cláudio e Adão, pelas risadas, amizade e atenção que sempre me deram. Aos nossos tira teima.

Aos queridos colegas e amigos do Hospital Veterinário pelas nossas conversas e brincadeiras, em especial Carmem.

Aos amigos do Mestrado em Medicina Veterinária, pela ajuda e força no período das aulas, em especial Letícia Calovi. Uma pessoa de coração enorme merecedora de todas as suas conquistas e que desde o primeiro momento sempre confiou em mim e me deu liberdade para ajuda-la.

As secretárias da pós-graduação Rosi e Beth, pela competência, amizade e informações valiosas durante a realização do curso.

Aos “meus filhos” Leydi Laura, Donatela Maria, Mileydi Vitória, Rita Pretinha, Nina Pitucha e “meus filhos adotivos” Brida e Kiko, pelo carinho traduzido em mordidas, bagunças e latidos.

Aqueles animais sem lar que tanto luto para ajuda-los e dar dignidade para suas vidas.

*In memoriam* do meu tio Gable Gorgoni, (Vovos) Nelson Alves Resende e Alvim Soares e (Vovó) Ormezinda Barbosa, que a conquista deste sonho possa amenizar esta distância.

## SUMÁRIO

<b>Resumo</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>lx</b>
<b>Lista de Tabela</b> .....	<b>x</b>
<b>Lista de Figura</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>02</b>
<b>2.1. Sistema Hematopoético</b> .....	<b>02</b>
<b>2.2. Eritropoetina</b> .....	<b>03</b>
<b>2.3. Eritropoese</b> .....	<b>04</b>
<b>2.4. Controle da Eritropoese</b> .....	<b>05</b>
<b>2.5. Eritrócitos</b> .....	<b>05</b>
<b>2.6. Reticulócitos</b> .....	<b>06</b>
<i>2.6.1. Contagem absoluta, corrigida e Índice de Produção de Reticulócitos</i> .....	<b>08</b>
<b>2.7. Anemias</b> .....	<b>10</b>
<i>2.7.1. Sinais clínicos</i> .....	<b>10</b>
<i>2.7.2. Diagnóstico</i> .....	<b>11</b>
2.7.2.1. Diagnóstico Laboratorial .....	<b>12</b>
2.7.2.1.1. Hematimetria .....	<b>13</b>
2.7.2.1.2. Volume Globular .....	<b>13</b>
2.7.2.1.3. Concentração de Hemoglobina .....	<b>14</b>
2.7.2.1.4. Índices Hematimétricos .....	<b>14</b>
2.7.2.1.5. Exame microscópico do esfregaço corado .....	<b>15</b>
<i>2.7.3. Classificação da anemia</i> .....	<b>16</b>
2.7.3.1. Tamanho das Hemácias e Teor de Hemoglobina ....	<b>16</b>
2.7.3.2. Resposta da Medula Óssea .....	<b>16</b>

2.7.3.2.1. Anemia Regenerativa .....	18
2.7.3.2.1.1. Anemia Regenerativa Hemorrágica .....	18
2.7.3.2.1.2. Anemia Regenerativa Hemolítica .....	20
2.7.3.2.1.3. Anemia Ferropriva .....	24
2.7.3.2.2. Anemia Arregenerativa .....	24
2.7.3.2.2.1. Anemia Arregenerativa Primária .....	26
2.7.3.2.2.2. Anemia Arregenerativa Secundária .....	26
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Objetivo Geral .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Objetivos Específicos .....</b>	<b>31</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1. Procedimento em Laboratório .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2. Variáveis Analisadas .....</b>	<b>32</b>
4.2.1. <i>Presença ou não da Anemia</i> .....	32
4.2.2. <i>Classificação da Anemia</i> .....	33
4.2.3. <i>Causas da Anemia</i> .....	33
<b>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>6.1. Presença ou não de Anemia .....</b>	<b>35</b>
<b>6.2. Classificação da Anemia .....</b>	<b>39</b>
6.2.1. <i>Resposta Medular</i> .....	39
6.2.2. <i>Tamanho e Teor de Hemoglobina</i> .....	40
6.2.3. <i>Gravidade da Anemia</i> .....	42
<b>6.3. Causas da Anemia .....</b>	<b>43</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>

## RESUMO

DRUMOND, Mariana Resende Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Julho de 2013. **Ocorrência, classificação e fatores de risco de anemia em cães.** Orientador: Paulo Renato dos Santos Costa. Coorientador: José Dantas Ribeiro

A anemia é um processo caracterizado pela diminuição do número de eritrócitos (He), concentração de hemoglobina (Hb) e/ou hematócrito (Ht) abaixo dos valores de normalidade. Este estudo visou classificar e conhecer as principais causas de anemia em cães. Foram identificados 359 (37,04%) cães com Hb menor que 12g/dL. O sexo não influenciou na presença da anemia, enquanto a idade e raça houve diferença. Os animais sem raça definida e os mais novos (até 12 meses) foram os mais acometidos. A maioria dos animais apresentou uma anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração (167/359; 46,51%). Quanto ao tamanho e teor de hemoglobina as anemias normocrômicas foram as mais frequentes no estudo (89,41%). Levando em consideração o hematócrito, 88,85% apresentaram anemia de grau leve; 5,01% moderada; 4,17% intensa. As causas etiológicas de maior incidência foram as infecciosas e traumáticas de correção cirúrgica. Dentre as causas infecciosas cinomose, parvovirose, erliquiose e babesiose foram as maiores incidências. Das causas traumáticas/cirúrgicas, as fraturas, distocia, traumas medulares, cervical e luxações representaram 73,4%. Estudos complementares sobre anemias e suas etiologias devem ser conduzidos devido seu impacto na saúde dos animais acometidos e visando melhor conduta terapêutica do Médico Veterinário.

## ABSTRACT

DRUMOND, Resende Mariana Soares, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July 2013. **Occurrence, classification and risk factors for anemia in cães.** Adviser: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-adviser: José Dantas Ribeiro Filho.

Anemia is a process characterized by decreased number of erythrocytes (He), hemoglobin concentration (Hb) and / or hematocrit (Ht) below normal values. This study aimed to classify and recognize the main causes of anemia in dogs. We identified 359 (37.04%) dogs with Hb less than 12g/dL. Gender does not influence the presence of anemia, while age and race was no difference. The animals breed and younger (up to 12 months) were the most affected. Most animals showed a non-regenerative anemia with minimal degree of regeneration (167/359; 46.51%). Regarding the size and hemoglobin content of the normochromic anemia were more frequent in the study (89.41%). Taking into account the hematocrit, 88.85 % had mild anemia, 5.01 % moderate , 4.17 % severe . The higher incidence of etiological causes were infectious and traumatic surgical correction. Among the infectious causes distemper, parvovirus, ehrlichiosis and babesiosis were higher incidences. Causes of traumatic / surgical fractures, dystocia, spinal trauma, cervical and dislocations accounted for 73.4%. Additional studies on anemia and its causes should be conducted because their impact on the health of affected animals and seeking best therapeutic veterinarian.

**Keywords:** erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, reticulocytes.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Volume globular em função do tempo de maturação dos reticulócitos no sangue periférico .....	09
<b>Tabela 02:</b> Manifestações clínica da anemia nos cães .....	11
<b>Tabela 03:</b> Classificação da severidade da anemia em cães .....	15
<b>Tabela 04:</b> Causas de anemia hemolítica em cães .....	21
<b>Tabela 05:</b> Interpretação das anormalidades morfológicas dos eritrócitos em cães .....	23
<b>Tabela 6:</b> Classificação e causas de anemia arregenerativa em cães .....	25
<b>Tabela 07:</b> Distúrbios da medula óssea em cães .....	27
<b>Tabela 08:</b> Distribuição observada nos cães separados em grupos por sexo, com relação a presença de anemia .....	35
<b>Tabela 09:</b> Distribuição observada nos cães separados em grupos por raça, com relação a presença de anemia .....	36
<b>Tabela 10:</b> Distribuição observada nos cães separados em grupos por idade, com relação a presença de anemia .....	36
<b>Tabela 11:</b> Médias, desvio padrão e amplitude de variação (máximo e mínimo) dos parâmetros hematológicos de 359 cães, machos e fêmeas, de diferentes raças em relação aos valores de referência (THRALL, 2007; NELSON E COUTO, 2006) .....	37
<b>Tabela 12:</b> Média dos valores hematológicos de 359 cães anêmicos (213 SRD e 146 raças), segundo o sexo .....	37
<b>Tabela 13:</b> Média dos valores hematológicos de 359 cães anêmicos (213 SRD e 146 raças), segundo a Raça .....	38
<b>Tabela 14:</b> Correlação paramétrica entre Hemácias (Hm), Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) dos 359 animais anêmicos .....	38

<b>Tabela 15:</b> Distribuição dos 359 animais anêmicos de acordo com o grau de regeneração medular .....	39
<b>Tabela 16:</b> Comparação entre as médias dos parâmetros Hemácias (Hm), Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) de acordo com o grau de regeneração dos 359 animais anêmicos .....	40
<b>Tabela 17:</b> Classificação morfológica da anemia levando em consideração VCM e CHGM em cães anêmicos .....	41
<b>Tabela 18:</b> Classificação da gravidade da anemia levando em consideração o hematócrito .....	42
<b>Tabela 19:</b> Número de cães com anemia e porcentagem em cada grupo de diagnóstico .....	43
<b>Tabela 20:</b> Causas das doenças infecciosas dos 359 animais anêmicos ..	43
<b>Tabela 21:</b> Resposta medular dos 42 cães anêmicos com cinomose .....	44
<b>Tabela 22:</b> Resposta medular dos 37 cães anêmicos com parvovirose ....	45
<b>Tabela 23:</b> Resposta medular dos 20 cães anêmicos com erliquiose .....	46
<b>Tabela 24:</b> Resposta medular dos 14 cães anêmicos com babesiose .....	47
<b>Tabela 25:</b> Causas das doenças infecciosas dos 359 animais anêmicos..	47
<b>Tabela 26:</b> Resposta medular dos 8 cães anêmicos com ferida exsudativa/miíase .....	48
<b>Tabela 27:</b> Resposta medular dos 12 cães anêmicos com piometra .....	48
<b>Tabela 28:</b> Causas dos problemas traumáticos/cirúrgicos dos 359 animais anêmicos .....	49
<b>Tabela 29:</b> Resposta medular dos 34 cães anêmicos com fraturas .....	50
<b>Tabela 30:</b> Resposta medular dos 7 cães anêmicos com distocia/parto ...	51
<b>Tabela 31:</b> Causas dos problemas dermatológicos dos 359 animais anêmicos .....	51

<b>Tabela 32:</b> Resposta medular dos 27 cães anemicos com problemas dermatológicos .....	52
<b>Tabela 33:</b> Causas dos problemas neoplásicos/oncológicos dos 359 animais anêmicosb.....	53
<b>Tabela 34:</b> Resposta medular dos 27 cães anemicos com problemas neoplásicos/oncológico .....	53

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01:</b> Fórmula para cálculo de CRC e IPR .....	09
<b>Figura 02:</b> Fórmulas para a obtenção do volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) .....	15
<b>Figura 03:</b> Alteração hematológica associada à anemia canina por perda de sangue .....	17
<b>Figura 04:</b> Alteração hematológica associada à anemia canina por perda de sangue .....	19

## 1. INTRODUÇÃO

O termo anemia indica um processo patológico que se caracteriza pela diminuição de eritrócitos e/ou hemoglobina, sendo essa diminuição acompanhada ou não de decréscimo no hematócrito.

Podem ser classificadas de acordo com o mecanismo fisiopatológico em hemorrágicas, hemolíticas ou hipoproliferativas; com base na resposta medular em regenerativa ou arregenerativa; e com base na morfologia eritrocitária, onde são analisados o volume corpuscular médio (VCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Acredita-se que anemia seja uma das principais alterações hematológicas relatadas em animais, entretanto, no Brasil especialmente no Estado de Minas Gerais, existem poucos estudos que correlacionam os tipos de anemia e suas causas mais comuns.

As anemias podem ser causadas por distúrbios secundários como, por exemplo, perda de sangue por traumatismo, parasitose intestinal, distúrbios de coagulação e neoplasias. Hemólise, como as hemoparasitoses, distúrbios autoimunes e por distúrbios primários, aplasia/hipoplasia medular, síndromes mielodisplásicas, mielofibrose, mielotísica e osteosclerose.

Na maioria dos casos os distúrbios anêmicos são secundários a outras patologias

A principal manifestação clínica da anemia é palidez de mucosa, seguido de letargia, intolerância ao exercício, aumento da frequência cardíaca e respiratória e sopros induzidos pela maior turbulência do sangue.

Por se tratar de uma alteração hematológica muito frequente em cães e gatos e pela gravidade que esta pode representar para a saúde animal, é de suma importância que o Médico Veterinário saiba reconhecê-la, classificá-la e conhecer as principais causas para instituir um tratamento adequado e mais eficaz.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Sistema Hematopoético**

O sistema hematopoético é um sistema responsável pela produção dos elementos celulares do tecido sanguíneo (LOPES, BIONDO E SANTOS, 2007).

Os principais órgãos envolvidos na produção são a medula óssea, sistema monocítico fagocitário (SMF), baço, órgãos linfáticos, fígado, tubo digestivo e rim (KFURI, 2007). Pode ser dividida em hematopoese fetal (pré-natal, intrauterina ou embrionária) e pós-natal ou extra-embriônica (LOPES, BIONDO E SANTOS, 2007).

A hematopoese fetal ocorre em três períodos distintos: o mesoblástico, hepático e mielóide (ZANICHELLI et al., 1995). O período mesoblástico é caracterizado por hematopoese vascular a qual as células sanguíneas surgem a partir de células mesenquimais embrionárias do saco vitelino. Diferenciando em células periféricas que formam as paredes dos primeiros vasos sanguíneos e centrais que produzem as células hemáticas primitivas, os hemocitoblastos (VAZ, 1992). São predominantemente eritroblastos grandes (seis vezes maior que o eritroblasto definitivo) e com seis vezes mais concentração de hemoglobina (HENRY, 2008). Este período permanece ativo até o 10º ou 13º dia de vida do embrião (BOYD E BOLON, 2010).

Com o desenvolvimento fetal o fígado, timo, baço e a medula óssea passam a serem os maiores órgãos hematopoéticos, caracterizando o período hepático. Durante a segunda metade do desenvolvimento inicia-se o período mielóide, tornando a medula óssea o local mais importante de produção de células sanguíneas (HENRY, 2008).

Na hematopoese pós-natal, as células do sangue passam a ser produzidas exclusivamente pela medula óssea (GUYTON E HALL, 2002), sendo que os demais órgãos do sistema servem apenas de suporte (BOYD E BOLON, 2010).

A medula óssea pode ser dividida macroscopicamente em medula óssea vermelha ou hematopoética (ativa) e amarela ou gordurosa. Com o crescimento corporal espaços da medula ativa são ocupados por células adiposas, tecido gorduroso, o qual forma a medula inativa. Em casos de necessidade, ocorre

regeneração da medula amarela sendo esta capaz de realizar hematopoese (LOPES, BIONDO E SANTOS, 2007).

Inicialmente todos os ossos participam da hematopoese, mas com o desenvolvimento do indivíduo esta função limita-se a medula dos ossos chatos e as extremidades dos ossos longos. No animal adulto os principais órgãos envolvidos no processo são esterno, crânio, ílio, costelas e extremidade do fêmur e úmero (CECCON, RAMOS E VAZ, 1992).

A teoria mais aceita da hematopoese é que existe uma célula pluripotencial indiferenciada, célula tronco hematopoética (HSC). Esta pode submeter-se a auto renovação ou diferenciação em uma célula progenitora de multilinhagens (GARCIA-NAVARRO, 2005). São as Unidades Formadoras de Colônias (UFC) que, por sua vez, darão origem a um progenitor linfóide comum (CLP) ou um progenitor mielóide comum (CMP). O CLP dará origem aos linfócitos T (de timo) e B (de Bolsa de Fabrício das aves), células NK (*natural killer*) e células dendríticas linfóides (OVERMANN, MODIANO E BRIEN, 2010; CAR, 2010). O CMP dará origem a células progenitoras mais diferenciadas, compreendendo a unidade formadora de colônia mielomonocítica (UFCmm), megacariocíticas (UFCmg) e da linha eritrocitária (UFCe) o qual darão origem ao eosinófilo, neutrófilo e basófilo; trombócitos e eritrócitos, respectivamente (OVERMANN, MODIANO E BRIEN, 2010; CAR, 2010).

## **2.2. Eritropoetina**

A eritropoetina (EPO) é um hormônio endógeno de natureza glicoproteica sintetizada principalmente em células epiteliais específicas que revestem os capilares peritubulares renais. Os rins são responsáveis por secretar cerca de 90% de toda a EPO circulante e o fígado contribui com cerca de 10% (GUYTON E HALL, 2002).

É o principal fator humoral que estimula a produção de eritrócitos (GUYTON E HALL, 2002; LOPES et al., 2006). Atua sobre a célula tronco da medula óssea, determinando sua divisão, com a produção da unidade formadora de colônias da linha eritrocitária (UFCe) (GARCIA-NAVARRO, 2005). Seu efeito é modulado e estimulado por alguns hormônios, como andrógenos, tiroxina,

hormônio do crescimento, corticosteróides e prostaglandinas E1 e E2, TSH e ACTH. Já os estrógenos influenciam negativamente na produção (LOPES, BIONDO E SANTOS 2007).

### **2.3. Eritropoese**

A eritropoese inicia-se na medula óssea a partir de uma célula pluripotencial de origem mesenquimal, chamada célula tronco (HSCs) ou célula mãe, esta é capaz de proliferar e diferenciar-se em “burst” da unidade formadora de colônia eritróide (BUF-E) sobre ação da IL-3 e fator estimulante de colônia granulocítica monocítica na presença de EPO. Que por sua vez, dará origem a unidade formadora de colônia eritróide (UFCe) (OLVER, 2010).

A UFCe irá proliferar-se e diferenciar-se em rubriblasto, a primeira célula morfológicamente reconhecível das células eritróides. A seguir sofrem 4 mitoses/maturações (na fase de rubriblasto, no estágio de pró-rubricito e duas no estágio de rubricito basófilico) (LOPES, BIONDO E SANTOS, 2007), produzindo 16 a 32 células filhas (GRINDEM et al., 2009).

Em cada etapa de maturação, ocorrem transformações, como diminuição do volume das células, condensação da cromatina até que o núcleo se apresente picnótico e é expulso da célula; diminuição dos tamanhos dos nucléolos tornando-se invisíveis ao esfregaço, do polirribossomo (basofilia), da quantidade de mitocôndria e outras organelas, e aumento de hemoglobina (acidofilia) no citoplasma (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 1999).

O processo de eritrogenese leva em torno de sete a oito dias. Até a fase de metarrubricito, em que as células estarão na medula óssea leva de dois a três dias, enquanto o restante cinco dias (GONZÁLEZ E SILVA, 2008).

A produção e multiplicação dos eritrócitos pode ser dividida em seis etapas sucessivas a partir da UFCe: rubroblasto (próeritroblasto), pró-rubricito (eritroblasto), rubricito (normoblasto ortocromático) e metarrubricito (normoblasto metacromático) (D`AVILA, 2011; OLVER, ANDREWS E SMITH, 2010). A denucleação do metarrubricito leva à formação de reticulócito, o qual finalmente matura-se, dando origem ao eritrócito (LOPES, BIONDO E SANTOS, 2007).

## **2.4. Controle da *Eritropoese***

A eritropoese é a proliferação e diferenciação progressiva das células hematopoéticas estaminais (HSCs) em células vermelhas do sangue (RBC). A formação dos eritrócitos é regulada por níveis de oxigênio celular (OLVER, 2010). Qualquer condição capaz de provocar redução na capacidade de oxigênio transportada para os tecidos (diminuição do volume sanguíneo, anemia, diminuição da hemoglobina, fluxo sanguíneo deficiente, doença pulmonar, etc), normalmente aumenta a velocidade de produção dos eritrócitos (GUYTON E HALL, 2002).

Outros fatores modulam a eritropoese, tais como, a quantidade de eritrócitos circulantes e seus precursores na medula óssea, as características funcionais e quantitativas de hemoglobina, linfocinas, citocinas, outros fatores de crescimento hematopoéticos e eritropoetina (EPO) (ROCHA, 2000).

## **2.5. Eritrócitos**

Os eritrócitos (do grego *erythos*, vermelhos), também chamados de hemácias ou glóbulos vermelhos são as células mais numerosas do sangue (JAIN, 1993). Em condições normais, na maioria das espécies apresentam uma vida média de 130 dias e ocupam aproximadamente 40% do volume sanguíneo (ANTUNES, 2010).

A membrana eritrocitária é constituída por bicamada lipídica com aproximadamente 35% de lipídios, 20% de água, 40% de proteínas e 6% de carboidratos (OLVER, ANDREWS E SMITH, 2010).

O citoplasma é composto por 61% de água, 32% de proteína (sendo que a hemoglobina constitui cerca de 95%), 7% de hidratados de carbono e 0,4% de lipídeos tais como fosfolipídios (lecitina, cafalina, esfingomiéline), colesterol livre, ésteres de colesterol e gorduras (OLVER, ANDREWS E SMITH, 2010). Contém ainda vitaminas que funcionam como coenzimas; glicose para energia; enzimas como colinesterase, fosfatases, anidrase carbônica, peptidases; e minerais (eletrólitos) tais como o fósforo, enxofre, cloro, magnésio, sódio (principal cátion no líquido extracelular) e potássio (SWENSON E REECE, 2006).

Nos mamíferos os eritrócitos tem uma forma bicôncava, sem núcleo (ANTUNES, 2010), com uma palidez central mais proeminente nos cães (BARGER, 2010) e elevada flexibilidade permitindo atravessar pequenos vasos e capilares mantendo sua integridade (SIMMONS, 1997).

É um elemento vital ao funcionamento do metabolismo aeróbico dos tecidos; cuja função é de transportar de oxigênio dos pulmões através da hemoglobina para os tecidos e dióxido de carbono no sentido inverso. A hemoglobina no interior das células também atua como excelente tampão ácido básico, sendo os eritrócitos os principais responsáveis pela maior parte da capacidade de tamponamento ácido básico de todo o sangue (GUYTON E HALL, 2002; CINGOLANI E HOUSSAY, 2004).

## **2.6. Reticulócitos**

Os reticulócitos são eritrócitos imaturos normalmente liberados no sangue por diapedese através das células endoteliais que revestem os sinusóides da medula (SIMIONATTO, 2009; RIZZI et al., 2010). Ao serem liberados ficam temporariamente sequestrados na polpa vermelha do baço onde em 24 a 48 horas adquirem forma e dimensões de eritrócitos maduros. Entretanto, o estágio final de maturação ocorre na circulação sanguínea (SIMIONATTO, 2009).

O reticulócito imaturo contém mitocôndrias, um pequeno número de ribossomos, centríolo, estruturas remanescentes do aparelho de Golgi e alta densidade de receptores de transferrina na membrana, além de restos de RNA eritroblástico responsável pela síntese de 20-30% do total de hemoglobina de uma célula vermelha. À medida que avança pelo processo de maturação, o núcleo é perdido, a síntese de hemoglobina interrompida, a forma da célula muda de polilobulada para disco côncavo e há perda da área de superfície devido à vesiculação da membrana. Ocorre ainda aumento da resistência ao cisalhamento, diminuição no conteúdo de RNA e do número e tamanho das mitocôndrias (TSIFTSOGLU et al., 2009, LIU et al. 2010).

A contagem de reticulócitos no sangue é muito importante para a classificação da anemia em regenerativa e arregenerativa e para o diagnóstico e prognóstico de várias doenças (RILEY et al., 2001).

Técnicas laboratoriais empregadas na contagem de reticulócitos estão fundamentadas na coloração do RNA ribossômico dos reticulócitos. A contagem de reticulócitos é realizada por esfregaços sanguíneos corados com corantes supravitais, como o azul de metileno e azul de cresil brilhante (RILEY et al., 2001). Essa técnica promove a precipitação dos ribossomos residuais (SIMIONATTO, 2009).

O método padrão para a avaliação de reticulócitos é a técnica de coloração supra-vital. Iguais volumes de corante são adicionados ao sangue total e incubados em banho maria a 37°C durante 15 minutos. Posteriormente faz-se o esfregaço e a lamina pode ser contracorada com uma coloração de Romanowsky para melhor identificação dos eritrócitos (RILEY et al., 2002; TVEDTEN, 2010) e sob o óleo de imersão são examinados (RILEY et al., 2001).

Durante as últimas décadas, foram desenvolvidos equipamentos que realizam a contagem automática de reticulócitos, com base em citometria de fluxo, utilizando corantes fluorescentes de ácidos nucleicos. São capazes de fornecer parâmetros relacionados com os reticulócitos como volume, concentração de hemoglobina e maturidade celular (ZANDECKI et al., 2007).

Embora menos precisa mas vantajosa devido seu baixo custo, a contagem manual serve como auxílio para o diagnóstico de doenças. Alguns erros podem ser cometidos e alterar a variabilidade da contagem por esse método tais como o baixo número de células contadas; distribuição aleatória de reticulócitos na área de contagem, podendo se concentrar mais de um lado da lamina, variação na coloração, tempo de discriminação visual de reticulócitos mais maduros (pouco RNA residual) e artefatos de imagem (PEREIRA et al., 2008). Devem ser consideradas outras causas de erros como os critérios adotados para o reconhecimento do reticulócito e sua diferenciação com eritrócitos maduros, corpúsculos de Howell-Jolly e Heinz. O modo de preparo da lamina para contagem, padronização da área de contagem e o emprego de corantes de Romanowsky como contra corantes (SIMIONATTO, 2009).

Embora haja grande variabilidade nos resultados entre citometria de fluxo e contagem manual, a diferença entre ambas é muito pequena e existe uma boa correlação entre os métodos testados (PRELOZNIK-ZUPAN et al., 2000).

A identificação dos reticulócitos independente da metodologia deve ser feita conforme a padronização do *College of American Pathologists* (CAP) que define reticulócitos como “qualquer célula vermelha sem núcleo que após fixada por corante supra vital, contenha um mínimo de duas partículas de material corado, correspondendo a precipitação de ácidos nucleicos” (TVEDTEN E MORITZ, 2010).

### 2.6.1. *Contagem Absoluta, Corrigida e Índice de Produção de Reticulócitos*

Para melhor avaliação do nível de reticulócitos, foram criadas fórmulas de correção que melhor apontam a resposta fisiopatológica ou fisiológica do animal (D'ÁVILA, 2011).

O valor em porcentagem de reticulócitos por microscopia óptica é obtida através da contagem de 1000 células dentre elas eritrócitos jovens e maduros. Com o objetivo de adequar a uma melhor resposta do animal levando em consideração a sua clínica (saudável ou anêmico) são realizadas conversões matemáticas. Dentre elas destacam-se a Contagem Absoluta, Contagem Corrigida de Reticulócitos (CRC) e Índice de Produção de Reticulócitos (IPR) (D'ÁVILA, 2011).

A contagem absoluta é a porcentagem de reticulócitos multiplicada pelo número de eritrócitos do paciente (TVEDTEN, 2010). Para a espécie canina, valores entre 0 a 10.000 células/ $\mu$ L é considerado anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração. Entre 10.000 a 60.000 células/ $\mu$ L anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, de 60.000 a 200.000 células/ $\mu$ L anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e acima de 200.000 células/ $\mu$ L resposta regenerativa máxima (THRALL, 2007).

A CRC leva em conta o grau de intensidade da anemia e o número de eritrócitos maduros remanescentes. Corresponde à porcentagem de reticulócitos (%) encontrada multiplicada pelo o hematócrito do paciente e a razão entre o hematócrito médio da espécie (em cães o valor estabelecido é 45%) (Figura 01) (REBAR E FELDMAN, 2003).

Quando a CRC é conhecida, o índice de produção da reticulócitos (IPR) pode ser calculado. O tempo de vida do reticulócito na circulação corresponde ao

grau de anemia. Normalmente, o tempo de maturação dos monoblastos na média é de 3 a 5 dias e a meia vida do reticulócito no sangue periférico é de 1 dia. Entretanto, em anemias o tempo de maturação na medula é relativamente menor e os reticulócitos permanecem mais tempo no sangue periférico (RILEY et al., 2002). Logo quando o volume globular e tempo de maturação do reticulócito no sangue periférico forem considerados o RPI deverá ser corrigido.

O tempo de maturação no sangue periférico varia com o volume globular. O valor na Tabela 01 envolve uma estimativa do tempo de efeito da EPO sobre a medula óssea até a liberação de reticulócitos (REBAR E FELDMAN, 2003). Sendo o efeito da EPO inversamente correlacionada com o numero de eritrócitos/hematócrito. A interpretação do IPR pelos comitês de padronização em hematologia geralmente sugere resultados maiores que 2,0, sugestivo de anemia regenerativa (REBAR E FELDMAN, 2003).

Tabela 01: Volume globular em função do tempo de maturação dos reticulócitos no sangue periférico.

Hematócrito (%)	Tempo (dias)
40 – 45	1,0
35 – 39	1,5
25 – 34	2,0
15 – 24	2,5
< 15	3,0

Fonte: ( REBAR E FELDMAN, 2003).

$$\text{CRC} = \frac{\% \text{ de Reticulócitos} \times \% \text{ de VG}}{45\%}$$

$$\text{RPI} = \frac{\text{CRC}}{\text{Tempo de maturação de reticulócitos no sangue periférico}}$$

Figura 01: Fórmula para cálculo de CRC e IPR.

Fonte: (D`ÁVILA, 2011).

## 2.7. Anemia

A palavra anemia tem derivação grega *an* que significa privação, ausência e *haima* sangue, significando ausência ou falta de sangue (FIGHERA, 2001; LOPES et al, 2006). É um processo caracterizado pela diminuição do número de eritrócitos (He), concentração de hemoglobina (Hb) e/ou hematócrito (Ht) abaixo dos valores de normalidade para indivíduos saudáveis da mesma espécie, raça, sexo, idade (THRALL, 2007; COUTO, 2010).

Motta (2009) define anemia como sendo um estado no qual o animal apresenta um valor reduzido de eritrócitos e/ou concentração de hemoglobina na circulação. Sendo essa diminuição acompanhada ou não do decréscimo do hematócrito.

### 2.7.1. Sinais Clínicos

Na anemia três fenômenos ocorrem simultaneamente. Inicialmente, há uma diminuição do volume de sangue circulante (queda da volemia) que, por sua vez, causa uma diminuição do aporte de oxigênio aos tecidos (hipóxia tecidual) colocando em funcionamento mecanismos compensatórios do organismo. Dentre eles podemos destacar liberação aumentada de norepinefrina, renina, angiotensina e aldosterona II os quais conduzem um aumento da resposta do sistema nervoso simpático e a contratilidade cardíaca (GARCIA-NAVARRO, 2005).

Clinicamente, associado à queda de volemia observa-se mucosas e conjuntivas pálidas e, no exame *post mortem*, descoloração (palidez) dos órgãos e tecidos. Quanto a diminuição do aporte sanguíneo, esta se torna evidente quando o animal tenta ou é induzido a realizar um exercício físico que demande esforço. A falta de oxigênio muscular torna este exercício dificultado, penoso, com aparecimento de mucosas cianóticas, mas que pode aparecer também na pele, sobretudo naqueles animais de pele branca e com pouco pelo. Além disso, o animal se cansa com mais facilidade passando a respirar com dificuldade, denotando sinais como a dispneia ou taquipnéia. O paciente pode vir apresentar taquicardia e sopro cardíaco. As alterações na frequência respiratória (FR) e

frequência cardíaca (FC) também são consequências da ativação dos mecanismos compensatórios. Em casos relacionados a doenças auto imunes, como anemia hemolítica, podem ser encontradas icterícia, febre, hemoglobinemia e hemoglobinúria (LOPES, BIONDO E SANTOS 2007; COUTO, 2010). A Tabela 02 apresenta as manifestações clínicas em cães.

Tabela 02: Manifestações clínica da anemia nos cães

<b>Exame Físico</b>
Palidez, icterícia, petéquias, equimoses
Hepatomegalia, esplenomegalia
Taquicardia, sopro cardíaco, cardiomegalia, hipertrofia ventricular esquerda
Sangue oculto nas fezes
Hematúria

Fonte: (COUTO, 2010).

### 2.7.2. Diagnóstico

Na avaliação diagnóstica de um paciente com anemia é muito importante os achados da anamnese, exame físico e exames auxiliares. Com dados da anamnese podemos obter informações sobre a etiologia da anemia. Descrições sobre o ambiente de criação e calendário de vermifugação, por exemplo, podem esclarecer a possibilidade de exposição a ectoparasitas e endoparasitas, os quais podem causar hemorragias e doenças sistêmicas. O calendário de vacinação e a exposição a doenças infecciosas podem fornecer mais informações importantes. Assim como a observação dos sinais clínicos que devem ser notadas no exame físico, exames auxiliares, tais como o hemograma deve ser solicitado (ROGERS, 2004; BATISTA-FILHO, 2008). Os resultados auxiliam na identificação de sua origem (primária ou secundária) (REBAR E FELDMAN, 2003).

O objetivo final do diagnóstico é a classificação correta da anemia por etiologias (TVEDTEN, 2010).

### 2.7.2.1. Diagnóstico Laboratorial

Na investigação laboratorial, o exame de maior importância e o primeiro a ser solicitado é o hemograma. Este, sempre que possível, deve vir acompanhado da contagem de reticulócitos, para que se possa classificar a anemia e ter uma noção sobre a gravidade da doença (GROTTO, 2009).

O eritrograma tem a finalidade de avaliar quantitativamente e qualitativamente os componentes celulares do sangue (REBAR E FELDMAN, 2003). Devem ser avaliados o número de eritrócitos (He), hematócrito (Ht), taxa de hemoglobina (Hb) e os índices hematimétricos (VCM, CHCM). O leucograma e o exame microscópico do esfregaço do sangue corado, também podem ser avaliados a fim de ajudar no diagnóstico da doença (SMITH, 1991; MILLER E GONÇALVES, 1995).

O mais simples e rápido dos três parâmetros para avaliar a anemia é o Ht que, está sempre abaixo da faixa de referência. A taxa de hemoglobina circulante acompanha o valor do Ht, permanecendo baixa na anemia. Quanto à contagem de He, estas podem estar diminuídas ou não, encontram-se diminuídas no caso das anemias não regenerativas ou aplásicas, que ocorre por diminuição de produção de eritrócitos pela medula óssea, mas pode permanecer no limite normal inferior como no caso de anemias regenerativas, que ocorrem por perdas aumentadas de eritrócitos, mas com quantidade de Hb abaixo do normal (GARCIA-NAVARRO, 2005).

Tvedten (2010) utiliza o Ht como parâmetro para caracterizar a gravidade da anemia (Tabela 03), mas esclarece que a Hb é utilizada com maior frequência na Europa e na Medicina Humana.

Ainda se discute muito a respeito da importância da utilização do Ht para diagnosticar laboratorialmente a anemia. Figheira (2001) e Jain (1993) caracterizam a anemia pela diminuição de eritrócitos e/ou hemoglobina de um indivíduo, podendo esta diminuição vir ou não acompanhada de um decréscimo do hematócrito.

Em um estudo retrospectivo de 5.278 cães na Nigéria verificou que cerca de 40% (2.139) apresentavam anemia com hematócrito variando de 7 a 36%

(USEH et al., 2003). Outro estudo, mais recente, realizado nos Estados Unidos constatou que 9,3% (18.967) dos 203.939 cães apresentavam anemia de uma variação do Ht (DeNICOLA et al. 2006).

Tabela 03: Classificação da gravidade da anemia em cães.

ANEMIA	HEMATÓCRITO OU VOLUME GLOBULAR (%)
Suave	26-37
Moderada	13-25
Intensa	<13

Fonte: (TVEDTEN, 2010) modificado.

#### 2.7.2.1.1. Hematimetria

A contagem de hemácias (milhões/ $\mu$ l) ou hematimetria é obtida pela contagem das partículas de hemácias em amostra de sangue diluído em solução isotônica (THRALL, 2007)

A avaliação eritrocitária pode identificar processos anêmicos, policitêmicos, alterações de forma e tamanho (REBAR; FELDMAN, 2003). Entretanto, segundo Thrall (2007) o valor das Hm não é útil para a interpretação clínica, pois pode estar diminuída ou no limite inferior em um animal com anemia regenerativa.

#### 2.7.2.1.2. Volume Globular

O volume globular (VG) ou hematócrito (HT) consiste no volume relativo das hemácias dentro do sangue, expresso em percentagem. É calculado a partir de uma coluna de sangue após a centrifugação e compactação das células vermelhas por um aparelho ou cartão de leitura para microhematócrito. Permite avaliar se o animal encontra-se anêmico, desidratado, a concentração de

proteína, hemoglobina e fazer uma estimativa do número de leucócitos (GROTTO, 2009).

O VG deve ser interpretado mediante um conhecimento prévio do estado de hidratação e estresse do animal (JAIN, 1993; GARCIA-NAVARRO, 2005). Pois, assim como na anemia, em animais desidratados o VG poderá estar aumentado (THRALL, 2007; TVEDTEN, 2010).

Garcia-Navarro (2005) recomenda que o Ht seja sempre avaliado junto a Hb, segundo o mesmo, taxa de hemoglobina circulante acompanha o valor do Ht, permanecendo baixa na anemia.

#### 2.7.2.1.3. Concentração de Hemoglobina

A concentração da hemoglobina é importante, pois tem o papel de transportar oxigênio. Consiste no teste laboratorial mais útil na triagem de anemia, refletindo diretamente no *status* do ferro no organismo, uma vez que este é de fundamental importância para a síntese de hemoglobina (ANDREWS, REAGAN, DeNICOLA 1994; THRALL, 2007). Entretanto, segundo Camillo et al. (2008), não deve ser utilizada como único marcador bioquímico para detectar a deficiência de ferro.

#### 2.7.2.1.4. Índices Hematimétricos

Os principais índices hematimétricos são o volume corpuscular médio (VCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (CARVALHO, 1999). Desde meados de 1930 e a sua introdução por Maxwell Myer Wintrobe, eles têm formado a base de classificação para a maioria dos tipos de anemia, associado à análise das alterações morfológicas das hemácias (GROTTO, 2009).

O VCM pode ser determinado diretamente por meio de contadores celulares automáticos ou por uma fórmula na qual se leva em consideração o Ht e a quantidade de Hm. Seu valor reflete o tamanho das hemácias e pode ser classificado como macrocítica, microcítica ou normocítica (sugerindo um aumento,

diminuição ou tamanho celular inalterado, respectivamente) (BIRCHARD E SHERDING, 2003).

O CHCM é calculado a partir de hemoglobina e do VG, expresso em g/dL (THRALL, 2007). É um parâmetro que estima a concentração média de hemoglobina (RAVEL, 1995; VILLIERS E BLACKWOOD, 2010) ajudando a classificar os tipos de anemia em normocrômica (concentração de hemoglobina normal) ou hipocrômica (baixa concentração de hemoglobina). A Figura 02 mostra as fórmulas para o cálculo de VCM e CHCM.

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hematócrito (\%)} \times 10}{\text{Eritrócitos (milhões/\mu l)}}$$
$$\text{CHGM} = \frac{\text{Hemoglobina (g/dL)} \times 100}{\text{Hematócrito (\%)}}$$

Figura 02: Fórmulas para a obtenção do volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Fonte: (THRALL, 2007).

#### 2.7.2.1.5. Exame Microscópico do Esfregaço Corado

A coloração do esfregaço sanguíneo é fundamental para avaliar importantes alterações que envolvem as células, além de permitir fazer a contagem diferencial de leucócitos (THRALL, 2007).

Os achados morfológicos do esfregaço é um procedimento essencial na classificação de anemia fornecendo informações adicionais sobre o conteúdo de hemoglobina, a forma e o tamanho das hemácias. É possível ainda evidenciar a presença de inclusões eritrocitárias e hemoparasitas (COLES, 1993; TVEDTEN, 2010).

### 2.7.3. Classificação da Anemia

Três parâmetros gerais são utilizados na classificação da anemia. A classificação baseada no tamanho das hemácias, teor de hemoglobina e resposta da medula óssea. São os mais úteis clinicamente, pois permitem ao veterinário um raciocínio clínico importante para o diagnóstico diferencial (TRHALL et al., 2007).

#### 2.7.3.1. Tamanho das Hemácias e Teor de Hemoglobina

A classificação morfológica leva em consideração o VCM e CHCM. Podendo ser microcítica, normocítica ou macrocítica quando as hemácias apresentam o tamanho pequeno, normal ou grande, respectivamente e; hipocrômica e normocrômica quando contem teor de hemoglobina diminuído e normal, respectivamente. Não existe anemia hiperocrômica, mas um possível aumento de hemoglobina pode ser notado devido à hemólise intravascular, lipemia ou presença de Corpúsculo de Heinz e quando o tamanho das hemácias for menor que o limiar de detecção do aparelho contador de células (THRALL, 2007)

#### 2.7.3.2. Resposta da Medula Óssea

Com base na quantidade de hemácias imaturas presentes na corrente sanguínea a anemia pode ser classificada como regenerativa ou arregenerativa (THRALL, 2007).

O melhor método para interpretação da resposta do reticulócito é a contagem absoluta (reticulócitos% x eritrócitos). A contagem corrigida de reticulócitos e índice de produção de reticulócitos não estão bem estabelecidos na veterinária. Podem ser utilizados quando a contagem de reticulócitos total não está disponível para calcular a contagem de reticulócitos absoluta (TVEDTEN, 2010).

Segundo os mesmos autores a quantidade de reticulócito é melhor interpretada no momento de um pico de produção esperado que ocorre entre o quarto e oitavo dia após o início da anemia. Logo, se interpretada no início ou numa fase tardia esta resposta pode ser enganadora. Na Figura 03 encontra-se um exemplo da produção de reticulócitos em um cão Beagle, saudável a qual teve 200 a 250 mL de sangue retirado diariamente, durante três dias consecutivos. Para substituir o volume de sangue perdido uma mesma quantidade de solução salina e soro foram infundidos intravenoso. O primeiro dia representou o valor encontrado do reticulócito antes do sangramento. Nota-se que o mesmo atingiu o pico máximo (24%) no décimo segundo dia, no oitavo dia após o último sangramento e ocorreu um declínio (6-7%) no décimo sexto e décimo oitavo dia.

Logo, para determinar se está ocorrendo uma resposta medular em um cão anêmico, é necessário junto a contagem de reticulócitos observar a morfologia dos eritrócitos. (TVEDTEN, 2010). Por exemplo, um eritrócito microcítico e hipocrômico é mais reflexivo da força da resposta regenerativa dependendo da fase da anemia que for avaliado (GARCIA-NAVARRO, 2005).

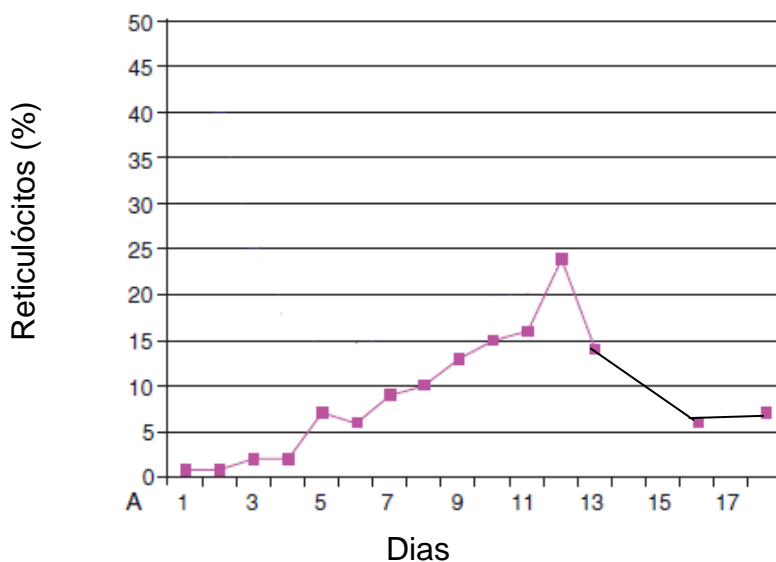


Figura 03: Alteração hematológica associada à anemia canina por perda de sangue.

Fonte: (TVEDTEN, 2010).

#### 2.7.3.2.1. Anemia Regenerativa

A anemia é determinada de regenerativa se existem amplas evidências de que a medula óssea está respondendo apropriadamente a redução dos glóbulos vermelhos. Um aumento de células jovens (reticulócitos) na circulação é um bom indicador de regeneração medular (ROGERS, 2004). Caracterizada por uma resposta normal da medula em decorrência da maior síntese de EPO, induzida pela hipóxia (THRALL, 2007).

A anemia regenerativa é secundária a hemorragia ou a hemólise (THRALL, 2007). Morfologicamente são chamadas de anemia microcíticas hipocromicas, ou seja, os eritrócitos circulantes estão menores que o normal e com uma quantidade de hemoglobina menor que os valores de referência (ROGERS, 2004).

##### 2.7.3.2.1.1. Anemia Regenerativa Hemorrágica

Compreendem as hemorragias causadas por perda de sangue aguda ou crônica. As hemorragias tem uma fase inicial aguda na qual ocorre perda de proteínas plasmáticas e eritrócitos. É normocítica e normocrômica, e não regenerativa; com exceção da hemorragia induzida por hemangiossarcoma, um dos tumores mais comuns em cães de meia idade ou mais velhos, principalmente das raças Pastor Alemão e Golden Retriever. O Ht também permanece dentro do valor de referência já que a perda de eritrócitos é simultânea e proporcional a do plasma (GARCIA-NAVARRO, 2005; TVEDTEN, 2010) durante 48 a 96 horas (COUTO, 2010).

No sentido de compensar a perda plasmática, após 96 horas, ocorre a passagem do líquido intersticial para o interior do espaço vascular, o Ht e a proteína plasmática começam a diminuir. A Figura 4 representa um exemplo de como se comporta o Ht em um cão Beagle, saudável o qual teve 200 a 250 mL de sangue retirado diariamente, durante três dias consecutivos. Para substituir o volume de sangue perdido uma mesma quantidade de solução salina e soro foram infundidos intravenosa. O primeiro dia representou o valor encontrado do Ht antes do sangramento, o mesmo atingiu seus valores mais baixos no quinto a

sexto dia após a hemorragia que então começou a apresentar melhora, entretanto, ainda no dia décimo segundo (quatorze dias após o sangramento) continuava baixo (33%) (TVEDTEN, 2010).

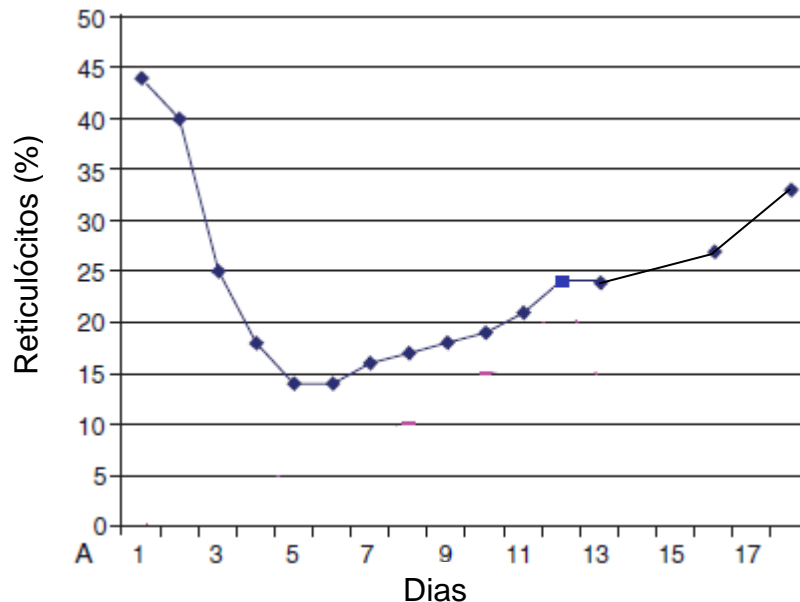


Figura 04: Alteração hematológica associada à anemia canina por perda de sangue.

Fonte: (TVEDTEN, 2010).

Com a hemorragia ocorre a perda de ferro e com a falta deste para a produção de hemoglobina os eritrócitos vão ficando menores e mais pálidos, assumindo a anemia uma forma microcítica e hipocrômica. Entretanto, existem casos em que a anemia não apresenta uma fase aguda inicial; ela se instala de forma incipiente, como por exemplo, parasitismo por parasitas hematófagos e sangramento de mucosas provocadas por ulcerações ou coagulação deficiente. Estas já são descobertas na fase de regeneração (THRALL, 2007; COUTO, 2010).

As causas de perda sanguínea incluem traumatismo, cirurgia, úlceras gástricas, anemias por vermes hematófagos, por parasitas externos (carrapatos, pulgas, piolhos e moscas), neoplasias do sistema gastrintestinal e urinário, ruptura esplênica, anormalidades de coagulação (McDOWELL, 1999; GARCIA-NAVARRO, 2003), queimaduras, infecções, transtornos hemostáticos,

coagulopatia congênita ou adquirida (toxicidade por varfarina, doença hepática) e doença de Von Willebrand (TEVEDTEN, 2010). As anemias ferroprivas causadas por falta de ferro alimentar são muito raras em animais, já que esse mineral é muito difundido na natureza (McDOWELL, 1999).

#### 2.7.3.2.1.2. Anemia Regenerativa Hemolítica

A hemólise é um processo normal de destruição dos eritrócitos velhos pelas células do Sistema Monocítico Fagocitário (SMF). Quando ocorre um aumento na taxa de hemólise atingindo inclusive os eritrócitos normais, o organismo desenvolve a anemia hemolítica (GARCIA-NAVARRO, 2003).

Com base na patogênese, podem ser classificadas em extra ou intravascular. E com base na idade do animal, no momento em que se desenvolvem, as anemias podem ser classificadas como congênita ou adquirida (Tabela 04) (THRALL, 2007; COUTO, 2010). Grande parte das anemias hemolíticas é provocada por uma hemólise extra-vascular adquirida (ROGERS, 2004).

Na hemólise extravascular as hemácias apresentam anormalidades de superfície causadas por parasitas ou alterações de membranas de origem imunológica e são destruídas pelas células fagocíticas mononucleares, sobretudo no baço, fígado e medula óssea. Uma vez reconhecidas, o SMF fagocita rapidamente as hemácias anormais, resultando na diminuição do número de glóbulos vermelhos circulantes e na geração de células com alterações morfológicas específicas, conhecidos como esferócitos (hemácias que perdem a palidez central devido uma cicatrização decorrente da ação do SMF que “retiraram” uma parte do seu citoplasma e da membrana) (COUTO, 2010). O aumento na destruição dos eritrócitos resulta num aumento da taxa de bilirrubina circulante. Seu aumento na circulação produz uma pigmentação amarelada da pele e das mucosas, caracterizando um quadro de icterícia (THRALL, 2007). A hemólise imunomediada é a causa mais comum de anemia hemolítica extravascular em cães (COUTO, 2010).

A hemólise intravascular pode ocorrer como consequência de lise direta das hemácias causada por fármacos ou toxinas (pomadas contendo óxido de

zinco), agentes infecciosos (infecção por *Babesia canis*), aumento do átrio de hemácias (microangiopatias, CID) ou distúrbios metabólicos (hipofosfatemia em cães com diabetes melito tratados com insulina) (THRALL, 2007 ).

Com exceção da CID em cães com hemangiossarcoma, toxicidade por zinco e hipofosfatemia a hemólise intravascular é considerada menos comum em cães e gatos (BIRCHARD E SHERDING, 2003; COUTO, 2010).

Tabela 04: Causas de anemia hemolítica em cães.

<b>Distúrbio</b>	<b>Causas</b>
<b>Congênito</b>	Deficiência de Piruvato cinase, Deficiência de Fosfofrutoquinase, Estomatocitose, Anemia Hemolítica não esferocítica
<b>Adquirida</b>	AHI, Isoeritrolise neonatal, Anemia hemolítica microangiopática
<b>Infecciosas</b>	Micoplasmose, Babesiose, Leptospirose, Erliquiose
<b>Lesão química ou tóxica das hemácias</b>	Anemia com corpúsculo de Heinz, Intoxicação com veneno de cobra, Intoxicação com zinco
<b>Oxidantes</b>	Fenotiazinas ,Vitamina K, Azul de metileno
<b>Fármacos que podem causar hemólise</b>	Sulfas, Anticonvulsivantes, Penicilinas e Cefalosporinas
<b>Imunomediada</b>	Zinco
<b>Fragmentação mecânica de hemácias</b>	Antiarrítmicos, CID, Dirofilariose
<b>Hipofosfatemia</b>	

Fonte: (COUTO, 2010).

Na avaliação da anemia hemolítica é de fundamental importância o exame minucioso do esfregaço sanguíneo. Existem algumas anormalidades morfológicas altamente sugestivas ou patognomônicas detectadas por esse método (Tabela 05). Outros exames podem ser realizados como teste de autoaglutinação, teste

de Coombs, reação em cadeia da polimerase (PCR), testes sorológicos a fim de se identificar o agente etiológico (COUTO, 2010). Os esferócitos são características da anemia hemolítica imunomediada (AHI), embora possam ser observados ocasionalmente em doenças como Babesia ou intoxicação por zinco. (BIRCHARD E SHERDING, 2003; COUTO, 2010).

Normalmente é refletida por uma reticulocitose que varia de moderada a intensa e eritrócitos macrocíticos e normocrômicos a hipocrômicos (MEYER et al., 1995).

Tabela 05: Interpretação das anormalidades morfológicas dos eritrócitos em cães.

<b>Anormalidade morfológica</b>	<b>Distúrbios comumente associados</b>
<b>Macrocitose</b>	Regeneração, características relacionadas a raça (Poodles), doença medular (diseritropoese)
<b>Microcitose</b>	Deficiência de Fe, características associadas a raça (Akita, Sharpei, Shiba-inu), desvio portossistêmico, policitemia (eritrocitose)
<b>Hipocromasia</b>	Deficiência de Fe
<b>Policromasia</b>	Regeneração
<b>Poiquilocitose</b>	Regeneração, deficiência de Fe, hipoesplenismo
<b>Esquistocitose (fragmentos)</b>	Microangiopatia, hemangiossarcoma, CID, hipoesplenismo
<b>Esferocitose</b>	AHI, neoplasia fagocítica mononuclear, toxicidade por Zn
<b>Acantocitose</b>	Hemangiossarcoma, hepatopatia, hipoesplenismo
<b>Equinocitose</b>	Artefato, doença renal, anemia por deficiência de piruvato cinase
<b>Eliptocitose</b>	Eliptocitose congênita
<b>Corpúsculos de Heinz</b>	Insulto oxidativo dos eritrócitos
<b>Corpúsculo de Howell Jolly</b>	Regeneração, hipoesplenismo
<b>Autoaglutinação</b>	AHI
<b>Eritroblastose</b>	Característica relacionada a espécie (Schnauzer, Daschund), hematopoese extramedular, regeneração, intoxicação por Pb, hemangiossarcoma
<b>Pancitomenia</b>	Distúrbio da medula óssea, hiperesplenismo

Fonte: (COUTO, 2010) modificado.

#### 2.7.3.2.1.3. Anemia Ferropriva

A anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoiese e, conseqüentemente, a concentração normal de hemoglobina no sangue (MIRANDA et al., 2003).

A deficiência de ferro se instala por mecanismos diversos (CARVALHO, 1999). Entretanto, pode ocorrer em animais lactantes, devido ao fato do leite ser um dos poucos alimentos pobres em ferro. Mas os filhotes procuram compensar a falta deste ingerindo terra, o que não ocorre em animais criados em pisos artificiais (BIRCHARD E SHERDING, 2003; THRALL, 2007). Já, nos adultos, a causa mais comum de anemia ferropriva é a perda crônica de sangue, mais frequentemente, pelo trato gastrointestinal associada à má-absorção por gastrite, úlceras ou parasitoses (CARVALHO, 1999), e nas ectoparasitoses (SMITH, 1991).

Outras causas de microcitose incluem *shunt* portossistêmico, que corresponde à conexão vascular entre a circulação portal e a sistêmica, com desvio do sangue portal. Nesses animais, a causa da microcitose não é bem compreendida, mas está relacionada a anormalidade do metabolismo do ferro; alguns desses pacientes podem apresentar verdadeira anemia por deficiência de ferro, geralmente provocada por hemorragia gastrointestinal secundárias as alterações de pressão no fígado. Quando presente, a anemia, geralmente é discreta; embora o teor sérico do ferro possa estar diminuído em geral a reserva de ferro encontra-se normal ou discretamente aumentado. Isso acontece em cerca de dois terços dos cães com desvio portossistêmico (THRALL, 2007).

#### 2.7.3.2.2. Anemia Arregenerativa

A ausência de hemácias imaturas circulantes é característica de uma anemia arregenerativa e o achado deve ser considerado como evidência de disfunção da medula óssea (THRALL, 2007).

As anemias arregenerativas podem ser causadas por distúrbios medulares ou extramedulares, como por exemplo, doença inflamatória crônica, hipoproliferação eritróide e doença renal crônica (COUTO, 2010). Morfologicamente são normocíticas e normocrômicas, e sem a presença de reticulócitos (GARCIA-NAVARRO, 2003; COUTO, 2010).

Quanto à etiologia, são causadas por um amplo espectro de processos sendo classificadas como de origem primária ou secundária (WEISS et al., 1999).

Cinco formas de anemia arregenerativa são tipicamente reconhecidas em cães e gatos (Tabela 06). Embora a maioria seja crônica, existem situações distintas na qual a medula óssea não teve tempo suficiente para desenvolver uma resposta regenerativa, como o é o caso da hemorragia aguda (primeiras 48 horas) e hemólise aguda, situações comumente encontradas nas clínicas (COUTO, 2010).

Tabela 06: Classificação e causas de anemia arregenerativa em cães.

---

**Anemia da doença crônica**

**Distúrbios medulares**

Aplasia – hipoplasia medular

Mielotísica

Síndromes mielodisplásicas

Mielofibrose

Osteoesclerose/osteopetrose

**Anemia da doença renal**

**Hemorragia aguda ou hemólise (primeiras 48-96 horas)**

**Anemia dos distúrbios endócrinos**

Hipoadrenocorticismo

Hipotireoidismo

---

Fonte: (COUTO, 2010) modificado.

#### 2.7.3.2.2.1. Anemia Arregenerativa Primária

Dentre as anemias não regenerativas primária pode-se citar os distúrbios medulares como, por exemplo, aplasia ou hipoplasia medular, síndromes mielodisplásicas, mielofibrose, mielotísica e osteoclerose (BIRCHARD E SHERDING, 2003; COUTO, 2010).

Nos distúrbios neoplásicos, hipoplásicos ou displásicos na medula óssea ocorre o deslocamento dos precursores eritróides normais pelas células neoplásicas ou inflamatórias (mielotísica), o bloqueio da maturação dos precursores (displasia) ou refração ou ausência dos mesmos (hipoplasia ou aplasia, respectivamente). Em geral os sinais clínicos são aqueles de anemia podendo ou não apresentar sinais subjacentes. Entretanto, o diagnóstico definitivo é geralmente estabelecido baseando-se no aspecto citológico e histopatológico medular e nos resultados dos testes de PCR e/ou sorológicos para agentes infecciosos (*Ehrlichia canis*, por exemplo) (COUTO, 2010).

Rara em cães e sem predileção por raça, sexo ou idade (FELDMAN et al., 2000), a aplasia ou hipoplasia medular caracteriza-se por uma pancitopenia em sangue periférico e uma hipoplasia dos três tipos celulares (eritróide, mielóide e megacariocítica) na medula óssea (FELDMAN, et al., 2000; WEISS, 2003).

Dentre as causas de aplasia medular, incluem as de origens infecciosas, induzidas por drogas, associadas a toxinas e radiação. Existem alguns casos nos quais a causa não é bem estabelecida, assim, a aplasia é definida como idiopática por exclusão (WEISS, 2003; BRAZZELL E WEISS, 2006). Em um estudo retrospectivo realizado por Weiss et al (2003), com 51 cães com pancitopenia constatou que 22 foram provocados pelo uso de drogas quimioterápicas, sete por neoplasias hematopoiéticas, cinco por agentes infecciosos e os demais por causas diversas.

#### 2.7.3.2.2.2. Anemia Arregenerativa Secundária

A origem da anemia encontra-se num órgão ou sistema fora da medula óssea, mas seus efeitos causam uma diminuição da eritropoese. São causadas por agentes infecciosos, deficiências nutricionais, inflamação crônica,

endocrinopatias, doenças induzidas por drogas ou toxinas e irradiação. Na Tabela 07 encontra-se os distúrbios da medula óssea (GARCIA-NAVARRO, 2003; BIRCHARD E SHERDING, 2003).

Tabela 07: Distúrbios da medula óssea em cães.

---

**Aplasia Hipoplasia Medular**

Distúrbios imunomediados

Estrógeno

Fenilbutazona

Outros fármacos

Idiopático

**Mielotísica**

Leucemia aguda

Leucemia crônica

Mieloma múltiplo

Linfoma

Mastocitose sistêmica

Histiocitose maligna

Carcinoma metastático

Histoplasmose

**Síndromes mielodisplásicas**

Síndrome preleucêmica

Idiopática

**Mielofibrose**

Anemia da deficiência de piruvato cinase

Idiopática

---

Fonte: (COUTO, 2010) modificado.

Dentre os agentes infecciosos nos cães pode-se citar a Leishmaniose e a Erliquiose. Esta é uma doença riquetsial causada por *Erlchia* spp. e transmitida por carrapatos. Como anormalidades hematológicas mais frequentes observam-

se uma trombocitopenia e anemia leve a moderada. No estágio crônico da doença a celularidade da medula óssea diminui severamente com o tecido adiposo substituindo os elementos hepatopoiéticos; a leucopenia e panleucopenia podem ser observadas. (BIRCHARD E SHERDING, 2003; WIESS, 2009).

A infecção por parvovírus pode causar hipoplasia eritróide, assim como hipoplasia mielóide, mas a trombocitopenia é rara ou ausente. O Parvovírus pode causar anemia aplásica, devido a lesões nas células precursoras da medula, ocorrida secundariamente através da endotoxemia ou septicemia provocada pelo vírus. Há presença de um grande número de macrófagos e de eritrofagocitose, assim como há um grande número de plasmócitos e linfócitos reativos, caracterizando assim uma mielonecrose (BOOSSINGER et al, 1982).

A anemia secundária a inflamações e infecções crônicas constitui uma causa frequente de anemia não regenerativa (BIRCHARD E SHERDING, 2003; THRALL, 2007). O mecanismo pode envolver diversos fenômenos como diminuição da vida útil dos eritrócitos, queda da capacidade de regeneração medular, diminuição da capacidade de transporte de ferro com consequente queda do fluxo desse metal em direção à medula, defeito no mecanismo da eritropoetina e sequestro de ferro pelo SMF (GARCIA-NAVARRO, 2003).

Outras causas são as nefropatias e hepatopatias. Os rins são fundamentais para a manutenção da homeostase do organismo. Assim, a queda progressiva da taxa de filtração glomerular observada na doença renal crônica (DRC) e consequente perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas leva ao comprometimento de vários órgãos (CARMO et al., 2002; HSU, CHERTOW, 2002). A anemia da doença renal crônica (ADRC) é normocítica e normocrômica e atribuída a um déficit relativo de eritropoietina (CORESH et al., 2001). Outros mecanismos envolvidos incluem redução da sobrevivência eritrocitária e perda sanguínea. Já nas hepatopatias a anemia é arregenerativa normocítica. Os mecanismos incluem inflamação intercorrente com sequestro de ferro, redução da eritropoese e redução da sobrevivência eritrocitária (ECKARDT, 2000).

O fígado modula indiretamente a hematopoiese por participar da destruição de eritrócitos e pode contribuir com até 15% do total da eritropoetina circulante (BORGES-OSÓRIO, ROBINSON, 2001).

As alterações hematológicas associadas à doença hepática incluem a ocorrência de anemia regenerativa leve a moderada, devido à perda sanguínea secundária à ulceração gastrointestinal e/ou coagulopatia, ou mais comumente uma anemia arregenerativa (normocítica normocrômica) associada à anemia da doença crônica (BIRCHARD E SHERDING, 1998), morfologia anormal dos eritrócitos, redução numérica ou funcional das plaquetas e detecção de plasma icterico ou lipêmico (CENTER, 1992).

Nas anemias arregenerativas relacionada a endocrinopatias, destaca-se o hipotireoidismo, heperestrogenismo e hipoadrenocorticismo. O mecanismo patogênético incluem redução da demanda de oxigênio tecidual e diminuição da eritropoese no nível das células tronco e em nível de transcrição do DNA, no hipotireoidismo e heperestrogenismo, respectivamente (BIRCHARD E SHERDING, 2003).

Medicamentos antineoplásicos e imunossupressores são os principais causadores de lesão de célula tronco reversível em cães. Como são drogas utilizadas em um curto espaço de tempo, normalmente causam somente uma neutropenia e trombocitopenia do que um anemia arregenerativa significativa. Dentre ele podemos citar Albendazol, Febendazol, Griseofulvina, Carprofeno, Fenibutazona, Fenobarbita, Vincristina, Cloranfenicol, Estrógenos, etc (BIRCHARD E SHERDING, 2003).

A mais frequente ocorrência de aplasia induzida por toxinas é a que ocorre devido ao estrógeno, principalmente o endógeno, causado pelos tumores testiculares. Os três tumores testiculares que ocorrem com mais frequência em cães são o tumor de células de Sertoli (Sertolioma), seminomas e tumores de células intersticiais (MORGAN 1982, SUESS et al., 1992, citados por SANPERA et al., 2002).

Já nas mielotísicas destacam-se as neoplasias de medula óssea como por exemplo, a leucemia, linfomas, mieloma múltiplo e histiocitose maligna. A mielonecrose é uma causa não muito comum de anemia arregenerativa. Associa-se com septicemia, e/ou endotoxemia; neoplasia; toxicidade por drogas; estrógenos; agentes infecciosos; anemia imunomediada e lúpus eritematoso sistêmico (WEISS, 2002). Seu mecanismo provavelmente envolve uma oclusão da microcirculação ou uma lesão direta no endotélio. A mielofibrose é definida como

a proliferação de fibroblastos, colágeno ou fibras de reticulina na medula óssea. Ocorre geralmente, como resultado de danos medulares produzidos por inflamação, necrose, neoplasias ou agentes tóxicos, podendo ser observada nos estágios terminais de uma deficiência de piruvato cinase. Ocorre mais frequentemente secundária a uma lesão na medula óssea, como por exemplo, AHI; neoplasia e tratamentos medicamentosos (fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona, e colchicina) (BIRCHARD E SHERDING, 2003; WEISS, 2002).

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar a incidência, classificar e determinar quais as principais causas de anemia na população canina atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa (HOV- UFV).

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Identificar a frequência de animais com anemia no hemograma
- Tipos de anemia (classificação)
- Intensidade da anemia (leve, moderada, intensa)
- Causas de anemia

### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo foi prospectivo, envolvendo hemogramas de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa(HOV-UFV) que apresentaram anemia. Foi conduzido no Laboratório de Análises Clínicas da UFV durante o período de 12 de março de 2012 a 12 de dezembro de 2012.

#### **4.1. Procedimento em Laboratório**

A partir de uma amostra mínima de 3 mL de sangue em um tubo de coleta contendo etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA), foi feito inicialmente o eritrograma. As amostras foram processadas em um contador hematológico automático para a obtenção eritrócitos (Hm), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e índices hematimétricos (VGM e CHGM). Aquelas que apresentaram Hb abaixo de 12 g/dL foram submetidas a contagem de reticulócitos.

Os esfregaços para a avaliação morfológica dos eritrócitos foram confeccionados através da extensão do sangue total em superfície de lâmina com ajuda de uma extensora.

A técnica para contagem de reticulócitos foi realizada de acordo com Olver (2010) modificada. Foi usado corante azul de cresil brilhante (produto comercial pronto para uso) utilizando proporções iguais do mesmo para amostra. Alíquotas de 0,200 µL da solução corante foram misturadas a 0,200 µL de sangue e incubando em banho Maria a 37°C por 15min. Em seguida realizados esfregaços (cerca de 2 por amostra), e feita a contra coloração com corante Panótico para melhor identificação das células. O método Panótico, consiste na utilização de álcool metílico (fixador), corantes azul de metileno (para estruturas basofílicas) e eosina (para estruturas eosinofílicas).

Os critérios morfológicos para o reconhecimento dos reticulócitos foram seguidos de acordo com os princípios preconizados por Tvedten e Moritz (2010) padronizada pelo *College of American Pathologists* (CAP) que define como “qualquer célula vermelha sem núcleo que após fixada por corante supra-vital, contenha um mínimo de duas partículas de material corado, correspondendo à precipitação de ácidos nucleicos”.

As extensões em lâmina foram analisadas em microscópio óptico<sup>6</sup> com a objetiva de imersão (1000x). Foram contadas 1.000 células e destas o total de reticulócitos. Em seguida feita a correção da contagem absoluta de reticulócitos de acordo com D`Ávila (2011).

## **4.2. Variáveis Analisadas**

### *4.2.1. Presença ou não da Anemia*

Nos hemogramas em que o VG e/ou Hb estiver abaixo de 37% e/ou 12 g/dl, respectivamente, foi constatado com anemia. Baseado em Tvedten (2010).

#### 4.2.2. *Classificação da Anemia*

Foi classificada quanto a resposta medular, tamanho e teor de hemoglobina e quanto a gravidade da anemia.

Quanto à resposta medular; foi classificada em não regenerativa com baixo grau de regeneração, não regenerativa com grau mínimo de regeneração, regenerativa com liberação discreta a moderada e com regeneração máxima (0 a 10.000, 10.00 a 60.000, 60.000 a 200.000 e acima 200.000, respectivamente) conforme a contagem absoluta e a corrigida (CRC) de reticulócitos (THRALL, 2007).

Quanto ao tamanho das hemácias (VCM) e teor de hemoglobina (CHGM) a anemia foi classificada de acordo com Feldman et al. (2000); em microcítica, normocítica ou macrocítica quando o VCM estiver menor que 60 fL, entre 60 e 77fL ou maior que 77 fL, respectivamente. Hipocromica ou normocromica, quando o CHGM estiver menor que 32 g/dL ou entre 32 e 36 g/dL, respectivamente.

Quanto à gravidade da anemia foram classificados conforme Tvedten (2010) modificada levando em consideração o hematócrito (Ht). Será considerada anemia de grau leve aquela cujo Ht estiver 19 a 37%, moderada 18 a 13% e intensa menor que 13%.

#### 4.2.3. *Causas da Anemia*

As causas da anemia foram pesquisadas pela análise clínica de cada caso, recorrendo-se a avaliação da Ficha Clínica de Animal e discussão com o Médico Veterinário responsável pelo caso clínico, assim como resultados de outros exames e evolução clínica.

Foram definidas faixas etárias filhotes (até 12 meses), adultos (1 a 7 anos) e idosos (animais com idade acima de 7 anos), adaptado de Silva et al., 2007; Inkelmann et al., 2007 e Fighera, 2007.

Os diagnósticos inscritos no trabalho foram coletados das fichas individuais de cada animal e classificados em sete categorias: agentes infecciosos, processos inflamatórios, neoplasias/oncologia, trauma/correção cirúrgica, dermatológicos, doenças concomitantes e outras doenças.

Dentre os agentes infecciosos, foram incluídos cinomose, sepse, dirofilariose, agentes gastrointestinal (giardíase, isosporíase, ancilostomíase), hemoparasitoses (erliquiose, babesiose, anaplasma, hepatozoon), parvovirose, e leishmaniose.

Dos processos inflamatórios, anemia hemolítica, bronquite, cistite, ferida por mordedura/lembredura, miíase, abscesso, colite, conjuntivite, pneumonia, polimiosite, metrite e piometra (aberta e fechada).

Dentre as neoplasias/oncologia, foram incluídos neoplasia mamária, osteossarcoma, neoplasia perineal, neoplasia abdominal, linfoma, leucemia, hemangiossarcoma, síndrome paraneoplásica e TVT.

No diagnóstico de traumas/correção cirúrgica, foram incluídas fraturas, traumas, luxação, displasia, discopatia, enucleação, corpo estranho, amputação, agenesia/atresia anal, cesariana, distocia, prolapso vaginal, hérnia perineal, estenose esofágica, intussuscepção e protusão da 3ª pálpebra.

As causas dermatológicas incluem alergopatias, demodicose, escabiose, piodermite otomastoidite e otite.

Dentro da classificação de demais causas, foram incluídos animais com outras doenças como renal/urinária (IRA, IRC, síndrome nefrótica e cálculo vesical), respiratória (contusão pulmonar), neurológica (neuropatia e epilepsia), endócrina (hipocalcemia, hipotireoidismo, hipoadrenocorticism e diabetes) e cardíaca (cardiopatias).

As demais doenças foram classificadas como doenças concomitantes e outros diagnósticos.

## **5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis quantitativas foram submetidas aos testes de Normalidade (Lilliefors) e Homocedasticidade (Cochran) e posteriormente a análise de variância. Caso apresentassem significância, foi realizado o teste de comparação de médias mais apropriado, evitando-se erros estatísticos tipo I e II. Quando não atendia as premissas de normalidade e homocedasticidade, mesmo após as transformações apropriadas, os dados foram submetidos ao teste não-paramétrico de Kruskal-Willis (SAEG, 1999).

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. Presença ou não de Anemia

Foram realizados durante o período de 10 meses, 969 hemogramas de cães, 359 (37,04%) identificados como anêmicos, pois apresentaram hemoglobina abaixo de 12 g/dL.

O teste realizado com animais separados de acordo com sexo mostrou que as variáveis são independentes ao nível de significância de 1%. Ou seja, não houve diferença ( $P < 0,05$ ) na incidência de anemia em função do sexo (Tabela 08).

Tabela 08: Distribuição observada nos cães separados em grupos por sexo, com relação a presença de anemia.

Sexo	Anemia		TOTAL
	Nº	%	
Macho	168 <sup>a</sup>	40,3	417
Fêmea	191 <sup>b</sup>	34,6	552
TOTAL	359	37,0	969

Não houve diferença ( $P < 0,05$ ) calculado pelo teste do quiquadrado.

Tanto para raças quanto idade, houve diferença ( $P < 0,01$ ) na incidência da anemia. A maior incidência de anemia nos animais SRD pode ser devido o fato da grande maioria dos animais no estudo não terem raças definidas e o fato dos cães de raça serem mais bem tratados. Tendo um controle sanitário (Vacinação e Vermifugação) mais assíduo, recendo água e rações de boa qualidade; o que lhes proporcionam uma melhor qualidade de vida. Embora, segundo Alonso (2012), não existem nenhum relato de que animais sem raça definida sejam mais propensos a desenvolver anemia.

Já a maior incidência em animais mais novos pode ser justificada pelo fato deles estarem mais vulneráveis e mais expostos a doenças infectocontagiosas por não possuírem um sistema de defesa eficiente e uma vez que estas doenças são de caráter mais sério em animais jovens. Concordando com Bentubo et al.,

(2007) e Fighera, (2007) observaram em seus respectivos estudos a elevada incidência de doenças causadas por agentes infecciosos no grupo dos filhotes (até 1 ano de idade), possivelmente devido à baixa imunidade e à ausência de estímulo vacinal, ou estímulo vacinal incompleto (Tabela 09 e 10).

Tabela 09: Distribuição observada nos cães separados em grupos por raça, com relação a presença de anemia.

Raça	Anemia		TOTAL
	Nº	%	
SRD	212 <sup>a</sup>	43,0	484
Raças	147 <sup>b</sup>	30,3	485
TOTAL	359	37,0	969

**Nota:** SRD- Sem raça definida. Houve diferença ( $P < 0,01$ ) calculado pelo teste do quiquadrado.

Tabela 10: Distribuição observada nos cães separados em grupos por idade, com relação a presença de anemia.

Idade	Anemia		TOTAL
	Nº	%	
Até 12 meses	156 <sup>a</sup>	47,1	331
1 a 7 meses	134 <sup>b</sup>	31,2	429
7 anos ou mais	69 <sup>c</sup>	67,0	209
TOTAL	359	37,0	969

**Nota:** SRD- Sem raça definida. Houve diferença ( $P < 0,01$ ) calculado pelo teste do quiquadrado.

Os valores médios e a amplitude de variação (máximo e mínimo) dos parâmetros hematológicos He, Hb, Ht, VCM e CHCM dos 359 cães anêmicos, em relação aos valores de referência, estão representados na Tabela 11.

Na média, incluindo animais de ambos os sexos, raças, idades e em diferentes condições clínicas, He, Hb e Ht estavam abaixo dos valores normais, enquanto VCM e CHGM estavam normais para a espécie.

Tabela 11: Médias, desvio padrão e amplitude de variação (máximo e mínimo) dos parâmetros hematológicos de 359 cães com anemia, machos e fêmeas, de diferentes raças em relação aos valores de referência\*

Parâmetros	Média	Desvio Padrão	Amplitude		Referência*
			Mínimo	Máximo	
Hemácias ( $10^6/\mu\text{L}$ )	4,0	1,0	0,8	7,3	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dL)	9,1	2,1	1,3	11,9	12 - 18
Hematócrito (%)	26,9	6,4	4,9	44,7	37 - 55
VCM (fL)	67,2	7,6	21,4	104,0	60 - 77
CHGM (%)	34,1	2,0	23,7	42,7	31 - 36

Fonte: (THRALL, 2007; COUTO, 2006).

A média dos parâmetros dos machos não foi diferente ( $P < 0,01$ ) entre a média dos parâmetros das fêmeas, assim como entre raças não houve diferença. Logo, He, Hb e Ht, VCM e CHGM não sofreram variações significativas entre machos e fêmeas da mesma raça e entre raças (Tabela 12 e 13).

Tabela 12: Média dos valores hematológicos de 359 cães anêmicos (213 SRD e 146 raças), segundo o sexo.

Parametros	SRD		Raças	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
Hemácias ( $10^6/\mu\text{L}$ )	4,0	4,0	4,0	4,1
Hemoglobina (g/dL)	9,1	9,0	9,2	9,4
Hematócrito (%)	26,7	26,5	26,9	27,6
VCM (fL)	66,6	66,9	67,7	67,7
CHGM (%)	34,3	34,2	33,8	34,0

Não houve diferença ( $P < 0,01$ ) pelo Test T.

Tabela 13: Média dos valores hematológicos de 359 cães anemicos (213 SRD e 146 raças), segundo a Raça.

Parametros	SRD	Raças
Hemácias ( $10^6/uL$ )	4,0	4,0
Hemoglobina (g/dL)	9,0	9,3
Hematócrito (%)	27,6	27,3
VCM (fL)	66,8	67,7
CHGM (%)	34,2	33,9

Não houve diferença ( $P < 0,01$ ) pelo Test T.

Foi realizado o teste de Correlação Paramétrica de Pearson com objetivo medir o grau da correlação linear das variáveis He, Hb e Ht (Tabela14).

Considerando os parâmetros (He, Hb e Ht) pode-se observar que houve uma forte correlação positiva entre eles. Ou seja, a medida que as hemácias diminuía a hemoglobina e o hematócrito acompanhavam essa diminuição.

Concordando com os resultados de Hutter (2001) que demonstraram menor número de eritrócitos em níveis mais baixos de hemoglobina e que o aumento das hemácias reflete diretamente sobre a Hb e o Ht.

Tabela 14: Correlação paramétrica entre Hemácias (Hm), Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) dos 359 animais anemicos.

	Hm ( $10^6/uL$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)
Hm ( $10^6/uL$ )	-	0,8	0,8
Hb (g/dL)	0,8	-	0,9
Ht (%)	0,8	0,9	-

## 6.2. Classificação da Anemia

### 6.2.1. Resposta Medular

Foi realizada a contagem de reticulócitos em números absolutos e porcentagem. A maioria dos animais apresentou uma anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração (167/359; 46,51%), seguido de anemia regenerativa com liberação discreta a moderada (100/359; 27,86%), anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração (81/359; 22,56%) e anemia com resposta regenerativa máxima (10/359; 3,06%) (Tabela 15).

Tabela 15: Distribuição dos 359 animais anemicos de acordo com o grau de regeneração medular.

Grau de regeneração medular	nº	%
1	81	22,56
2	167	46,52
3	100	27,86
4	11	3,06

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

A maioria dos animais apresentou uma anemia não regenerativa (69,10%), o que já era esperado uma vez que 80,5% teve uma anemia normocítica normocrômica (Tabela 16). Corroborando com Garcia Navarro (2005), segundo eles animais portadores de anemia sem resposta medular caracterizam morfológicamente, uma anemia normocítica normocrômica que na maioria dos casos, segundo Rogers (2004), podem ser decorrentes de doenças medulares idiopáticas, ação de toxinas ou medicamentos, deficiência de eritropoetina, inflamações, infecções crônicas e nas infecções virais.

Quando utilizou como parametro o IPR observou-se um aumento dos animais com anemia arregenerativa (99,44%). Entretanto, o valor médio do Ht utilizado para o cálculo (45%) é baseado em dados internacionais, e pode não corresponder a realidade brasileira. Confirmando os achados de Santos (2008),

segundo ele ainda cabe ao clínico a partir de suas observações quanto a evolução clínica do caso, decidir quanto ao critério a ser utilizado para avaliação da resposta medular.

O grau de regeneração não influenciou ( $P < 0,05$ ) nas médias das He, Hb e Ht assim como VCM e CHGM.

Tabela 16: Comparação entre as médias das Hemácias (Hm), Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht) de acordo com o grau de regeneração dos 359 animais anêmicos.

Regeneração	Hm	Hb	Ht
1	3,9	9,2	26,9
2	4,0	9,1	26,8
3	4,0	9,2	27,4
4	4,1	8,7	24,1

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

### 6.2.2. Tamanho e Teor de Hemoglobina

As anemias normocrômicas foram as mais frequentes no estudo (89,41%), apresentando uma boa disparidade em relação a hipocrômicas. Dentro desse tipo de anemia as normocíticas normocrômicas foram as mais presentes (80,5%), conforme apresentado na Tabela 17.

Os animais anêmicos que não foram representados 20/359 (5,57%), foram aqueles em que o CHGM estava acima do valor de normalidade (31– 36%). Quando há aumento do CHGM não existe uma classificação uma vez que tal achado atribui-se a erro laboratorial, amostra hemolisada e/ou plasma lipêmico.

A maior incidência de anemia normocítica normocrômica corrobora com os achados de Antunes (2010) cujo em sua pesquisa clínica e etiológica de anemia em cães observou que 95,5% dos 43 Beagles considerados anêmicos apresentaram anemia do tipo normocítica normocrômica, o mesmo observado nos

70,5% (12/17) dos cães SRD com anemia. Segundo Couto (2010) este tipo de anemia está correlacionado com supressão da medula óssea ou anemia da doença crônica. Mendonça et al (2000) em estudo com 109 cães naturalmente infectados com *Ehrlichia* spp. Verificou que o tipo de anemia predominante nos animais estudados foi normocítica normocrômica, observada em 57 (67,05%) dos animais anêmicos.

A anemia normocítica normocrômica pode ser justificada pelo fato da maior incidência das doenças infecciosas/polisistêmicas observada em 36,76% (132/359) animais. Concordando com Tvedten (2010) cuja anemia deste tipo pode ser observada em animais com inflamação, doença renal, hepática, endócrinas, parvovirose, erliquiose, etc.

O dado de que o tipo de anemia mais frequente no estudo foi a normocítica normocrômica também pode ser explicado pelo fato de muitos hemogramas serem realizados em um período que a anemia já está estabelecida, porém ainda sem tempo para a medula responder (LATIMER; MAHAFFEY; PRASSE, 2003).

Tabela 17 Classificação morfológica da anemia levando em consideração VCM e CHGM em cães anêmicos.

Classificação Morfológica	Número de animais	%
Microcítica Hipocrômica	0	0
Normocítica Hipocrômica	17	4,74
Macroscítica Hipocrômica	1	0,28
Microcítica Normocrômica	20	5,57
Normocítica Normocrômica	289	80,5
Macroscítica Normocrômica	12	3,34
Total	344	95,82

### 6.2.3. Gravidade da Anemia

Quanto a gravidade da anemia, foi classificada conforme Tvedten (2010) modificado. Dos cães anêmicos 88,85% apresentaram anemia de grau leve; 5,01% moderada; 4,17% intensa e em 0,83% o Ht estava dentro do valor da normalidade. Os três animais observados com hematócrito dentro do valor de normalidade pode ser atribuído a desidratação do paciente, fato confirmado ao analisar a ficha clínica e que o grau de desidratação dos animais estava diminuído (Tabela 18).

Tabela 18 Classificação da gravidade da anemia levando em consideração o hematócrito.

Hematócrito (Ht)	nº animais	%
Leve (19 a 37%)	323	90,0
Moderado (18 a 13%)	18	5,0
Intensa (<13%)	15	4,2
Total	359	99,2

Verificou-se que a anemia de grau leve estava mais correlacionada com animais entre 1 a 7 anos, enquanto que a intensa em animais mais novos. Entretanto, não houve diferença ( $P < 0,05$ ) entre classes. Concordando com D'Ávila (2011) que avaliando uma população de cães anêmicos atendidos em Porto Alegre, verificou que animais com anemia de grau leve eram mais velhos que animais com anemia intensa.

Das causas de anemia leve, podem-se citar anemia de causas infecciosas, cirúrgicas e inflamatórias. Das causas de anemia moderada verificou-se presença de doenças infecciosas e outras doenças como insuficiência renal crônica e intoxicação. Já animais com anemia intensa relata-se a anemia de causas infecciosas e de doenças concomitantes (erlichia e babesia).

### 6.3. Causas da anemia

Os diagnósticos inscritos no trabalho foram: agentes infecciosos, processos inflamatórios, neoplasias/oncologia, trauma/correção cirúrgica, dermatológicos, demais causas, doenças concomitantes e outros. A Tabela 19 apresenta a relação dos animais em cada um dos grupos diagnosticados.

Tabela 19: Número de cães com anemia e porcentagem em cada grupo de diagnóstico.

Grupos diagnosticados	nº animais	%
Infecciosa	142	40,1
Inflamatório	34	9,5
Neoplásica/oncológica	27	7,5
Trauma/correção cirúrgica	68	18,9
Dermatológico	27	7,5
Doenças concomitantes	19	5,3
Outras doenças	40	11,2
Total	359	100,0

Dentre as causas infecciosas cinomose, parvovirose, erliquiose e babesiose foram as maiores incidências (Tabela 20).

Tabela 20: Causas das doenças infecciosas dos 359 animais anêmicos.

<b>Infecciosas</b>	nº de animias (%)
Cinomose	42 (29,1)
Parvovirose	37 (25,5)
Erlichiose	20 (13,8)
Babesiose	14 (9,7)
Gastroenterite/Verminose	15 (10,3)
Anaplasmosse	4 (2,7)
Hepatozoonose	4 (2,7)
Traqueobronquite	2 (1,4)
Dirofilariose	1(0,7)
Choque séptico	4 (2,7)
Leishmaniose	1 (1,4)
Total	144 (100)

A maioria dos animais diagnosticados com cinomose eram jovens. Com relação aos parâmetros eritrocitários observados nestes animais as médias para He foram  $4,21 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,5 g/dL, Ht 28,1%, VCM 66,4 fL e CHGM 33,7%.

A frequência observada dos animais com anemia regenerativa foi relativamente baixa (14,3%) enquanto aqueles com anemia arregenerativa foi de 85,7%. A maioria apresentou uma resposta do tipo não regenerativa com grau mínimo de regeneração (Tabela 21).

Tabela 21: Resposta medular dos 42 cães anêmicos com cinomose.

Resposta medular	nº animais	%
1	11	26,2
2	25	59,5
3	5	11,90
4	1	2,4

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

A anemia observada nos animais com cinomose foi do tipo normocítica normocrômica (40/42; 95,23%), em sua maioria acompanhada de linfopenia (32/42; 76,2%) e trombocitopenia (29/42; 69,04%). Concordando com Silva et al (2005) que em um estudo sobre o perfil hematológico de cães com cinomose observou 61% de anemia, sendo a maioria normocítica normocrômica e sem sinais de regeneração medular, acompanhadas de 69% de trombocitopenia.

A anemia observada justifica-se pela destruição dos eritrócitos pelo vírus ou a não produção de hemácia pela medula óssea. Corroborando com Silva et al (2005), segundo eles, o vírus destrõem as células sanguíneas e a medula óssea deixa de produzi-la.

Com relação aos parâmetros hematológicos as médias observadas para animais com parvovirose foram  $4,04 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,0 g/dL, Ht 26,5%, VCM 66,64 fL e CHGM 64,4%. Quanto a resposta medular observou-se que a medula apresentou comportamento regenerativo e não regenerativo. (Tabela 22).

Tabela 22: Resposta medular dos 37 cães anêmicos com parvovirose.

Resposta medular	nº animais	%
1	9	24,3
2	15	40,5
3	12	32,5
4	1	2,7

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

O comportamento medular regenerativo ou arregenerativo pode ser justificado segundo Ettinger e Feldman (2004) e Morais e Costa (2007) citado por Gonçalves (2010) devido perda de sangue gastrointestinal.

Sabe-se que nas anemias hemorrágicas inicialmente o hematócrito e hemoglobina permanecem normais, pois o volume sanguíneo é restaurado pelos fluídos do sistema vascular. Ocorrendo a diminuição após 48 a 72 horas.

Segundo Wardrop (2010) a anemia arregenerativa também se justifica devido o fato do vírus causar hipoplasia eritróide, aplasia dos glóbulos vermelhos, mielofibrose ou pancitopenia aplástica. A anemia pode ser causada por dano mediado imunitário ou do vírus, tais como os parvovírus em cães e nos gatos o vírus da leucemia felina (FeLV).

Com relação aos parâmetros hematológicos as médias observadas para animais com erliquiose foram  $4,03 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,2g/dL, Ht 27,6%, VCM 68,8fL e CHGM 33,4 %.

A anemia observada foi na grande maioria monocítica normocrômica (15/22; 68,18%) e macrocítica normocrômica (4/22; 18,18%). Quanto a resposta medular, os animais só não apresentaram uma máxima resposta medular (Tabela 23).

Tabela 23: Resposta medular dos 20 cães anêmicos com erliquiose.

Resposta medular	nº animais	%
1	7	35,0
2	7	35,0
3	6	30,0
4	0	0

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

Os animais com erliquiose provavelmente apresentaram um quadro compatível com a fase aguda da doença, visto que, segundo Birchard e Sherding (1998), Ettinger e Feldman (2004) e Mendonça et al (2005) nesta fase ocorrem anemia do tipo normocítica normocrômica regenerativa, devido a perda de sangue. Com o decorrer da doença os quadros anêmicos tendem a ser arregenerativos (ALMOSNY E MASSARD, 2002; PAGANI et al., 2000, OLIVEIRA et al., 2000) com diminuição da resposta medular diante dos estímulos eritropoiéticos (ALMOSNY E MASSARD, 2002; PAGANI et al., 2000), provavelmente em decorrência do comprometimento orgânico importante (OLIVEIRA et al., 2000).

A anemia normocítica normocrômica foi acompanhado de trombocitopenia (19/22; 86,36%), exceto três animais em que a plaquetas estavam no limite inferior considerado mínimo para a espécie. Corroborando com Almosny e Massard (2002), Machado (2004) e Albernaz et al. (2007) que observaram anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia.

A *Babesia spp.* é um hemoparasita importante capaz de causar anemia seja ela devido a hemólise intravascular ou extravascular. Dos parâmetros hematológicos dos animais com babesiose, a média de hemácias foram  $2,99 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 7,3g/dL, Ht 21,3%, VCM 72,5fL e CHGM 34,2%.

O tipo de anemia mais frequente encontrada na babesiose foi normocítica normocrômica (11; 64,7%) seguida de uma anemia macrocítica normocrômica (6; 35,3%). Quanto a resposta medular, 64,3% foi do tipo anemia regenerativa com liberação discreta a moderada (Tabela 24).

Tabela 24: Resposta medular dos 14 cães anêmicos com babesiose.

Resposta medular	nº animais	%
1	1	7,2
2	3	21,3
3	9	64,3
4	1	7,2

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

Corroborando com Furlanello et al. (2005) que observou geralmente anemia normocítica normocrômica, de baixa intensidade nos primeiros dias após a infecção, tornando-se macrocítica hipocrômica e regenerativa à medida que a moléstia progride. Estas variações podem ser decorrentes do estágio da doença, da espécie e sub espécie envolvida. A anemia normocítica normocrômica pode ser observada na fase aguda da doença, caracterizada por uma anemia hemolítica, porém ainda não houve tempo da resposta medular. Podemos propor que a resposta medular regenerativa com liberação discreta a moderada ocorreu devido a hemólise intravascular causada pelo próprio parasita e/ou extravascular devido a destruição pelas células do SMF.

Quanto as causas inflamatórias as de maiores incidências foram ferida exsudativa/miíase, piometra e abscesso (Tabela 25).

Tabela 25: Causas das doenças infecciosas dos 359 animais anêmicos.

Inflamatórias	nº de animias (%)
Ferida exsudativa/miíase	8 (23,5)
Piometra	12 (35,3)
Metrite	3 (8,7)
Abscesso	4 (11,2)
Meningoencefalite	2 (5,9)
Colite	1 (3,0)
Conjuntivite bacteriana	1 (3,0)
Pneumonia	2 (5,9)
Polimiosite	1 (3,0)
Total	34 (100)

A média dos parâmetros hematimétricos para os animais com ferida exsudativa/miíase foi hemácias  $4,7 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,0g/dL, Ht 26%, VCM 63,5fL e CHGM 34,5%. Destes animais 6 (75%) apresentaram uma anemia normocítica normocromica. Quanto a resposta medular a maioria teve uma anemia do tipo regenerativa com liberação discreta a moderada (Tabela 26).

Tabela 26 : Resposta medular dos 8 cães anemicos com ferida exsudativa/miíase.

Resposta medular	nº animais	%
1	2	25,0
2	2	25,0
3	3	37,5
4	1	12,5

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

Atribui-se que anemia observada seja devido a diminuição da eritropoese causada pela a ação sistêmica de citocinas geradas no sítio inflamatório, necrose e regeneração tecidual. Corroborando com Failace (2003).

Com relação aos parâmetros hematológicos de animais com piometra a média encontrada para hemácias foi  $3,83 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 8,9g/dL, Ht 28%, VCM 68,5fL e CHGM 34,5%. Destes animais 9 (75%) apresentaram uma anemia normocítica normocromica. Quanto a resposta medular apenas não manifestaram anemia com grau máximo de regeneração (Tabela 27).

Tabela 27: Resposta medular dos 12 cães anemicos com piometra.

Resposta medular	nº animais	%
1	4	33,3
2	4	33,3
3	4	33,3
4	-	-

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

Quanto a classificação hematimétrica os achados observados corroboram com Stockham (2000), segundo ele a anemia encontrada na piometra é classicamente leve a moderada e normocítica normocrômica.

Quanto a resposta medular observa-se que pode haver uma resposta medular ou não. Autores como Rabelo et al (2007) e Ferreira (2006) atribuem que anemia arregenerativa é possivelmente devido a passagem de hemácias para o lúmen uterino por diapedese ou diminuição da eritropoiese por efeitos da toxemia e da septicemia, os quais podem atuar como supressores da medula óssea.

Entretanto, Lyman (2003) menciona que outros distúrbios imunomediados secundários, tais como púrpura trombocitopenica idiopática e anemia hemolítica auto imune podem ocorrer, manifestando a cadela anemia regenerativa.

Das causas traumáticas/cirúrgicas, as fraturas, distocia, traumas medulares, cervical e luxações representaram 73,4% (Tabela 28).

Tabela 28: Causas dos problemas traumáticos/cirúrgicos dos 359 animais anêmicos.

<b>Traumáticas/Cirúrgicas</b>	<b>nº de animias (%)</b>
Fraturas	34 (50)
Distocia/parto	7 (10,3)
Traumas	5 (7,2)
Luxações	4 (5,9)
Prolapso vaginal	2 (2,9)
Ovariosalpingohisterectomia	2 (2,9)
Enucleação do globo ocular	2 (2,9)
Displasia	2 (2,9)
Discopatia coxofemural	1 (1,5)
Corpo estranho	1 (1,5)
Fimose	1 (1,5)
Intussuscepção	1 (1,5)
Atresia anal	1 (1,5)
Estenose Esofágica	1 (1,5)
Hérnia perineal	1 (1,5)
Obstrução uretral	1 (1,5)
Cesariana	1 (1,5)
Protusão da 3ª pálpebra	1 (1,5)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>

Dentre os problemas traumáticos as fraturas representaram a metade. Os ossos mais acometidos foram fêmur, rádio e ulna, escápula, tibia e fíbula. Com relação aos parâmetros hematológicos as médias observadas foram hemácias  $4,11 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,4g/dL, Ht 27,5%, VCM 67,9fL e CHGM 34%. As anemias foram em sua maioria normocítica normocrômica (92,45%), normocítica hipocrômica (3,77%) e macrocítica normocrômica (1,88%). Quanto a resposta medular a maioria apresentou uma anemia arregenerativa com grau mínimo de regeneração (Tabela 29).

Tabela 29: Resposta medular dos 34 cães anêmicos com fraturas.

Resposta medular	nº animais	%
1	5	14,3
2	18	51,4
3	10	28,5
4	1	2,8

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

A maioria dos animais operados foram avaliados laboratorialmente logo após injúria traumática, manifestando anemia arregenerativa com grau mínimo de regeneração. Corroborando com Couto (2010), segundo eles os animais com fraturas normalmente manifestam uma resposta medular em 48 a 96 horas. Logo, se avaliados após uma injúria traumática e grave hemorragia usualmente apresentariam anemia arregenerativa.

As cadelas com distocia/parto apresentaram como média dos parâmetros hematológicos hemácias de  $4,4 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 10,5g/dL, Ht 30,8%, VCM 70,3fL e CHGM 34%. A anemia predominante foi normocítica normocrômica (85,71%) regenerativa com liberação discreta a moderada (71,42%) (Tabela 30).

Tabela 30: Resposta medular dos 7 cães anêmicos com distocia/parto.

Resposta medular	nº animais	%
1	1	14,2
2	1	14,2
3	5	17,4
4	-	-

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

Achados que estão de acordo com os encontrados por Santos (2010), segundo ele durante a gestação existe um decréscimo do valor da hemoglobina considerado fisiológico. Isso ocorre porque junto com o aumento da quantidade de eritrócitos (20 a 30%) existe um aumento maior da parte líquida do sangue – o plasma (40 a 50%), resultando numa anemia dilucional “fisiológica”, ou seja, esperada para aquela situação e, normalmente não tem nenhuma repercussão para a mãe ou para o feto.

Dentre as causas dermatológicas podemos citar otite, demodicose, escabiose, etc (Tabela 31).

Tabela 31: Causas dos problemas dermatológicos dos 359 animais anêmicos.

<b>Dermatológicas</b>	nº de animais (%)
Alérgicas	10 (37,1)
Demodicose	5 (18,5)
Escabiose	3 (11,1)
Piodermite	3 (11,1)
Otohematoma	1 (3,7)
Otite	5 (18,5)
<b>Total</b>	<b>27 (100)</b>

Dos animais com problemas dermatológicos a média dos parâmetros hematológicos foram hemácias  $4,61 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 9,9g/dL, Ht 28,6%, VCM 63,6fL e CHGM 33,8%. Sendo a média para Anemia foi do tipo normocítica normocrômica (24/33; 72,72%) seguidas de microcítica normocrômica (5/33;

15,15%), normocítica hipocrômica não regenerativa com grau mínimo de regeneração (Tabela 32).

Tabela 32: Resposta medular dos 27 cães anêmicos com problemas dermatológicos.

Resposta medular	nº animais	%
1	6	22,2
2	12	44,4
3	7	26,0
4	2	7,4

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

A anemia presente nos quadros dermatológicos justifica-se pela má condição clínica caracterizada pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças infecciosas crônicas, inflamatórias ou neoplásicas; estando de acordo com Scott, Muller, Griffin (1996). A anemia da doença crônica corresponde uma anemia normocítica normocrômica leve a moderada (CANÇADO E CHIATTONE, 2002). Existem vários mecanismos envolvidos na etiopatogenia, os três principais são diminuição da sobrevivência das hemácias, falha da medula óssea em aumentar a produção de eritrócitos para compensar o aumento da sua demanda, e distúrbio da mobilização do ferro de depósito do sistema mononuclear fagocitário (MEANS E KRANTZ, 1992; FUCHS et al., 1991). Os monócitos, macrófagos e o aumento na produção de citocinas mediadoras da resposta imune ou inflamatória, tais como: TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$  e IL-1 estão implicados nos três processos (CANÇADO E CHIATTONE, 2002).

Quanto as manifestações oncológicas a de maior ocorrência foram as neoplasias mamárias (Tabela 33).

Tabela 33: Causas dos problemas neoplásicos/oncológicos dos 359 animais anêmicos.

<b>Neoplasias/Oncologia</b>	<b>nº de animias (100)</b>
Neoplasia Mamária	8 (29,6)
Tumor Venéreo transmissível	3 (11,1)
Neoplasia Perianal	2 (7,4)
Neoplasia Abdominal	2(7,4)
Síndrome Paraneoplásica	2 (7,4)
Osteossarcoma	2 (7,4)
Linfoma	1 (3,7)
Leucemia	1 (3,7)
Hemangiossarcoma	2 (7,4)
Sem diagnóstico	4 (14,8)
<b>Total</b>	<b>27 (100)</b>

Os pacientes com problemas neoplásicos/oncológicos apresentaram como média de parâmetros hematológicos hemácias  $3,91 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 8,9g/dL, Ht 25,7%, VCM 67,6fL e CHGM 34,5%. A anemia foi normocítica normocrômica (20/27; 74,07%) seguida de macrocítica normocrômica (3/27; 11,11%) e em sua maioria com grau mínimo de regeneração (55,56%) (Tabela 34).

Tabela 34: Resposta medular dos 27 cães anêmicos com problemas neoplásicos/oncológicos.

<b>Resposta medular</b>	<b>nº animais</b>	<b>%</b>
1	6	22,2
2	12	44,4
3	7	26,0
4	2	7,4

1 - anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, 2 - anemia não regenerativa com grau mínimo de regeneração, 3 - anemia regenerativa com liberação discreta a moderada e 4 - resposta regenerativa máxima.

A anemia observada na presente pesquisa segundo Ribeiro et al. (2011), é uma complicação frequente em pacientes oncológicos. Até 70% dos pacientes humanos oncológicos apresentam essa complicação em algum momento da sua doença ou tratamento. A incidência e severidade da anemia dependem do tipo de tumor, idade do paciente, estágio da doença, do tipo e intensidade do tratamento.

Dos animais com neoplasia a grande maioria manifestou uma anemia do tipo não regenerativa (66,66%) sendo que a de grau mínimo de regeneração predominou. Esta anemia pode ser justificada devido a neovascularização ao redor dessa massa, causando sequestro do sangue para o processo tumoral. Entretanto, os achados discordam com estudo feito por Policarpo et al (2010) com 30 cães apresentando tumor mamário e/ou cutâneo onde observaram que 13,3% apresentavam anemia arregenerativa e 26,7% anemia regenerativa. Segundo VACCA et al, 1999; esse quadro anêmico regenerativo, é devido o fato do organismo na tentar compensar o desvio sanguíneo para o tumor e com isso libera células imaturas através da medula. Em se tratando especificamente da neoplasia mamária, a deficiência de ferro é apontada pelos autores como possível causa das freqüentes anemias. As perdas crônicas e contínuas de sangue nos casos de tumores ulcerados, podem também contribuir na redução da massa eritrocitária (MERCADANTE et al. 2000).

## **7. CONCLUSÕES**

A anemia é uma manifestação clínica observada com muita frequência. O principal tipo de anemia foi a anemia normocítica normocrômica não regenerativa com grau mínimo de regeneração.

Não houve influencia do sexo quanto a sua presença, entretanto, foram mais relacionadas com animais sem raça definida e mais novos. Os agentes infecciosos e causas traumáticas/cirúrgicas representam as causas mais frequentes de anemia.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALBERNAZ, A.P.; MIRANDA, F.J.B.; MELO Jr., O.A.; MACHADO, J.A.; FAJARDO, H.V. Erliquiose Canina em Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v.8, n.4, p. 799-806, 2007.

ALMOSNY, N.R.P.; MASSARD, C.L. Erliquiose em Pequenos Animais Domésticos e como Zoonose. ALMOSNY, N.R.P. **Hemoparasitoses em Pequenos Animais Domésticos e como Zoonoses**. 1 ed. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária Ltda., 2002, 135 p.

ALONSO, F.H. de. **Estudo das anemias em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Brasília**. Brasília, 2012. 42 p.

ANDREWS, D.A.; REAGAN, W.J.; DeNICOLA, D.B. Plasma Fibrinogen In Recognizing Equine Inflammatory Disease. **Continuing Education for The Practicing Veterinarian**, v.16, n.10, p.1349-1357, 1994.

ANTUNES, M.S. **Pesquisa clínica e etiológica de anemia em cães, 2010**. 78 f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

BARGER, A.M. Erythrocyte Morphology. In: WEISS, D. J. & WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6.ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2010. p.144-151.

BATISTA-FILHO, M.; SOUZA, A.I.; BRESANI, C.C. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.13, n.6, p.1917-1922, 2008.

BENTUBO, H.D.L. TOMAZ, M.A.; BONDAN, E.F.; LALLO, M.A. **Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil)**. 2007. 42p.

BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 1998. 2072 p.

BOOSSINGER, T.R.; ROBAR, A.H.; DeNICOLA, D.B.; BOON, G.D. Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. In: **Veterinary Pathology**. Volume 19, n.5, p.558-61, 1982.

BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética humana**, 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 459p.

BOYD, K.; BOLON, B. Embryonic and Fetal Hematopoiesis. In: WEIS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6 ed. Wiley-Blackwell, 2010. p.1233.

BRAZZELL, J.L.; WEISS, D.J. A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996- 2003). **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.35, n.4, p. 413- 417, 2006.

CAMILLO, C.C.; AMÂNCIO, O.M.S.; VITALLE, M.S.S.; BRAGA, J.A.P.; JULIANO, Y. Anemia ferropriva e estado nutricional de crianças de creches de Guaxupé. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.54, n.2, p.154-159, 2008.

CAR, B. The Hematopoietic System. In: WEIS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ed. Wiley-Blackwell, 2010.1233p.

CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia de doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** , v.4, p.127-136,2002.

CARMO, W. B.; ABRITA, R.R.; ALMEIDA, E.C.; SILVA, R.G.; FERREIRA, A.P.S.; BASTOS, M.G. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica (DRC) na pré-diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.2, n.2, p.177, 2002.

CARMO, W. B.; ABRITA, R.R.; ALMEIDA, E.C.; SILVA, R.G.; FERREIRA, A.P.S.; BASTOS, M.G. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica (DRC) na pré-diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.2, n.2, p.177, 2002.

CARVALHO, W.F. **Técnicas Médicas de Hematologia e Imuno-Hematologia**. 7ed., Belo Horizonte: COOPMED, 1999. 281p.

CECCON, M.E.J.R.; RAMOS, J.C.; VAZ, F.A.C. Hematopoese intra uterina e neonatal, p.12-17, 1992. Disponível em: <<http://www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/120.pdf>>. Acesso em: Janeiro 2013.

CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas In: ETTINGER, S. J. **Tratado de Medicina Interna**. 3ed. São Paulo: Manole, 1992. 1801p.

CINGOLANI, H.E.; HOUSSAY, A.B. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, 1124p.

COLES, E.H. **Patologia Clínica Veterinária**. 4ed., Rio de Janeiro: Saunders, 1993. 516p.

CORESH, J.; WEI, G.L.; MACQUILLAN, G.; BRANCATI, F. L.; LEVEY, A.S.; JONES, C.; KLAG, M. J: Prevalence of high blood pressure and elevated serumcreatinine level in United states: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). **Archives of Internal Medicine**, v.161, p.1207-1216, 2001.

COUTO, C.G. Hematologia. In: NELSON e COUTO. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1470p.

D`AVILA, A.E.R. **Parâmetros Hematológicos e Classificação de Anemia em um População de Cães Atendidos no LACVET – UFRGS**, 2011. 59 f. Monografia (Residência Médica em Patologia Clínica Veterinária). Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

DeNICOLA, D. B.; MATTHEWS, J. A.; FERNANDES, P. J.; FRYE, M. B. Comparison of reticulocyte counts to mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin concentration in anemic dogs. In: XIIIth CONGRESS of the International Society of Animal Clinical Biochemistry, Istanbul, 2006.

ECKARDT K-U. Pathophysiology of renal anemia. **Clinical Nephrology**, v.53, n.1, p.2-8, 2000.

ETTINGER S J., FELDMAN E C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2156p.

FAILACE R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 4ª. ed. Porto Alegre, Artemed, 2003

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm´s veterinary hematology**. 5ª ed. 2000. 1344p

FERREIRA, P. C. C. **Avaliação da hemodiafiltração no período Peri-operatório da ovariectomia- histerectomia, em cadelas com piometra e refratárias ao tratamento conservador da insuficiência renal aguda**. 2006. 176p. **Tese** (Doutorado em Medicina Veterinária) -Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

FIGHERA, R.A. **Anemia em Medicina Veterinária**. Santa Maria: Pallotti, 2001. 214p.

FIGHERA, R.A. Acidente provocado por picada de abelhas como causa de morte de cães. **Ciência Rural**. v.37, p.590-593, 2007.

FUCHS, D.; HAUSEN, A.; REIBNEGGER, G.; WERNER, ER.; WERNER-FELMAYER, G.; DIERICH, MP.; WACHTER, H. Immune Activation and The Anaemia Associated With Chronic Inflammatory Disorders. **European Journal of Haematology**, v.46, p. 65-70, 1991.

FURLANELLO, T.; FIORIO, F.; CALDIN, M.; LUBAS, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Clinicopathological findings in naturally occurring cases of babesiosis caused by large form Babesia from dogs of northeastern Italy. **Vet Parasitol.** v.134, p.77–85, 2005.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K. **Manual de Hematologia Veterinária**. 2ª.ed. São Paulo: Varela, 2005, 206 p.

GONÇALVES, K.R. **Detecção e Tipagem de Parvovírus canino (CPV)**. 2010. 37f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre.

GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, C.S. **Patologia Clínica: Texto Introductório**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. 342 p.

GRINDEM, C.B.; TYLER, R.D.; COWELL, R.L. A medula óssea. In: COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H.; DeNICOLA, D.B.(Eds.). **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. 3ed. São Paulo: MedVet, 2009. p. 427 - 429.

GROTTO, H.Z.W. O hemograma: Importância Para a Interpretação da Biópsia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.31, n.3, São Paulo, p.178-182, 2009.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2002. 973 p.

HENRY, J. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 20ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 1670p.

HUTTER, J. W. Lower Numbers of Erythrocytes and Lower Levels of Hemoglobin in Periodontitis Patients Compared to Control Subjects. **Journal of Clinic Periodontology**, Copenhagen, v.28, p.930-936, 2001.

HSU, C-Y.; CHERTOW, G.M. Elevations of Serum Phosphorus and Potassium in Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, p.1419 – 1425, 2002.

INKELMANN, M.A.; ROZZA, D.B.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G.D.; GRAÇA, D.L.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Hepatite infecciosa canina: 62 casos. **Pesq. Vet. Bras.** v. 27, p.325-332, 2007.

JAIN, N.C. Comparative Hematology of Common Domestic Animals. In: JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. 5ed. Philadelphia: Lea e Febinger, 1993. p.19-53.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 540 p.

KFURI, L.M. **Anemia Pancitopenia em cães e gatos**. 2007. 32f. Dissertação (*Latu Sensu*). Patologia Clínica Veterinária: Universidade de Castelo Branco, Rio de Janeiro.

LATIMER, K.S.; MAHAFFEY,E.A.; PRASSE, K.W. **Duncan and Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology**. 4<sup>a</sup> ed., Wiley. 28-29/37-43, 2003.

LIU J, GUO X, MOHANDAS N, CHASIS JA, AN X. **Membrane remodeling during reticulocyte maturation**. Blood v.11 n.10, p.2021-2027, 2010.

LOPES, S.T.A.; BIONDO, A.W.; SANTOS, A.P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3ed. Santa Maria: UFSM/Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 2007. 107p.

LOPES, S.T.A.; MACIEL, R.M.; FRANCISCATO, C.; EMANUELLI, M.P.; RIVERA, R.S.; MAZZANTI, A.; TEIXEIRA, L.V. Reticulócitos e hematócrito de cães pré e pós esplenectomia parcial. **Ciência Rural**, v.36, n.3, p.1000-1003, 2006.

LYMAN, R. Distúrbios do sistema urogenital. In: FENNER, W.R. **Consulta rápida em clínica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003; p.308-09.

MACHADO, R. Z. Erliquiose canina. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v.13, supl. 1, p. 53-57, 2004.

McDOWELL, L.R. **Minerais para Ruminantes sob Pastejo em Regiões Tropicais Enfatizando o Brasil**. 3ed. Gainesville: University of Florida, 1999, 92 p.

MEANS, R.T.J.R.; KRANTZ, S. B. Progress in Understanding the Pathogenesis of The Anemia of Chronic Disease. **BLOOD** 1992, cap. 80, p.1639-1647.

MENDONÇA, R.B.; PAGANI, F.F.; MOREIRA, A.; GRAÇA, R.F. da S.; BOMPET, A.P.; DE AMORIM, B.B.; ALMOSNY, N.R.P., Respostas Hematológicas em Cães Naturalmente Infectados Pelo Vírus da Cinomose: Estudo Retrospectivo de Casos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.7, p.114, 2000.

MENDONÇA, C.S.; MUNDIM, A.V.; COSTA, A.S.; MORO, T.V. Erliquiose canina: Alterações Hematológicas em Cães Domésticos Naturalmente Infectados. **Bioscience Journal**, v. 21, n. 1, p. 167-174, 2005.

MERCADANTE S, GEBBIA V, MARRAZZO A et al. Anaemia in Cancer: pathophysiology and treatment. **Cancer Treatment Reviews**; v.26, p.303-311, 2000.

MEYER, D.J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico**. São Paulo, Editora Roca, 1995. 308p.

MILLER, O.; GONÇALVES, R.R. **Laboratório Para o Clínico**, 8ed. São Paulo: Editora Ateneu, 1995, 120p.

MIRANDA, A.S.; FRANCESCHINI, S.C.; PRIORI, S.E.; EUCLYDES, M.P.; ARAÚJO, R.M.; RIBEIRO, S.M. Iron Deficiency Anemia and Nutritional Status of Children Aged 12 to 60 Months in The City of Viçosa, MG, **Revista Brasileira de Nutrição**, v.16, p.163-169, 2003.

MOTTA, V.T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório**. 5ed, São Paulo: Medbook, 2009. 440p.

NASCIMENTO, M. L. P. Normocitose, Reticulocitopenia, Reticulócitos Imaturos e Eritrograma. **NewsLab**, vol 63, p.178-188, 2004.

OLIVEIRA, D. et al. Ehrlichia canis antibodies detection by “Dot- ELISA” in naturally infected dogs. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.9, n.1, p.1-5, 2000.

OLIVER, C. Erythropoiesis. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ed. USA: Blackwell, 2010. p. 36-42.

OLVER, C.S., ANDREWS, G.A., SMITH, J.E. Erythrocyte Structure and Function. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ed. Wiley-Blackwell, 2010. P.123 – 130.

OVERMANN, J.A., MODIANO, J.F., BRIEN, T.O. Stem Cell Biology. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ed. Wiley- Blackwell, 2010. P.14 – 19.

PAGANI, F.; RODRIGUES, L.M.; PINTO, A.R.S.; GOMES, F.A.; MENDONÇA, R. B.; ALMOSNY, N.R.P. Alterações hematológicas observadas em casos de *Ehrlichiose* canina: estudo retrospectivo. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 7, n. suplemento, p. 108-108, 2000.

PEREIRA, P.M.; SEKI, M.C.; PALMA, P.V.B.; MORAIS, F.R.; SANTANA, A.E.; PEREIRA, G. T. Contagem de reticulócitos de cães saudáveis ou anêmicos pela citometria de fluxo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.1, p.66-70, 2008.

POLICARPO, F.S.; MACHADO, C.; RIBEIRO, C.L.G.; NOBRE, M.O.; PEREIRA, I.C. **Alterações Hematológicas em Série Vermelha e em Níveis de Ferro Sérico em Pacientes Caninos com Neoplasma Mamário e/ou Cutâneo**. IXI ENPOS:II Mostra Científica. 2010.

PRELOZNIK-ZUPAN I, CERNELEC P, ZONTAR D. Reticulocyte analysis using light microscopy and two different flow cytometric procedures. **Eur J Physiol**. Vol.440, p.185-187. 2000.

RABELO, R. C.; ARNOLD, C. F. RICO Score – Parâmetros clínico laboratoriais de cães atendidos em Sala de Urgência (HV - Universidade Complutense de Madri) e associação prognóstica com sobrevivência às 24 horas, 7 dias e 28 dias. **Acta Scientiae Veterinariae**, n. 35, p.686-688, 2007.

RAVEL, R. **Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

REBAR, A.H.; FELDMAN, B.F.; **Guia de Hematologia para Cães e Gatos**. São Paulo: ROCA, 2003. 291p.

RIBEIRO, V.P.; ZACHOW, E.; SERQUEVITIO, L. **Anemia em Pacientes Oncológicos: Uma Revisão Bibliográfica**. 2011. XVI Mostra de Iniciação Científica: UNICRUZ, Rio Grande do Sul.

RILEY, R.S.; BEN-EZRA, J.M.; GOEL, R; TIDWELL, A. Reticulocytes and reticulocyte enumeration. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v.15, p.267-294, 2001.

RILEY, R.S.; BEN-EZRA, J.M.; TIDWELL, A.;ROMAGNOLI, G. Reticulocyte analysis by flow cytometry and other techniques. **Hematol Oncol Clin North Am**, v.16, p. 373-420, 2002.

RIZZI, T.E., MEINKOTH, J.H., CLINKENBEARD, K.D. Normal Hematology of the Dog. In: WEIS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ed. USA: Blackwell, 2010. p.799 - 810.

ROCHA, V.L.L. **Eritropoetina humana recombinante na anemia da prematuridade: ensaio clínico Randomizado**. 2000. 130f. Dissertação (Livre docência). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil: Porto Alegre.

ROGERS, K.S. Anemia. In: ETTINGER S J., FELDMAN E C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.2, p. 205-210.

SAMPAIO, I.B.M. Estatística aplicada à experimentação animal. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 2002, 265p.

SAMPERA et al. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumor. **Journal of Small Animal practice**. v.43.p. 365-69, 2002.

SANTOS, V.G. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais da Cinomose, Ehrlichiose e Borreliose em Cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758) Naturalmente Infectados**. 2008. 58p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

SANTOS, F.M. Hematologista e Hemoterapeuta do Hospital Santa Catarina e Fundação Pro Sangue – Hemocentro de São Paulo. In **Foco: Boletim Criogênese**. Dez, 2010

SCOTT, D.W., MILLER, JR, W.H. & GRIFFIN, C.E. Doenças metabólicas e endócrinas. In: MULLER, G.H., KIRK, R.W. **Dermatologia de pequenos animais**, 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 623-625.

SILVA, I.N.G.; GUEDES, M.I.F.; ROCHA, M.F.G.; MEDEIROS, C.M.O., OLIVEIRA, L.C.; MOREIRA, O.C.; TEIXEIRA, M.F.S. Perfil hematológico e avaliação eletroforética das proteínas séricas de cães com cinomose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.57, n.1, p. 136-139, 2005

SILVA, M.C.; FIGHERA, R.A.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. **Pesq. Vet. Bras**. v. 27, p.215-220, 2007.

SIMIONATTO M. **Estudo comparativos de métodos de Contagem de Reticulócitos para o Controle de Qualidade**. 2009. 116f. Dissertação (Livre docência) Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

SIMMONS, A. **Hematology**. 2ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. 507p.

SISTEMA de análise estatística e genética (SAEG), UFV, Central de processamento de dados, Viçosa –M.G., 1999.

SMITH, R.D. **Veterinary Clinical Epidemiology**. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991. 234p

STOCKHAM, S. L. Hematologic changes due to bacterial infections. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000. p. 38-43.

SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **DUKES: Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 856 p.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, 582 p.

TSIFTSOGLU AS, VIZIRIANAKIS IS, STROUBOULIS J. **Erythropoiesis: model systems, molecular regulators, and developmental programs**. IUBMB Life 61(8) p.800-830, 2009.

TVEDTEN, H. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J. **Schalm`s Veterinary Hematology**. 6ed. USA: Blackwell, 2010. p. 152-161

TVEDTEN, H.; MORITZ, A. Reticulocyte and heinz body staining and enumeration. In: WEISS, D.J.; WARDROP. J. **Schalm`s veterinary hematology**. 6ed. USA: Blackwell, 2010. p.1067-1073.

USEH, N.M.; OLADELE, S.B.; ADAMU, S.; IBRAHIM, N.D.; NOK, A.J.; ESIEVO, K.A. Aetiology and prevalence of canine anaemia in Zaria: a review of 2139 cases observed at the Veterinary Teaching Hospital of the Ahmadu Bello University, Zaria, Nigeria (1990-2003). **The Veterinary Quarterly**, v.25, n.4, p.150-154, 2003.

VACCA, A.; RIBATTI, D.; PRESTA, M.; et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. **Blood**. v. 93,, p.3.064-3.073. 1999.

VAZ, F.A.C. Anemias na infância. **Pediatria Moderna**. v.28, n.4, p.4432 - 70, 1992.

VILLERS, E.; BLACKWOOD, L. **BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**. BSAVA: Reino Unido. 2ed. 2010. p.23-32.

WARDROP, K.J. Infectious Injury to bone marrow. In: **Kirk's Current Veterinary Therapy**. 14ed., W. B. Saunders Company (Missouri), p. 275-280. 2010.

WEISS, D.J. et al.. Retrospective Study of Canine Pancytopenia. *Veterinary Clinical Pathology. Minnesota*. v.28, n.3, p.83-87, 1999.

WEISS, D.J. New insight into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. **Vet Clin Small**. Minnesota:Elsevier. v.33, p.1317-1334, 2003.

WEISS, D.J. Nonregenerative Anemias. In: **Kirk's Current Veterinary Therapy**. 14ed., W. B. Saunders Company (Missouri), p. 275-280. 2010

WEISS, D.J. ; SMITH, S.A. **Interpretation of canine bone marrow. Compend. Contin.** Educ. Pract. Vet. Minnesota.v.24.n.10, p.784-93.2002.

ZANDECKI, M.; GENEVIEVE, F.; GERARD, A.; GODON, A. Spurious counts and spurious results on hematology analysers: a review. Part I: Platelets. **Internal Journal of Laboratory Hematology**, v.29, p.4-20, 2007.

ZANICHELLI, M. A.; FURRER, A.A.; PEREIRA FILHO, T.S.; VAZ, F.A.C. Hematopoese, fatores de crescimento e aplicação clínica da eritropoetina na anemia da prematuridade. **Pediatria**, 1995; v.17, p. 123-142, 1995.