

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIA EM GATOS

Aluna: Tamires Espíndola de Matos

PORTO ALEGRE

2017/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIA EM GATOS

Aluna: Tamires Espíndola de Matos

**Monografia apresentada à Faculdade de
Medicina Veterinária como requisito
parcial para a obtenção da Graduação
em Medicina Veterinária**

**Orientadora: Profa. Dra. Fernanda
Vieira Amorim da Costa**

PORTO ALEGRE

2017/1

AGRADECIMENTOS

Sempre tive certeza que ia ser Médica Veterinária, a entrega deste trabalho de conclusão de curso é parte da realização do meu sonho. Ficar longe de casa e da família foi um grande desafio, então primeiramente agradeço à Deus pelas pessoas que colocou na minha vida, por ter me dado sabedoria e calma para ir atrás e alcançar meus objetivos. Agradeço especialmente São Francisco de Assis, que foi meu protetor nas madrugadas de estudo e nos momentos em que pensei que não daria conta, sempre tive certeza de que ele estava comigo, me dando forças.

Gostaria de agradecer meu pai, Paulo e minha mãe, Estela que sempre me apoiaram na busca do meu sonho. Pai, obrigada por confiar em mim e acreditar que eu era capaz, tuas orações e teu amor fizeram toda a diferença, serei para sempre grata. Mãe, obrigada por todo carinho e zelo, em cada ligação, em cada visita de última hora, por se manter firme quando eu não podia estar por perto e pela preocupação de sempre. Por mais difícil que tenha sido me deixar ir para a capital estudar e ficar longe, vocês estiveram do meu lado, agradeço imensamente o apoio. Vocês são meus alicerces.

Aos meus avós, vô Enio e vó Lina e aos meus padrinhos, Sandro e Luciana e a prima Luísa, pelos mimos durante esses cinco anos e meio, vocês são tudo pra mim, sempre vou me espelhar em vocês!

Agradeço aos meus amigos da vida inteira e as amigas que fiz na FAVET e que fizeram tudo ser muito mais leve. Helena, Luísa e Marcela, meu muito obrigada por cada abraço, sorriso, conselho e parceria. Natasha, obrigada pelos momentos lindos compartilhados e por ter se tornado uma grande amiga.

Agradeço as médicas veterinárias Camila Reichak, Camila Pereira, Gabriela Araújo e Juliane Paz por tudo que vocês me ensinaram e me ensinam e pela amizade cultivada. Vocês são demais.

Muito obrigada, professora Dra. Fernanda Amorim por todo conhecimento passado, vendo o amor que você sente pela Medicina Felina, tenho mais certeza de que fiz a escolha certa.

Por fim, agradeço a todos os animais que fizeram e aos que fazem parte da minha vida. Fifi (*In memoriam*), Dara (*In memoriam*), Guri, Kessie (*In memoriam*), Pipoca, Mimoso, Nãna, Sirius Black e Belatriz, vocês são o motivo pelo qual eu nunca desisti do meu sonho.

RESUMO

A anemia caracteriza-se pela redução da oxigenação tecidual por diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos na corrente sanguínea e é comumente encontrada em pacientes felinos. As anemias são amplamente divididas em regenerativas - perda de sangue ou hemólises e não regenerativas - incluindo anemias por deficiência de ferro, secundária a doença renal e a doenças inflamatórias, além de anormalidades na medula óssea. Os sinais clínicos normalmente são inespecíficos e relacionados à compensação da hipóxia tecidual, e podem estar relacionados com a causa subjacente. Como os gatos possuem diferenças hematológicas marcantes, torna-se essencial um estudo mais detalhado das causas de anemia nesses pacientes. O objetivo deste trabalho consiste em caracterizar e descrever as principais etiologias da anemia em felinos através de uma revisão bibliográfica, demonstrando a importância do diagnóstico diferencial para um correto tratamento.

Palavras-chave: anemia, hemácias, eritrócitos, felinos, hemólise, hemograma, diagnóstico.

ABSTRACT

Anemia is characterized by reduced tissue oxygenation by decreasing the amount of red blood cells in the bloodstream and is commonly found in feline patients. Anemias are widely divided into regenerative - blood loss or hemolysis and non-regenerative - including iron deficiency anemia, secondary to renal disease and inflammatory diseases, as well as abnormalities in the bone marrow. Clinical signs are usually non-specific and related to the compensation of tissue hypoxia, and may also be related to an underlying cause. As the cats got hematological striking differences, a more detailed study of the causes of anemia in these patients becomes essential. The objective of this paper is to characterize and describe the main etiologies of anemia in felines through a bibliographic review, demonstrating the importance of a differential diagnosis for a correct treatment.

Keywords: *anemia, red blood cells, erythrocytes, felines, haemolysis, blood count, diagnosis.*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	8
2.	PARTICULARIDADES DA HEMATOLOGIA FELINA.....	10
3.	CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS.....	13
4.	ANEMIAS REGENERATIVAS.....	15
4.1	Perda de Sangue Aguda.....	15
4.2	Anemia Hemolítica Imunomediada.....	16
4.3	Anormalidades Eritrocitárias Hereditárias que Levam a Hemólise.....	20
4.4	Anemia por <i>Cytauxzoon Felis</i>	21
4.5	Anemia por Corpúsculo de Heinz.....	24
4.6	Anemia Secundária a Hipofosfatemia.....	25
5.	ANEMIAS ARREGENERATIVAS.....	27
5.1	Anemia da Doença Inflamatória.....	27
5.2	Anemia por Doença Renal Crônica.....	28
5.3	Aplasia Pura de Células Vermelhas.....	29
5.4	Doenças da Medula Óssea que Levam a Anemia.....	30
6.	ANEMIA SEMIRREGENERATIVA.....	33
6.1	Anemia por Deficiência de Ferro.....	33
7.	CONCLUSÃO.....	35

REFERÊNCIAS

1. INTRODUÇÃO

O sangue é um tecido fundamental à manutenção de todos os demais tecidos e órgãos do organismo dos animais. O equilíbrio entre o ritmo de produção e de destruição das células do sangue, assim como a conservação da composição do plasma são vitais aos processos de oxigenação, defesa e nutrição dos tecidos. Algumas doenças afetam a produção ou a função dos eritrócitos, resultando em anemia.

A origem da palavra anemia vem do grego “*anaima*” em que “*an*” significa privação e “*haima*” significa sangue. Desse modo, é definida como a diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos (GANCHO, 2015) resultando em menor oxigenação tecidual (THRALL, 2006). As anemias podem ser classificadas pela morfologia dos eritrócitos baseando-se no tamanho da célula e na concentração de hemoglobina, pela resposta da medula óssea, podendo ser regenerativa ou não regenerativa e por mecanismos fisiopatológicos, baseando-se em uma disfunção primária (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006; THRALL, 2006; COUTO, 2010).

Os primeiros passos na avaliação clínica incluem o conhecimento do histórico do paciente e um adequado exame físico (JAVINSKY, 2012). É comum que os gatos só apresentem sinais clínicos quando a anemia se torna muito grave (TASKER, 2012) e isso se deve à fisiologia eritrocitária única da hemácia felina (TASKER, 2012). Eles possuem algumas particularidades hematológicas que os tornam propensos a desenvolver anemias, como a vida útil mais curta dos glóbulos vermelhos e menor volume sanguíneo em comparação com outras espécies (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006).

Os sinais clínicos estão relacionados à menor oxigenação tecidual e a certos mecanismos compensatórios associados (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006; THRALL, 2006). Os mais comuns incluem palidez das membranas mucosas, letargia, menor tolerância ao exercício, perda de peso e anorexia (THRALL, 2006; TASKER, 2012). A queda no número de eritrócitos leva à diminuição da viscosidade sanguínea, então um sopro suave pode estar presente durante a ausculta cardíaca. A hipóxia tecidual leva à vasodilatação, resultando em aumento da frequência cardíaca em uma tentativa de aumentar o débito cardíaco e a oxigenação dos tecidos, também é comum o aumento da frequência respiratória (JAVINSKY, 2012). A febre pode estar presente e indicar uma causa infecciosa. Esplenomegalia, icterícia, hemoglobinúria e, possivelmente, hepatomegalia podem ser evidentes, refletindo a presença de atividade hemolítica (THRALL, 2006; TASKER, 2012).

Para fins diagnósticos, os exames laboratoriais como o hemograma são essenciais. Os principais dados laboratoriais avaliados são o volume globular (VG) ou hematócrito que corresponde à relação entre o volume de eritrócitos e o volume total de sangue, sendo expressa em porcentagem, o volume corpuscular médio (VCM), a concentração hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a contagem de reticulócitos (THRALL, 2006; JAVINSKY, 2012).

Em gatos, ao contrário dos cães, a maioria das anemias não é regenerativa. Muitos sinais clínicos são inespecíficos e várias causas de anemia podem estar presentes simultaneamente, o que torna a classificação diagnóstica um desafio (TASKER, 2006). A tomada de uma decisão terapêutica correta depende da identificação da causa subjacente (JAVINSKY, 2012).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre as principais anemias que acometem os felinos. Esta revisão visa agregar conhecimento sobre o tema proposto e traçar um caminho que direcione para um diagnóstico mais rápido e preciso e que facilite a investigação clínica do veterinário, a fim de agilizar seu diagnóstico e antecipar suas medidas terapêuticas.

2. PARTICULARIDADES DA HEMATOLOGIA FELINA

Os felinos apresentam características fisiológicas específicas que devem ser observadas durante a interpretação dos exames laboratoristas.

Quando há hipoxia causada por hemorragia ou hemólise, eritrócitos imaturos são liberados precocemente na circulação. A imaturidade das células liberadas é proporcional à gravidade da anemia, dessa forma quanto mais grave a anemia, mais jovens são as hemácias liberadas pela medula óssea. Os reticulócitos são as hemácias imaturas, elas ainda apresentam ribossomos no seu interior e menor concentração de hemoglobina. Desse modo, são reconhecidos dois tipos de reticulócitos felinos: os agregados e os pontilhados. Os reticulócitos agregados são células mais jovens que amadurecem durante doze horas e se tornam reticulócitos pontilhados. E estes últimos podem permanecer na circulação até um mês após um evento anêmico. Por essa razão, apenas a presença de reticulócitos agregados no sangue representam a evidência de regeneração em andamento no caso dos gatos.

Os reticulócitos são células maiores e por este motivo o aumento do tamanho celular representa indícios de regeneração. Na infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV), o vírus invade células precursoras nucleadas não permitindo que a linhagem amadureça e a medula óssea acaba liberando estes precursores eritróides na corrente sanguínea. Desse modo, o aumento do tamanho celular visto nesses casos se deve a presença dessas células mais jovens e não de reticulócitos, não indicando regeneração (THRALL, 2006; JAVINSKY, 2012; TASKER, 2012).

Segundo Fleischman (2012) a reposta regenerativa tem picos do quarto ao sétimo dia após o início da anemia e o declínio se dá após duas ou três semanas em cães e de nove a treze dias em gatos, assumindo que a causa subjacente da anemia tenha sido tratada. A expectativa de vida dos eritrócitos felinos é de cerca de 70 a 80 dias e o volume sanguíneo constitui cerca de seis a oito por cento do peso corporal (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006; CHRISTIAN, 2010; KORMAN *et al*, 2013). Portanto, gatos tendem a desenvolver anemias mais rapidamente, devido a menor sobrevida dos eritrócitos associada com a menor massa eritrocitária, (GRUFFYDD-JONES, 2011).

A hemácia felina também possui a capacidade de modular a afinidade de oxigênio em resposta à anemia (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006; JAVINSKY, 2012). O 2,3-difosfoglicerato (2-3 DPG) é um produto do metabolismo do eritrócito e está presente no seu interior. Ele diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio o que resulta em liberação do oxigênio para os tecidos. Então, quanto maiores os níveis de 2,3-DPG, menor será a afinidade

da hemoglobina pelo oxigênio, e conseqüentemente mais oxigênio é liberado aos tecidos (BOOTHE, 2001). Contudo, em comparação com outras espécies, as hemoglobinas dos felinos possuem naturalmente baixas concentrações de 2,3-difosfoglicerato, mas também baixa afinidade por oxigênio (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006). Por esse motivo, o oxigênio é liberado mais prontamente para os tecidos nessa espécie independente da concentração de 2-3 DPG. Esta também pode ser uma explicação para a concentração de hemoglobina e o hematócrito nos gatos normais serem inferiores aos dos cães normais (JAVINSKY, 2012).

A hemoglobina felina é ainda mais instável e suscetível à oxidação por apresentar oito grupos sulfidrilas na molécula de hemoglobina, enquanto outras espécies apresentam geralmente dois grupos. A presença desses grupos facilmente oxidáveis facilita a formação do Corpúsculo de Heinz no gato (CHRISTIAN, 2010).

A avaliação do esfregaço sanguíneo providencia informações sobre a natureza da anemia através da observação da morfologia dos eritrócitos. As anormalidades morfológicas podem ser artefatos ou podem indicar a doença primária. Alguns exemplos são a presença de esferócitos, autoaglutinação, *rouleaux*, Corpúsculos de Heinz, equinócitos, esquistócitos, corpúsculo de Howell-Jolly, entre outros (JAVINSKY, 2012).

Os esferócitos são células pequenas e com menor palidez central que derivam de uma eritrofagocitose incompleta que ocorre na hemólise extravascular (THRALL, 2006; JAVINSKY, 2012). Em cães, a presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo sugere anemia hemolítica imunomediada (AHIM), entretanto nos felinos os esferócitos são difíceis de serem identificados, pois se apresentam muito semelhantes às hemácias dessa espécie (KOHN *et al*, 2006; FLEISCHMAN, 2012; SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016).

Na autoaglutinação, os eritrócitos estão aglomerados e revestidos de anticorpos, o que é característico dos casos AHIM. A formação de *rouleaux* é um artefato que se apresenta semelhante a uma pilha de moedas na avaliação do esfregaço sanguíneo. É importante diferenciar a autoaglutinação da formação de *rouleaux* lavando as células com solução salina, os aglomerados formados por *rouleaux* se dispersam e no caso de um resultado positivo para autoaglutinação, o agrupamento de eritrócito se mantém indicando AHIM. Os Corpúsculos de Heinz são hemoglobinas que sofrem oxidação e desnaturação e formam inclusões nas hemácias, estas inclusões são vistas como uma projeção na superfície da membrana celular. Os equinócitos são artefatos e apresentam projeções uniformes e pontudas, seu reconhecimento é importante, pois podem aparecer como pequenos anéis imitando a formação dos anéis do *Mycoplasma haemofelis*. Os esquistócitos são fragmentos de eritrócitos que

podem estar presentes na anemia por deficiência de ferro. Os Corpúsculos de Howell-Jolly são remanescentes intracitoplasmáticos de materiais nucleares das hemácias que podem imitar parasitas de células vermelhas (JAVINSKY, 2012).

Quando ocorre hemólise intravascular na AHIM, os anticorpos ligados à membrana dos eritrócitos em circulação ativam o sistema complemento levando a lise da hemácia, nesse caso eritrócitos “fantasmas” podem ser encontrados no esfregaço sanguíneo (THRALL, 2006).

3. CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS

As anemias são classificadas com o objetivo de determinar os possíveis mecanismos fisiopatológicos (GONZÁLEZ; SILVA, 2008). O hemograma deve ser o exame de triagem solicitado para esclarecer uma suspeita clínica e, através dele classificam-se as anemias morfológicamente com base no VCM e na CHCM. A resposta da medula óssea à anemia é obtida através da determinação do grau de reticulocitose no sangue (TASKER, 2006).

O VCM é o que nos indica o tamanho das hemácias, classificando as anemias como microcíticas, quando as hemácias se apresentam em tamanho menor que o normal, normocíticas, quando apresentam tamanho normal ou macrocíticas, se forem maior que o tamanho normal, indicando a presença de células jovens, recém-produzidas. A CHCM indica a cor dos eritrócitos, então a anemia pode ser normocrômica, quando este teor é normal ou hipocrômica, quando tem teor diminuído de hemoglobina. A hipercromia não ocorre, pois as hemácias não transportam em seu citoplasma mais hemoglobina que o normal (THRALL, 2006, GONZÁLEZ; SILVA, 2008).

Esses parâmetros indicam a capacidade de resposta da medula óssea, assim como a presença ou não de reticulócitos (células imaturas) na corrente sanguínea. Anemias regenerativas indicam que a medula óssea é capaz de responder a anemia adequadamente, caracterizando-se pela liberação de células imaturas, sendo relacionadas com perda de sangue e hemólise. São necessários dois a três dias para uma resposta regenerativa tornar-se evidente no sangue (THRALL, 2006; FLEISCHMAN, 2012; JAVINSKY, 2012). Sendo assim, as anemias provocadas por hemorragia, nas primeiras 48- 96 horas podem ser consideradas não regenerativas porque a medula ainda não foi capaz de desenvolver uma resposta adequada (COUTO, 2010). Anemias regenerativas são caracterizadas por macrocitose, anisocitose e hipocromasia. No esfregaço sanguíneo a anisocitose e a policromasia devem-se à presença dos reticulócitos e dependem do grau da regeneração (FLEISCHMAN, 2012).

Nos casos em que não encontramos a evidência de células imaturas, a anemia é não regenerativa indicando falta de eritropoietina ou disfunção da medula óssea, por causas inerentes a ela como neoplasias, mielofibroses e mielodisplasias ou por fatores extrínsecos como na doença renal crônica, na infecção pelo FeLV, nas doenças inflamatórias e em lesões tóxicas na medula. Este tipo de anemia apresenta curso clínico crônico e início lento (THRALL, 2006; FLEISCHMAN, 2012).

A anemia por deficiência de ferro é tradicionalmente classificada como arregenerativa, mesmo apresentando certo grau de regeneração. Além disso, se apresentam microcíticas e

hipocrômicas, o que difere das demais anemias não regenerativas que normalmente são normocíticas e normocrômicas. Desse modo, a anemia por deficiência de ferro pode ser classificada como semirregenerativa e será tratada em um capítulo à parte (COUTO, 2010).

4. ANEMIAS REGENERATIVAS

4.1 Perda de Sangue Aguda

A hemorragia aguda é relativamente comum em gatos, particularmente após trauma, incluindo cirurgias (TASKER, 2006).

No início de um quadro de hemorragia aguda, antes que os reticulócitos possam ser produzidos e liberados na circulação, a anemia pode ser considerada não regenerativa. A palidez vista nesta situação não é devido à anemia, mas à diminuição do fluxo sanguíneo para a mucosa com o objetivo de proteger o coração, cérebro e vísceras. Após 12 a 24 horas, há um deslocamento da água do espaço intersticial para o espaço intravascular que leva à diminuição do hematócrito e da proteína total. Os reticulócitos aparecem na circulação após quatro ou cinco dias, a anemia torna-se regenerativa (JAVINSKY, 2012; GANCHO, 2015).

O diagnóstico da anemia por perda de sangue é feito com base no histórico do paciente, achados físicos e na diminuição na concentração total de proteína (JAVINSKY, 2012). O exame físico somado a radiografias do tórax e abdomen pode identificar a presença de hemorragia intracavitária em casos de trauma e ruptura de tumor, e a avaliação do líquido abdominal e torácico pode ser necessária. A presença de hematêmese, hematoquesia ou melena são evidências de sangramento gastrointestinal. Os exames que auxiliam no diagnóstico incluem análises fecais, imagens abdominais e endoscopia (FLEISCHMAN, 2012; THRALL, 2006).

Anormalidades nos testes de hemostasia são observadas frequentemente em gatos com doenças hepáticas, peritonite infecciosa felina ou neoplasia; porém, hemorragias espontâneas são extremamente raras nesses pacientes. A diminuição de plaquetas ou trombocitopenia resultando em hemorragia espontânea é ocasionalmente vista em felinos com distúrbios medulares induzidos por retrovirus, como no vírus da leucemia felina (COUTO, 2010).

A combinação de reticulocitose e hipoproteinemia indica anemia por hemorragia. A regeneração é indicada pela anisocitose e policromasia, visto no esfregaço sanguíneo. O teor plasmático de proteína deve retornar ao normal em aproximadamente sete dias, a menos que a perda de sangue se torne crônica levando a anemia por deficiência de ferro (TASKER 2012; THRALL, 2006).

Uma perda de sangue aguda e grave causa choque hipovolêmico e é a consequência mais preocupante da perda de sangue (TASKER, 2012). Se os sinais clínicos forem suficientes grave, uma transfusão de sangue total deve ser considerada, assim como uma

reposição de volume vigorosa com fluidos cristalóides isotônicos (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006).

4.2 Anemia Hemolítica Imunomediada

As anemias hemolíticas ocorrem devido ao aumento da destruição de eritrócitos. A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é considerada a causa mais comum de hemólise e decorre de uma resposta imunológica direcionada contra antígenos de eritrócitos, antígenos não eritrocitários aderidos à superfície ou que são semelhantes a antígenos eritrocitários (JAVINSKY, 2012).

A anemia hemolítica imunomediada pode ser primária, de etiologia desconhecida; ou secundária, quando outras disfunções estão presentes e são a causa, como neoplasias, doenças inflamatórias, doenças hereditárias, agentes infecciosos como FeLV e *Mycoplasma haemofelis*, alguns medicamentos e após transfusão sanguínea de doadores incompatíveis (TASKER, 2006). Também há descrição de AHIM em gatos que sofrem de doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso (KOHN *et al*, 2006).

A remoção exacerbada dos eritrócitos é conduzida pelo sistema fagocitário mononuclear do baço ou por lise mediada por sistema. Nos gatos a lise extravascular é a mais comum e pode originar frequentemente autoaglutinação (KOHN *et al*, 2006). A hemólise intravascular, apesar de menos comum, pode manifestar-se em isoeritrolise neonatal grave, hipofosfatemia e intoxicações por paracetamol (Gruffydd-Jones, 2011).

O diagnóstico da hemólise imunomediada em gatos tradicionalmente se baseia na detecção de anticorpos ligados a eritrócitos (Teste de Coomb's) ou aglutinação persistente de eritrócitos. No entanto, nenhuns desses testes distinguem a AHIM primária da secundária, e o diagnóstico de AHIM primária acaba sendo por exclusão. A aglutinação persistente após diluição em solução salina tem sido muito relatada em gatos com AHIM; assim, a determinação de fragilidade osmótica eritrocitária pode ser importante ferramenta de diagnóstico. No teste de aglutinação mistura-se uma pequena quantidade de sangue com uma gota de solução salina isotônica sobre uma lâmina de vidro, e a aglutinação permanece quando o resultado é positivo. É importante diferenciar a aglutinação da formação de *rouleaux*, que é comum em gatos. O empilhamento das células (*rouleaux*) se desfaz, ao contrário das hemácias aglutinadas (KOHN *et al*, 2006; THRALL, 2006; JAVINSKY, 2012; SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016).

O teste de Coomb's ou teste de antiglobulina direta (TAD) detecta anticorpos IgM anti-eritrócitos ou grandes quantidades de anticorpos IgG anti-eritrócitos revestindo os

eritrócitos. Um teste direto de Coomb's é desnecessário quando o teste de aglutinação der positivo, pois ambos testam a mesma coisa. Apesar do teste de Coomb's ser indicativo de AHIM, o resultado deve ser avaliado com cuidado já que um tratamento prévio com corticóide pode diminuir a quantidade de anticorpos aderidos na superfície da hemácia, resultando em falso negativo (KOHN *et al*, 2006; THRALL, 2006; JAVINSKY, 2012; SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016).

Em um estudo realizado por Kohn *et al* (2006), observou-se 23 gatos anêmicos com Teste de Coomb's ou aglutinação persistente de eritrócitos positivos; sendo que 19 dos 23 gatos positivos apresentaram AHIM primária, e a maior incidência foi em gatos adultos jovens, machos e com idade média de dois anos. No mesmo estudo, gatos anêmicos com etiologia não imune apresentaram Teste de Coomb's negativo, assim como gatos não anêmicos (KOHN *et al*, 2006; COUTO, 2010).

Os gatos com AHIM, primária ou secundária, exibem sinais clínicos relacionados à anemia e alguns sinais adicionais podem estar presentes em gatos com doenças secundárias. A esplenomegalia pode ser identificada como consequência do aumento da destruição de hemácias danificadas (THRALL, 2006). Segundo Couto (2010) aproximadamente metade dos cães e uma pequena porcentagem dos gatos com anemia hemolítica apresentam icterícia como sinal clínico. A temperatura corporal será normal em casos não infecciosos.

É importante avaliar o perfil retroviral do gato, já que agentes infecciosos como o FeLV pode ser a causa base de um quadro de AHIM. A leucocitose ou neutrofilia com desvio à esquerda presente nos casos de AHIM primária em cães, está ausente nos gatos. A contagem de plaquetas permanece dentro do intervalo de referência. Apesar de comum em cães com AHIM, a evidência de coagulação intravasculares disseminada (CID) é incomum em felinos. O esfregaço sanguíneo além de indicar policromasia e anisocitose, confirmando a regeneração, identifica agregados de plaquetas descartando casos de falsa trombocitopenia, além de permitir a identificação de parasitas intraeritrocíticos ou alterações morfológicas no eritrócito, que podem ser causas de AHIM secundária. Por provocar hipóxia lobular no fígado, a anemia pode levar ao aumento da atividade da enzima alanina aminotransferase (ALT), alterando o perfil bioquímico (JAVINSKY, 2012).

As fortes características hemolíticas dos aloanticorpos anti-A encontradas no soro de gatos tipo B são responsáveis pela hemólise frequentemente fatal que ocorre em filhotes com menos de um dia de vida, conhecida como isoeritrolise neonatal (SILVESTRE-FERREIRA; PASTOR, 2010; JAVINSKY, 2012).

O sangue felino tem naturalmente aloanticorpos com potencial hemolítico contra outros tipos de sangue. Desse modo, a isoertrólise neonatal felina se dá quando gatas tipo B cruzam com gatos machos de tipo A gerando filhotes tipo A. A exposição a anticorpos maternos anti-A contra o grupo sanguíneo do recém-nascido leva a hemólise. Como a placenta felina só permite uma pequena e insignificante passagem de anticorpos maternos durante a gestação, a absorção dos anticorpos anti-A ocorre passivamente por colostro, nas primeiras 12-24h após o nascimento. (SILVESTRE-FERREIRA; PASTOR, 2010).

Os filhotes afetados podem morrer em poucas horas sem ter apresentando qualquer tipo de sinal clínico, ou em poucos dias, com sinais clínicos como hemoglobinúria, icterícia, anorexia e perda de peso. Os que sobrevivem podem desenvolver necrose na ponta da cauda pela aglutinação das hemácias no leito vascular (KNOTTENBELT; BLACKWOOD, 2006; SILVESTRE-FERREIRA; PASTOR, 2010). O diagnóstico é feito por meio de tipagem sanguínea da gata e dos filhotes e, por ser muito agudo, esse episódio de anemia hemolítica normalmente não obtém sucesso terapêutico (JAVINSKY, 2012).

Esse mesmo tipo de anemia pode ocorrer quando há transfusão de tipos sanguíneos não compatíveis. No caso particular dos pacientes felinos, a administração de sangue tipo A em gatos tipo B pode originar uma reação transfusional grave com rápida destruição dos eritrócitos sem precisar de uma prévia sensibilização (BUCHELER; GINGER, 1993; PRITTE, 2003). Algumas reações são tão graves que levam a morte. O tratamento inclui suspender a transfusão, tratar com glicocorticóides, epinefrina, fluidoterapia e a prevenção se dá por tipagem sanguínea e prova cruzada (JAVINSKY, 2012).

Algumas espécies de hemoplasmas são associadas à anemia hemolítica em felinos. Entre as várias espécies, o *Mycoplasma haemofelis* é a espécie mais patogênica, sendo capaz de causar anemia hemolítica grave em gatos imunocompetentes. As espécies *Candidatus Mycoplasma haemominutum* e *Candidatus Mycoplasma turicensis* são menos patogênicos e geralmente só resultam em anemia se existir uma doença subjacente (TASKER, 2012). Esses organismos são pequenas bactérias gram negativas que aderem à superfície de eritrócitos causando dano celular, a membrana é danificada e pode revelar antígenos anteriormente escondidos do sistema imunológico, então o baço remove estes eritrócitos danificados e conseqüentemente o tempo de sobrevivência celular é afetado culminando em anemia (TASKER, 2009; JAVINSKY, 2012).

O modo de transmissão é pouco compreendido (JAVINSKY, 2012). Artrópodes, especialmente pulgas (*Ctenocephalides felis*), são sugeridas como possíveis vetores. O

contato social agressivo entre gatos, como lutas e mordeduras com troca de sangue, pode estar envolvido na transmissão de infecção (TASKER, 2009; JENKINS, 2013).

Gatos machos jovens com exposição ao ar livre são mais suscetíveis e comumente trazidos para o veterinário por motivos semelhantes aos da maioria dos outros gatos com anemia (TASKER, 2009; JAVINSKY, 2012).

A anemia causada por infecção por hemoplasma felino deve ser macrocítica, normocrômica ou hipocrômica e regenerativa. Os achados físicos incluem febre, mucosas pálidas, esplenomegalia e icterícia e a gravidade dos sinais clínicos depende das espécies de micoplasmas envolvidas, da taxa de desenvolvimento e do grau de anemia. A presença de coinfeção por FeLV resulta em uma doença mais grave. No entanto, a infecção simultânea com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) não está associada ao diagnóstico (TASKER, 2009; JAVINSKY, 2012).

A investigação deve incluir contagem de reticulócitos agregados e de plaquetas, teste de Coomb's e testes retrovirais (FIV e FeLV) (JAVINSKY, 2012). O diagnóstico de hemoplasmose é baseado em citologia por exame de esfregaço de sangue, reação em cadeia da polimerase (PCR) ou ambos. A avaliação do esfregaço sanguíneo é a mais usada na prática clínica, mas sensibilidade da citologia para o diagnóstico é menos de 30% devido a natureza cíclica da parasitemia, podendo os organismos estarem ausentes na amostra. A PCR se tornou o método de diagnóstico de escolha devido à sua maior sensibilidade e especificidade diagnóstica quando comparado com a citologia. Um resultado positivo da PCR indica a presença de DNA do micoplasma; porém portadores da infecção também são identificados neste teste e dessa forma, nem sempre a doença clínica esta associada ao resultado do exame. O teste de Coomb's é frequentemente positivo (JAVINSKY, 2012; JENKINS, 2013).

A doxiciclina é eficaz no tratamento da doença. No entanto, estenoses esofágicas são uma possível complicação do uso da doxiciclina e deve-se garantir que a dosagem seja sempre seguida por uma pequena quantidade de comida ou seringa de água para estimular a deglutição completa e evitar a esofagite e posterior estenose. Fluoroquinolonas também podem ser eficazes no tratamento da micoplasmose e prednisolona tem sido utilizada para controlar o componente imunomediado da anemia. Se a doença e a anemia são graves, pode ser necessário realizar uma transfusão de sangue (TASKER, 2012).

O prognóstico para hemoplasmose é bom se a terapia é iniciada rapidamente e pode não ser tão bom para gatos com doença concomitante, como a FeLV (TASKER, 2012). Embora a anemia resolva-se em gatos tratados, a maioria dos gatos permanece com infecção

latente, e a doença pode reaparecer após imunossupressão ou doença concomitante (TASKER, 2009).

Na anemia hemolítica imunomediada induzida pelo FeLV há a integração do DNA proviral em precursores eritróides, o que altera mecanismos reguladores de antígenos ou mecanismos que induzem a expressão de um antígeno desconhecido na superfície dessas células levando a destruição imunomediada e, conseqüentemente, anemia. A maioria dos casos de AHIM por FeLV está associada com micoplasmose, como já relatado, e o diagnóstico se dá por testes sorológicos de FIV e FeLV, PCR para micoplasmose, teste de Coomb's e de aglutinação eritrocitária, além da exclusão de outras causas de hemólise.

4.3 Anormalidades Eritrocitárias Hereditárias que Levam a Hemólise

Existem dois defeitos hereditários em eritrócitos felinos relacionados com as raças Abissínio e Somali. Ambos os defeitos afetam o tempo de sobrevivência dos eritrócitos. Um envolve uma deficiência da enzima piruvato kinase (PK) e o outro o aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos. Ambos são herdados de forma autossômica recessiva e são identificados em gatos jovens com anemia hemolítica, negativos no teste de Coomb's (JAVINSKY, 2012). A enzima piruvato qinase está envolvida no último passo da produção de energia de uma hemácia e produz uma molécula de trifosfato de adenosina (ATP) de alta energia e essa energia é responsável pela longevidade de um eritrócito e por manter a flexibilidade da membrana celular, que permite que a célula atravesse pequenos capilares. A deficiência piruvato kinase leva à privação de energia dentro dos glóbulos vermelhos e reduz o seu tempo sobrevivência (GRACE, 2015). A deficiência de PK pode ser assintomática em gatos, por se apresentar como uma anemia crônica com crises hemolíticas intermitentes; então as anormalidades podem ser descobertas em exames de rotina. É incerto o que pode desencadear as crises hemolíticas nos gatos afetados, mas acredita-se que situações estressantes como doenças infecciosas podem provocar uma súbita ativação do sistema monocítico fagocitário. Gatos heterozigotos para esse gene têm atividade intermediária de PK e são portadores assintomáticos, podendo transmitir o defeito (KHON; FUMI, 2008; JAVINSKY, 2012).

Os gatos abissínios e somalis com deficiência de PK são geralmente jovens adultos quando se apresentam para avaliação. Os sinais clínicos são sinais clássicos de anemia, incluindo esplenomegalia. Outras causas mais comuns de hemólise devem ser eliminadas. O hemograma com contagem de reticulócitos agregados e o perfil bioquímico devem ser

realizados. A anemia na maioria é regenerativa com macrocitose e policromasia (JAVINSKY, 2012). Alguns gatos têm uma linfocitose e hiperglobulinemia (KHON; FUMI, 2008).

A fragilidade da membrana dos eritrócitos deriva de um possível defeito herdado na membrana celular dessas células em gatos Somalis e Abssínios e a apresentação clínica não difere da deficiência de piruvato kinase (JAVINSKY, 2012).

Um teste de DNA para a deficiência de PK está disponível e seria interessante a utilização deste em gatis de gatos destas raças. Para o diagnóstico da fragilidade osmótica dos eritrócitos, utiliza-se um teste com uma amostra de sangue em uma série diluições em solução salina (JAVINSKY, 2012). A membrana das hemácias perde a bomba sódio potássio (Na/K) ATPase durante a maturação e não há o controle do volume celular através da eliminação ativa de solutos. No teste, as células aumentam de tamanho até atingir um volume crítico e acabam sofrendo lise. A hemólise de eritrócitos dos pacientes com a deficiência ocorre em maior proporção do que em amostras de controle (ELIAS, 2004). Nos casos de fragilidade osmótica, os gatos possuem a atividade da enzima PK normal; já, os gatos que apresentam deficiência de PK, têm fragilidade osmótica relativamente normal (JAVINSKY, 2012).

Alguns gatos respondem ao tratamento com corticóide e outros melhoraram sem nenhum tratamento. A esplenectomia pode ser realizada em gatos que não respondem ou têm eventos hemolíticos recorrentes (KHON; FUMI, 2008).

4.4 Anemia por *Cytauxzoon Felis*

Cytauxzoon felis é um hemoparasita pertencente ao filo apicomplexa e membro da família *Theilariidae*, e dependendo da fase de infecção pode ser classificado como esquisonte (nas células fagocíticas) e piroplasma (no eritrócito) (AUGUST, 2011; GREENE, 2012). A doença produz infecção e doença grave em gatos domésticos, leões e tigres. Gatos selvagens (lince, leões de montanha, onças) podem atuar como reservatórios ou hospedeiros incidentais, assim como gatos domésticos também podem abrigar infecções subclínicas e podem atuar como reservatórios (LLORET *et al.*, 2015).

A citauxzoonose felina é uma doença sazonal e vista na época da primavera até o início do outono, associada ao pico de atividade do carrapato vetor e ocorre geralmente em áreas rurais ou suburbanas arborizadas, devido maiores chances de exposição a carrapatos (REICHARD *et al.*, 2008). Não há associação com gênero, raça ou idade e não é necessária uma imunossupressão para o desenvolvimento da doença. Também não existem

comprovações de que gatos infectados com retrovírus sejam mais susceptíveis (AUGUST, 2011).

O agente é transmitido por carrapatos heteroxenos das espécies *Dermacentor variabilis* e *Amblyomma americanum* (QUINN et al., 1997; BONDY et al. 2005), que ingerem glóbulos vermelhos infectados com merozoítos (forma de piroplasma) ao se alimentarem do sangue dos gatos domésticos. O parasita inicia um processo de replicação sexuada (gametogênese) no intestino e nas glândulas salivares do carrapato, levando à formação de esporozoítos, que são a forma infecciosa. No felídeo, os esporozoítos inoculados entram em células mononucleares fagocíticas, onde sofrem replicação assexuada (esquizogonia e fissão binária) gerando grandes estruturas conhecidos como esquizontes (LLORET *et al.*, 2015).

Quando os esquizontes se rompem na circulação, os merozoítos que estão nos macrófagos são liberados e penetram nos eritrócitos por endocitose, e em seguida, a parasitemia se desenvolve e se formam inclusões eritrocíticas na forma de anel (piroplasma) (MACGAVIN, 2013). Esta é a doença em estágio tardio, com eritroparasitemia, em que os piroplasmas podem ser prontamente observados em esfregaços sanguíneos (LLORET *et al.*, 2015).

É a forma esquizonte de *C. felis*, residente intracelular de macrófagos, que é responsável pela doença clínica. Essas células parasitadas tornam-se muito grandes e a obstrução vascular é considerada o principal mecanismo fisiopatológico da doença. A oclusão de pequenas vênulas e capilares pode ocorrer em qualquer tecido, mas é mais vista no pulmão, fígado, baço e linfonodos e essa obstrução leva a hipóxia, trombose parasitária, insuficiência circulatória, infecção dos tecidos e uma resposta inflamatória sistêmica grave, que pode levar à disfunção de vários órgãos, distúrbios endoteliais promovendo coagulação intravascular disseminada (CID) e morte dentro de três semanas de infecção. A hemólise desencadeada pela presença de piroplasmas nos eritrócitos pode ser vista mais tardiamente e contribui pouco para a patogênese da doença (SNIDER *et al.*, 2010; LLORET *et al.*, 2015).

O início dos sinais clínicos ocorre de uma a duas semanas após a infecção e são inespecíficos. Muitas vezes, os proprietários relatam início repentino dos sinais em um gato previamente saudável. A gravidade da doença progride em horas e os gatos apresentam depressão, anorexia, febre alta, icterícia, dispneia, taquicardia, dor generalizada, desidratação e vocalização. Alguns gatos podem evoluir para sinais neurológicos (ataxia, convulsões, nistagmo), hipotermia, estado moribundo e coma (LLORET *et al.*, 2015). A pirexia entre 39,4°C e 41,6°C é um sinal clínico característico da doença, mas em animais moribundos pode

ocorrer hipotermia (GREENE, 2012). A doença tem um curso rápido e muitos gatos morrem dentro de dias do início dos sinais clínicos (BIRKENHEUER *et al.*, 2006).

Na prática, o diagnóstico é geralmente obtido por identificação de *C. felis* nos esfregaços sanguíneos e/ou aspirados com agulha fina do fígado, baço e linfonodos usando coloração tipo Romanowsky. A identificação de piroplasmas em hemácias confirma a infecção e sendo vistos na forma clássica de anel intraeritrocitário de 1-2 μm de diâmetro. Os merozoítos podem ser identificados como um achado incidental em gatos saudáveis ou em gatos que sobreviveram à infecção aguda. Os esquizontes são vistos em esfregaços sanguíneos dentro de células mononucleares, na infecção aguda. Os esquizontes se formam mais cedo na infecção do que os piroplasmas e, portanto, podem ser identificados em gatos infectados que são piroplasma-negativos (LLORET *et al.*, 2015).

Os exames hematológicos e bioquímicos são auxiliares no diagnóstico da citauxzoonose. As alterações mais frequentes e importantes são a anemia arregenerativa normocítica normocrômica (ROTSTEIN *et al.*, 1999); leucopenia com neutrófilos tóxicos, linfopenia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas. Essas mudanças são associadas à eritrofagocitose e síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). O curso rápido da doença não permite que a anemia se torne regenerativa, gatos sobreviventes podem desenvolver regeneração. Os tempos de coagulação geralmente estão aumentados devido à CID. Outras anormalidades bioquímicas incluem hipoalbuminemia, hiperglicemia, azotemia pré-renal e distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos (LLORET *et al.*, 2015).

As formas intraeritrocitárias de *C. felis* podem ser confundidas com *Babesia felis*, e o que diferencia os dois parasitos é que *Cytauxzoon* sp faz ciclo tecidual e sanguíneo, enquanto *Babesia* sp só faz ciclo sanguíneo (HOOVER *et al.*, 1994).

O tratamento se dá através da terapia de suporte, incluindo fluidoterapia intensiva, oxigenoterapia, terapias antitrombóticas com heparina, transfusão de compostos sanguíneos, antibióticos e analgésicos, que são extremamente importantes para manter o gato vivo enquanto as drogas antiprotozoárias e o sistema imunológico fazem seu trabalho. Os gatos que sobrevivem aos primeiros dias de tratamento, apresentam uma melhoria gradual ao longo dos dias (COHN *et al.*, 2011). Cytauxzoonose é tipicamente uma doença aguda e grave com alta taxa de mortalidade, muitos gatos morrem dentro de uma semana do início dos sinais clínicos. Com os recentes avanços em tratamento, isso pode não ser mais verdade, embora o prognóstico deva permanecer reservado (LLORET *et al.*, 2015).

4.5 Anemia por Corpúsculo de Heinz

Os corpúsculos de Heinz e a metemoglobina se desenvolvem facilmente em gatos expostos a agentes oxidativos. Esta espécie possui hemoglobinas mais suscetíveis à oxidação e desnaturação, e essa facilidade é atribuída, como já citado, à presença de oito grupos sulfidrilas altamente reativos na molécula de hemoglobina (CHRISTOPHER; WHITE; EATON, 1990). A metemoglobina ocorre quando o ferro do grupo heme é oxidado do estado ferroso (Fe^{2+}) em íon férrico (Fe^{3+}) e passa a não se ligar ao oxigênio da hemoglobina. Essa forma do ferro é incapaz de transportar o oxigênio, porém este é um processo reversível. Já, a formação de Corpúsculos de Heinz ocorre quando a metemoglobina causa agregação proteica e consequente desnaturação desse agregado na membrana do eritrócito, formando uma estrutura semelhante a uma bolha. Estas inclusões são reconhecidas pelo sistema fagocítico mononuclear do baço e fígado e os eritrócitos são retirados da circulação por hemólise extravascular. Ocorre também a opsonização do corpúsculo por sistema complemento, mas de uma maneira menos eficiente, há ruptura de alguns eritrócitos na circulação causando hemólise intravascular (FIGHERA *et al*, 2002; SOUZA; AMORIM,2008).

Muitos casos de anemia hemolítica por Corpúsculo de Heinz são resultantes da ausência de enzimas necessárias para a redução da metemoglobina e da ingestão de substância oxidantes como cebola, ou da ação de drogas oxidantes como a acetaminofeno e o propilenoglicol (REBAR, 2003). Contudo, os mecanismos específicos pelos quais os fármacos oxidantes causam hemólise por corpúsculo de Heinz são desconhecidos (CHRISTOPHER; WHITE; EATON, 1990).

O paracetamol ou acetaminofeno é um analgésico e antipirético muito utilizado na medicina humana. Esse fármaco não possui atividade anti-inflamatória e é contraindicado para gatos por provocar intoxicação grave com risco de morte, pois gatos possuem baixos níveis da enzima glicuroniltransferase. Essa enzima é responsável pela etapa final da metabolização e consequente excreção do paracetamol. A falta da enzima gera quantidade elevada de um metabólito tóxico reativo do acetaminofeno, causando lesão oxidativa na hemoglobina e nos hepatócitos (THRALL, 2006; ANDRADE; NOGUEIRA, 2011).

Os sinais clínicos dessa intoxicação em gatos são letargia, anorexia, mucosas pálidas ou ictericas, vômitos, edema de pata, hipotermia, taquicardia e dispneia acentuada e cianose (SOUZA, 2003; JAVINSKY, 2012). Observa-se sangue com cor de chocolate, como consequência da formação de metemoglobina, e no esfregaço sanguíneo, há Corpúsculos de

Heinz nos eritrócitos. Outras alterações laboratoriais incluem hiperbilirrubinemia, hemoglobinúria, hematúria, bilirrubinúria e proteinúria, além de elevação da atividade sérica das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (SOUZA; AMORIM, 2008).

O tratamento de suporte deve ser iniciado imediatamente caso a ingestão tenha ocorrido há menos de duas horas, com lavagem gástrica com carvão ativado, fluidoterapia, transfusão de sangue, se necessária, e oxigenioterapia (SOUZA, 2003). Administra-se N-acetilcisteína com o objetivo de aumentar a quantidade disponível do tripeptídeo que se conjuga com o metabólito tóxico para ser excretado, ácido ascórbico por sua capacidade de converter a metemoglobina em hemoglobina e também pode-se fornecer cimetidina, a fim de retardar a produção de compostos intermediários tóxicos. É de grande importância a avaliação da atividade das enzimas hepáticas para monitorização do dano hepático (MANOEL, 2008).

4.6 Anemia Secundária a Hipofosfatemia

A hemólise secundária a hipofosfatemia grave é uma condição extremamente rara, mas já relatada em felinos com *diabetes mellitus* e com lipidose hepática idiopática. O tratamento com insulina exógena nos pacientes diabéticos ou o aumento da insulina endógena na alimentação dos pacientes anoréxicos e lipidóticos, pode agravar a hipofosfatemia (ADAMS; WEISS, 1993).

A administração de insulina resulta em uma mudança na concentração intracelular de fosfato à medida que a glicose entra na célula. Gatos com estas doenças podem já ter baixas concentrações de fosfato sérico, essa característica somada a ação da insulina no fósforo intraeritrocitário leva a depleção da molécula de trifosfato de adenosina (ATP). A perda desse fosfato de alta energia leva a incapacidade do eritrócito de manter a forma biconcava, aumenta a fragilidade osmótica e a susceptibilidade ao estresse oxidativo. O resultado é a remoção dessas células pelos macrófagos no baço e uma anemia hemolítica se desenvolve (ADAMS; WEISS, 1993; JAVINSKY, 2012).

Por ser um episódio de hemólise aguda, o hematócrito reduz drasticamente e a anemia é normocítica normocrômica e não regenerativa. Gatos sobreviventes desenvolvem anemia regenerativa. O aumento dos Corpúsculos de Heinz como resultado do estresse oxidativo, pode ser encontrado no exame de esfregaço sanguíneo. Esferócitos são achados comuns nos quadros de anemia por hipofosfatemia que ocorrem em humanos e cães, porém são difíceis de documentar em felinos. É importante avaliar de forma preventiva os níveis de fosfato sérico

em gatos diabéticos e com lipidose idiopática porque o desenvolvimento da anemia pode complicar a sua recuperação (ADAMS; WEISS, 1993; JAVINSKY, 2012).

Recomenda-se a suplementação quando a concentração de fosfato sérico for inferior a 0,65 mmol / L. Fosfato de sódio ou fosfato de potássio devem ser administrados por via intravenosa em soluções livres de cálcio. O paciente deve ser monitorado para controle de hipocalcemia, por ser uma complicação comum nesse tratamento. Ao atingir o mínimo de 0,65 mmol/L de fosfato sérico, pode-se começar a suplementação oral (JAVINSKY, 2012).

5. ANEMIAS ARREGENERATIVAS

5.1 Anemia da Doença Inflamatória

A anemia da doença inflamatória ou anemia da doença crônica é a segunda mais prevalente após a anemia causada por deficiência de ferro, e é caracterizada pela presença de uma doença infecciosa (fúngica, bacteriana ou viral), inflamatória ou neoplásica como base. Os mecanismos patogênicos são: alterações na eritropoese, diminuição da sobrevivência das hemácias e resposta inadequada da medula à hemólise. Nesse tipo de anemia, há hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário e consequente sequestro do ferro pelos macrófagos, levando à diminuição da disponibilidade do ferro para a síntese de células progenitoras eritróides, e esse parece ser o principal fator relacionado às alterações hematológicas. A resposta inadequada da medula à hemólise é resultado da ação de várias citocinas inflamatórias que prejudicam a secreção de eritropoietina e diminuem a resposta das células precursoras eritróides à toxicidade direta (WEISS; LAWRENCE, 2005; CARVALHO; BARACAT; SGARBIE, 2006; CHIKAZAWA; DUNNING, 2016).

A anemia da doença inflamatória compartilha algumas das características com a anemia da doença renal crônica. No entanto, na doença renal crônica há diminuição da produção de eritropoietina pela insuficiência renal e pelos efeitos antiproliferativos da acumulação de toxinas urêmicas (WEISS; LAWRENCE, 2005).

Diferenciar a anemia por deficiência de ferro da anemia da doença inflamatória pode ser difícil, mas os parâmetros de ferro e a morfologia característica dos eritrócitos podem ajudar no diagnóstico. A anemia é não regenerativa, leve a moderada, normocítica normocrômica ou hipocrômica. Pode ter microcitose, porém quando ocorre, não é tão acentuada como na anemia ferropriva. No esfregaço sanguíneo, observa-se uma grande área de palidez central, poiquilocitose, incluindo queratócitos e esquistócitos. Uma das principais diferenças fisiopatológicas entre as duas anemias são o armazenamento total de ferro do corpo, ele é normal ou aumentado na anemia da doença inflamatória, mas diminuída na anemia por deficiência de ferro. Como a concentração sérica de ferritina no fígado, osso e na medula reflete o armazenamento de ferro corporal, a mensuração desse parâmetro pode ser importante na avaliação clínica (CARVALHO; BARACAT; SGARBIE, 2006; CHIKAZAWA; DUNNING, 2016).

O diagnóstico de anemia da inflamação é baseado na elucidação da condição patológica subjacente e na exclusão de outras causas de anemia não regenerativas, tais como mielodisplasias, infecção pelo vírus da leucemia felina e da imunodeficiência felina,

endocrinopatias, hepatopatias, deficiência nutricionais, reações medicamentosas e a doença renal crônica (OTTENJANN, 2006).

A terapia da anemia por doença inflamatória envolve o tratamento da doença subjacente. Quando há sucesso no tratamento, a anemia deve se resolver dentro de algumas semanas (JAVINSKY, 2012; THRALL, 2006).

5.2 Anemia por Doença Renal Crônica

A anemia é uma consequência esperada da doença renal (DRC) em gatos. As células epiteliais dos túbulos renais são produtoras de uma glicoproteína chamada eritropoietina e esta é responsável pela estimulação de pró-eritroblastos a partir das células-tronco hematopoiéticas na medula óssea e pela aceleração da eritropoiese. Por consequência da insuficiência renal, há menor secreção desta glicoproteína resultando em anemia. Além disso, a supressão da maturação de precursores eritróides por toxinas urêmicas, a diminuição da vida útil dos eritrócitos e a disfunção plaquetária induzida pela uremia que leva à hemorragia gastrointestinal, também são consideradas possíveis causas (OZAWA, 2002; JAVINSKY, 2012).

Os sinais clínicos não diferem das outras anemias, porém os que indicam a perda de sangue gastrointestinal, como melena, são inconstantes nesses pacientes passando despercebidos e agravando o quadro anêmico. Contudo, alguns sinais podem sugerir a presença da hemorragia gastrointestinal oculta, como um rápido declínio do hematócrito em relação aos níveis de ureia e creatinina, e uma possível deficiência de ferro (POLZIN, 2011). O quadro pode se apresentar mais grave se o paciente estiver desidratado e os exames acusarão hiperproteinemia. A insuficiência renal aguda não está associada à anemia (CARUSO, 2004).

Os exames laboratoriais indicam anemia normocítica normocrômica, com pouca ou ausência de reticulocitose e progressivamente lenta. Se houver deficiência de ferro concomitante pode haver microcitose e hipocromasia. A citologia da medula óssea revela hipoplasia eritróide e o aumento da relação de células mielóides para eritróides (M:E) (COUTO, 2010; JAVINSKY, 2012; CANNON, 2017).

A anemia na doença renal compromete a qualidade de vida dos cães e gatos que se encontram nos estágios III a IV da DRC. (POLZIN, 2011; CANNON, 2017). As opções para tratar a anemia da DRC incluem terapia de reposição hormonal com eritropoietina recombinante humana. A terapia com eritropoietina é geralmente eficaz, ao aumentar o

hematócrito, o apetite e o ganho de peso, melhorando a qualidade de vida do paciente renal crônico dentro de aproximadamente duas a oito semanas. Um gato que não responde ao tratamento deve ser avaliado quanto à deficiência de ferro, perda externa de sangue, anemia da doença inflamatória ou ao desenvolvimento de anticorpos contra a eritropoietina recombinante humana (POLZIN *et al*, 2005; POLZIN, 2011; JAVINSKY, 2012; CANNON, 2017). As transfusões podem ser necessárias e a identificação e controle do sangramento gastrointestinal são essenciais (POLZIN *et al*, 2005; JAVINSKY, 2012).

5.3 Aplasia Pura de Células Vermelhas

A aplasia pura das células vermelhas, também conhecida pela abreviatura PRCA (do inglês *pure red cell aplasia*) é uma doença rara caracterizada por anemia não regenerativa grave, com depleção acentuada ou ausência de precursores eritróides na medula óssea, devido à resposta imunomediada. Usualmente, as outras linhagens de células hematopoiéticas não são defeituosas (STOCKHAM; SCOTT, 2008; COUTO, 2010).

Os sinais clínicos são típicos de anemia, porém mais graves. Parece ser uma doença de gatos mais novos, que pode ocorrer como resultado da infecção pelo subgrupo C do vírus da leucemia felina, então a realização dos testes disponíveis para o vírus da FIV e FeLV são essenciais. Além disso, amostras da medula óssea por aspiração ou biópsia se mostram necessárias na exclusão de outros distúrbios (COUTO, 2010; JAVINSKY, 2012; GRIMES, 2015).

Na aplasia pura de células vermelhas, há anemia normocítica normocrômica enquanto a contagem de plaquetas e o leucograma permanecem normais. Não há evidência de hemólise periférica ou inflamação (COUTO, 2010). Em um estudo realizado por Weiss (2005) os gatos diagnosticados com PRCA tinham em média de um a dois anos, com hematócrito variando entre cinco e nove por cento. A macrocitose com ausência de reticulócitos é um achado comum em gatos com PRCA associada à FeLV, acredita-se que a proteína 15 E do vírus induza a displasia eritróide. Nesses casos, os aspirados de medula óssea revelam hipoplasia eritróide ou hiperplasia de precursores mais imaturos com bloqueio da maturação no estágio de rubrícito ou metarubrícito. O prognóstico é desfavorável e o paciente fica dependente de transfusões de sangue total ou concentrado de hemácias que se tornam cada vez mais presentes, levando os proprietários a requisitarem eutanásia (COUTO, 2010).

Nas situações em que a doença não é induzida por FeLV, os felinos acabam respondendo bem a doses imunossupressoras de prednisolona ou dexametasona associada ou

não ao clorambucil, e à terapia de suporte. O uso de eritropoetina recombinante humana não é indicado, pois nesses felinos a atividade desta glicoproteína é maior do que a dos felinos normais (COUTO, 2010; JAVINSKY, 2012).

5.4 Doenças da Medula Óssea que Levam a Anemia

Numerosos tipos de distúrbios da medula óssea podem causar anemia não regenerativa em gatos, embora sejam muito incomuns. Estes distúrbios levam a diminuição da produção de células hematopoiéticas e incluem hipoplasia da medula ou aplasia (anemia aplásica), necrose da medula óssea, mielofibroses/escleroses da medula, mielotísica secundárias a doenças inflamatórias ou neoplasias e síndrome mielodisplásica (SMD). Embora ocorra diminuição em número das células hematopoiéticas na medula, a celularidade geral pode aumentar, especialmente em casos de mielodisplasias, mielotísicas e necrose da medula. Doenças que resultam em diminuição da produção de células hematopoiéticas geralmente exigem avaliação da medula óssea, com aspiração ou biópsia (KEARNS; EWING, 2006; COUTO, 2010; JAVINSKY, 2012).

A diminuição do número circulante de todas as linhagens celulares da medula (mielóide, eritróide e megacariocítica) que ocorre nessas doenças, é conhecida como pancitopenia. Os sinais clínicos relacionados à pancitopenia não são específicos, os mais comuns são palidez e sinais hemorrágicos como petéquias. Ainda assim, a maioria dos sinais em doenças da medula óssea é referente à condição subjacente. Como muitos casos em felinos estão associados com o FIV e FeLV, testes confirmatórios podem ajudar a direcionar o diagnóstico (KEARNS; EWING, 2006)

A anemia aplásica é caracterizada por falha da produção de células sanguíneas resultando na substituição da medula óssea por gordura e isso geralmente resulta em anemia com bicitopenia ou pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia ou ambos). Pouco se sabe sobre a incidência de anemia aplásica em gatos; mas a infecção pelo vírus da leucemia felina, pelo parvovírus e reações adversas a drogas estão geralmente associadas (WEISS, 2006).

Em um estudo retrospectivo que avaliou a medula óssea de felinos, a anemia aplásica foi confirmada pela análise do esfregaço sanguíneo, que revelou que mais de 95% da medula óssea desses animais estava preenchida por tecido adiposo. O hematócrito era inferior a 30%, com presença de leucopenia e trombocitopenia. Os resultados deste estudo indicam que em gatos infectados por FeLV, o vírus parece destruir células hematopoiéticas precursoras na medula óssea e que o tratamento com metimazol ou propiltiouracil também resulta na

incidência relativamente alta de alterações hematológicas na medula óssea (WEISS, 2006). O FIV também foi documentado para causar pancitopenia, mas geralmente apenas em gatos com doença avançada ou crônica (KEARNS; EWING, 2006).

Sinais clínicos relacionados à leucopenia e trombocitopenia geralmente ocorrem dentro de duas semanas após a lesão medular, devido ao menor período de vida de neutrófilos e plaquetas. Como a vida dos eritrócitos é muito maior, a anemia é geralmente leve e tardia. O repovoamento da medula óssea é imprevisível e se acontecer, leva de semanas a meses (KEARNS; EWING, 2006).

Nos casos em que todas as doenças infecciosas, hormonais, a exposição a medicamentos, assim como lesão medular secundária a endotoxemia ou septicemia forem excluídas, um diagnóstico de anemia aplásica idiopática pode ser feito. A anemia aplásica idiopática tem sido esporadicamente documentada. Um estudo de causas de pancitopenia felina identificou três casos de anemia aplásica idiopática, todos os três eram gatos jovens que morreram ou foram eutanasiados depois de uma semana de diagnóstico (KEARNS; EWING, 2006).

Fibroblastos na medula óssea de felinos podem proliferar em resposta a infecções retrovirais, vacinas, mielodisplasias e leucemia mielóide aguda. A mielofibrose primária ou idiopática é considerada um transtorno mieloproliferativo crônico de todas as linhagens celulares, em que megacariócitos displásicos produzem citocinas que induzem a proliferação dos fibroblastos. A secundária está associada à infecção por FeLV, que frequentemente causa mielodisplasia com mielofibrose secundária. A mielofibrose deve ser suspeita quando aspirados repetidos da medula óssea são infrutíferos, e o diagnóstico definitivo baseia-se na busca de colágeno e de fibroblastos excessivos no exame histopatológico da medula óssea. A anemia que se instala é não regenerativa moderada a grave (KEARNS; EWING, 2006; JAVINSKY, 2012).

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) consiste em um grupo de distúrbios neoplásicos caracterizados por citopenias periféricas, que geram células displásicas com maturação defeituosa e apoptose excessiva, causando anemia não regenerativa e trombocitopenia. Um estado pré-leucêmico de leucemia mielóide aguda em gatos FeLV e provavelmente FIV positivos podem produzir SMD em gatos. No entanto, essa associação nem sempre está presente. A anemia é comumente macrocítica normocrômica, anormalidades adicionais podem incluir poililocitose, metarubricitos, plaquetas grandes, granulócitos imaturos e malformados (HARVEY, 2012).

A terapia para gatos é favorável e pode incluir transfusões de sangue, antibióticos para aqueles com leucopenia grave e corticóide. O tempo de sobrevivência vai de dias a semanas. No entanto, tem se estudado a SMD como uma condição pré-neoplásica que pode ser letal antes mesmo de progredir para a leucemia (JAVINSKY, 2012).

A mielotísica é caracterizada pela infiltração da medula óssea por células inflamatórias ou neoplásicas, diminuindo o espaço para precursores hematopoiéticos normais, causando citopenias periféricas. A leucemia aguda ou crônica, as lesões inflamatórias por sepse bacteriana e a inflamação piogranulomatosa da histoplasmose disseminada podem infiltrar a medula óssea e levar à anemia. Os gatos apresentam anemia não regenerativa moderada a grave, sinais como febre e hemorragia causadas pela neutropenia e trombocitopenia podem estar presentes (KEARNS; EWING, 2006; COUTO 2012).

Como distúrbios granulomatosos e neoplásicos apresentam uma distribuição multifocal característica, fragmentos de biopsia da medula óssea se mostram mais fidedignos que aspirados, no diagnóstico dessa doença. O tratamento é direcionado para neoplasia primária ou a gente infeccioso (COUTO, 2010).

6. ANEMIA SEMIRREGENERATIVA

6.1 Anemia Por Deficiência de Ferro

A anemia por deficiência de ferro (ADF) em cães e gatos geralmente ocorre secundária à perda de sangue crônica. Em um primeiro momento, as reservas de ferro corporal são suficientes para a eritropoiese e adequadas para restaurar a homeostase e só após semanas ou meses de perda de sangue crônica a anemia por deficiência de ferro vai se desenvolver. Os eritrócitos deficientes em ferro têm uma sobrevivência reduzida devido à sua fragilidade, o que acelera o sequestro e a destruição dessas células pelos macrófagos (NAIGAMWALLA, WEBB, GIGER, 2012).

A ingestão inadequada de ferro, que pode levar a ADF não ocorre em cães e gatos alimentados com rações comerciais, mas raramente podem ocorrer com dietas caseiras e vegetarianas sem suplementação de ferro apropriada (NAIGAMWALLA, WEBB, GIGER, 2012). Os gatinhos correm o risco de desenvolver anemia por deficiência de ferro como resultado de ectoparasitoses ou endoparasitoses. Perda crônica de sangue por ulceração gastrointestinal ou neoplasia é a causa de anemia ferropriva em gatos adultos (JAVINSKY, 2012).

O início da anemia ferropriva é invariavelmente insidioso, os estados precoces da ADF podem não ser suspeitos, uma vez que a anemia é inicialmente normocítica normocrômica e regenerativa. À medida que as reservas de ferro se esgotam, há a diminuição da reticulocitose e a anemia torna-se não regenerativa. As alterações morfológicas dos eritrócitos observadas na deficiência de ferro refletem a síntese de hemoglobina gravemente dificultada, caracterizando hipocromasia. As mitoses adicionais para alcançar níveis ideais de hemoglobina, caracterizam a microcitose nesse tipo de anemia. Os sinais clínicos da anemia não ocorrem até que ela se torne grave, mas normalmente a palidez de mucosa esta presente. O desenvolvimento de pica é um sinal exclusivo da anemia ferropriva e a evidências de perda de sangue como melena e hematúria podem ser observadas pelos proprietários ou no momento do exame (JAVINSKY, 2012; NAIGAMWALLA; WEBB; GIGER, 2012).

O diagnóstico de ADF pode ser difícil. Embora seja comum a evidência de perda de sangue ou inflamação ativa, mais informações são necessárias. A história deve incluir uma revisão completa de medicamentos, dieta, condições médicas concorrentes, características fecais, exposição de pulgas e carrapatos e um questionamento cuidadoso do proprietário para possíveis fontes de perda de sangue. Geralmente, a concentração de ferro sérico é muito baixa

em animais com anemia ferropriva, entretanto a ausência de ferro na medula óssea não confirma o diagnóstico (JAVINSKY, 2012; NAIGAMWALLA; WEBB; GIGER, 2012).

A capacidade total de ligação do ferro (transferrina) serve para avaliar o transporte de ferro, normalmente esta aumentada na deficiência deste mineral, e diminuídas na anemia da inflamação (CARVALHO; BARACAT; SGARBIE, 2006). Já a ferritina é uma proteína citoplasmática que armazena ferro em uma fase solúvel dentro da célula. Na deficiência de ferro, o armazenamento está diminuído, resultando em diminuição das concentrações plasmáticas de ferritina. Por ser uma proteína inflamatória de fase aguda, concentrações de ferritina costumam ser elevadas nas anemias por inflamação. Em resumo, a transferrina é aumentada e a ferritina diminuída na anemia por deficiência de ferro, enquanto o inverso ocorre para anemia na doença inflamatória (JAVINSKY, 2012).

A ultrassonografia abdominal é recomendada para visualizar órgãos abdominais e para avaliar o trato gastrointestinal para indícios de ulceração, espessamento de paredes ou massas. A endoscopia gastroduodenal ou de cólon, ou a laparotomia exploratória podem ser indicadas para avaliar a ulceração e para obter biópsias (NAIGAMWALLA, WEBB, GIGER, 2012).

Não existe um parâmetro de excelência para o diagnóstico e sua escolha deve considerar as características inerentes ao indivíduo, a prevalência e a gravidade da deficiência de ferro e a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas (CARVALHO; BARACAT; SGARBIE, 2006).

É necessário que a causa da perda de sangue seja identificada e tratada. A terapia com reposição de ferro envolve a administração oral de sulfato ferroso a 50 a 100 mg / gato a cada 24 horas (JAVINSKY, 2012).

CONCLUSÃO

A anemia pode ser considerada uma das alterações hematológicas mais comuns na medicina felina. Esta revisão nos mostra que embora as causas de anemias em gatos possam parecer complexas, uma anamnese bem realizada em conjunto com o hemograma é uma das ferramentas fundamentais no diagnóstico precoce das alterações hematológicas. Porém a determinação da etiologia de algumas anemias necessitará de exames laboratoriais adicionais, e nesse ponto destaca-se a importância da contagem de reticulócitos e uma boa avaliação do esfregaço sanguíneo. Estes parâmetros mostram-se essenciais no caso dos felinos devido às particularidades dos eritrócitos da espécie.

Testes não tão comuns na rotina como o Teste de Coomb's se tornam interessantes, já que as anemias hemolíticas imunomediadas primárias em gatos são mais frequentes do que se pensava. Constatou-se também que as anemias mais comuns na clínica são arregenerativas e que são muitas vezes subdiagnosticadas ou confundidas, como é o caso da anemia por deficiência de ferro, por doença inflamatória e da anemia por doença renal crônica que carregam características em comum. Os testes de doenças adjacentes como o de FIV/FelV são aliados e devem estar sempre presentes numa investigação clínica de anemia em felinos.

Desse modo, pode-se concluir no presente trabalho que uma investigação minuciosa e a consequente caracterização da anemia são muito importantes, pois estas permitem esclarecer os mecanismos envolvidos na apresentação clínica da anemia e auxiliam o médico veterinário na escolha da terapia adequada.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, L.G; WEISS, D.J. Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 7, n. 5, p. 266-271, sep-oct 1993.
- AUGUST, J. R. **Medicina Interna de Felinos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 928.
- BIRKENHEUER, A. J. *et al.* *Cytauxzoon felis* infection in cats in the mid-Atlantic states: 34 cases (1998–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 228, n. 4, p. 568-571, 2006.
- BONDY JR., P. J. *et al.* Polymerase chain reaction detection of *Cytauxzoon felis* from field-collected ticks and sequence analysis of the small subunit and internal transcribed spacer 1 region of the ribosomal RNA gene. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 91, n. 2, p. 458-461, 2005.
- BOOTHE, D.M. **Small animal clinics pharmacology and therapeutics**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2001.
- BUCHELER, J.; GINGER, U. Alloantibodies against A and B blood types in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. Amsterdam, v. 38, n. 3-4, p. 283-295, oct. 1993.
- CANNON, M. Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. **In Practice**. [S.I.], v.38, p. 2-9, 2016. Disponível em: < http://inpractice.bmj.com/content/38/Suppl_3/2>. Acesso em: 02 jul. 2017.
- CARUSO, K.J. Feline Hematologic Disorder. **Clinician's Brief**, [S.I.], aug. 2004, p. 41-42. Disponível em:< <https://www.cliniciansbrief.com/>>. Acesso em: 24 jun. 2017.
- CARVALHO, M.C; BARACAT, E.C.E; SGARBIE, V.C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v. 13, n. 2, p. 54-63, 2006.
- CHIKAZAWA, S. DUNNING, M.D. A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**. Oxford v. 57, n. 7, p. 348–353, jul. 2016.
- CHRISTIAN, J.A. Erythrokinetics and erythrocyte destruction. *In*: WEISS, D. J., WARDROP K. J. (Ed.). **Schalm's veterinary hematology**. 6. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2010. cap. 20, P. 123-130.
- CHRISTOPHER, M.M.; WHITE, J.G.; EATON, J.W. Erythrocyte pathology and mechanisms of Heinz body-mediated hemolysis in cats. *Veterinary Pathology*. Nova York, v. 27, n. 5, p. 299-310, Sept. 1990.
- COHN, L A. *et al.* Efficacy of atavaquone and azithromycin or imidocarb dipropionate in cats with acute cytauxzoonosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 55-60, 2011.

COUTO, C.G. Anemia. *In*: NELSON, R.W.; COUTO, C.B. (Ed.). **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 83, P. 1211-1225.

ELIAS, F. *et al.* Fragilidade osmótica eritrocitária em gatos acometidos por hepatopatias e gatos com insuficiência renal. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 413-418, abril 2004.

FIGHERA, R.A. *et al.* Intoxicação experimental por cebola, *Allium cepa* (Liliaceae), em gatos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria, v. 22, n. 2, p. 79-84, abr – jun. 2002.

FLEISCHMAN, W. Anemia: determining the cause. **Compendium: Continuing Education For Veterinarians**, Yardley, v. 34, n. 6, p. E1 – E9, June 2012.

GANCHÓ, S.I. **Caracterização De 70 Casos De Anemia Em Gatos**. 2015. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2015.

GONZÁLEZ, F.H.D; SILVA, S.C. **Patologia clínica veterinária**. Porto Alegre, 2008.

GRACE, R.F. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. **American Journal of Hematology**. V. 90, N. 9, p. 825-830, Sept. 2015.

GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed, London: Saunders, 2012. p. 559.

GRIMES, C.N. Nonregenerative anemia: mechanisms of decreased or ineffective erythropoiesis. *Veterinary Pathology*, New York. v. 52, n. 2, p. 298-311, mar. 2015.

GRUFFYDD-JONES, T. Feline Anaemia. *In*: I Encontro de formação OMV, 2011, Lisboa.

HARVEY, J.W. The erythrocyte: physiology, metabolism and biochemical disorders. *In*: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. (Ed.). *Clinical biochemistry of domestic animals*. Amsterdam: Academic Press, 2008. Cap. 7, P. 173-240.

HARVEY. J. Anemia in Cat: Can You Identify Why? **Clinician's Brief**, [S.I.], feb. 2012, p. 60-64.

HOOVER, J. P.; WALKER, D. B.; HEDGES, J. D. Cytauxzoonosis in cats: eight cases (1985-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 205, n. 3, p. 455-460, 1994.

JAVINSKY, E. Hematology and immune-related disorders. *In*: LITTLE, S.E. **The cat: Clinical medicine and management**. St. Louis: Elsevier, 2012. cap. 25, P. 655-685.

JENKINS, K.S. *et al.* Prevalence and risk factor analysis of feline haemoplasma infection in New Zealand domestic cats using a real-time PCR assay. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 15, n. 12, p.1063–1069, dec, 2013.

KEARNS, S.A; EWING, P. Causes of canine and feline pancytopenia. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. [S.I.], v. 28, n. 2, p. 122-134, feb. 2006.

KNOTTENBELT, CM. BLACKWOOD, L. Sangue. *In*: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, C. M. **Cínica e terapêutica em felinos**. São Paulo: ROCA, 2006. cap. 9. P. 194-206.

KOHN, B. *et al.* Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998–2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 159-166, Jan. 2006.

KOHN, B; FUMI, C. Clinical course of pyruvate kinase deficiency in abyssinian and somali cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 10, n. 2, p. 145-153, Apr. 2008.

KORMAN, R. M. *et al.* A retrospective study of 180 anaemic cats: features, aetiologies and survival data. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 15, n. 3, p. 81-90, Feb. 2013.

LLORET, A. *et al.* Cytauxzoonosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 17, n. 7, p. 637-641, 2015.

MACGAVIN, D. M. *et al.* **Bases da patologia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 1344.

MANOEL, C. S. Como lidar com os principais agentes intoxicantes na rotina do atendimento emergencial de pequenos animais. *In*: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2008. cap. 29, p. 492-588.

NAIGAMWALLA, D.Z; WEBB, J.A.W; GIGER, U. Iron deficiency anemia. **The Canadian veterinary journal**. Guelph, v. 53, n. 3, p. 250–256, mar. 2012.

OTTENJANN, M. *et al.* Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 20, n. 5, p. 1143-1150, Sept – Oct. 2006.

OZAWA, M. *et al.* Tratamentos da anemia com eritropoietina recombinante humana em pacientes hemodialisados. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. 31-37, 2002.

POLZIN, D.J. Chronic kidney disease in small animals. **The Veterinary Clinics of North America**. Philadelphia, v. 41, n. 11, p. 15-30, jan. 2011.

POLZIN, D.J. *et al.* Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *In*: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p. 1756-1785. .

PRITTIE, J.E. (2003). Triggers for use, optimal dosing, and problems associated with red cell QUINN, P. J. *et al.* **Microbial and parasitic diseases of the dogs and cat**. London: W. B. Saunders Company, 1997. p. 243-251.

REBAR, A.H. *et al.* **Guia de hematologia para cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2003.

REICHARD, M. V. *et al.* Temporal occurrence and environmental risk factors associated with cytauxzoonosis in domestic cats, **Veterinary Pathology**, New York, v. 152, n. 3/4, p. 314-320, 2008.

RIEDEL.N. *et al.* Molecular analysis and pathogenesis of the feline aplastic anemia retrovirus, feline leukemia virus C-SARMA. **Journal of Virology**. Baltimore, v. 60, n. 1, p. 242-250, Oct. 1986.

ROTSTEIN, D. S. *et al.* Hematologic effects of cytauxzoonosis in Florida panthers and Texas cougars in Florida. **Journal of Wildlife Diseases**, Lawrence, v. 35, n. 3, p. 613-617, 1999.

SILVESTRE-FERREIRA, A.C.; PASTOR, J. Feline neonatal isoerythrolysis and the importance of feline blood types, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2899707/>

SNIDER, T. A.; CONFER, A. W.; PAYTON, M. E. Pulmonary histopathology of *Cytauxzoon felis* infections in the cat. **Veterinary Pathology**, New York, v. 47, n. 4, p. 698-702, 2010.

SOUZA, H. J. M. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2003.

SOUZA, H. J. M.; AMORIM, F. V. Terapêutica felina: cuidado com o uso de fármacos em gatos. *In*: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap 22, p. 648-659.

STOCKHAM , S.L; SCOTT, M.A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 2. ed. Ames: Blackwell, 2008.

SWANN, J.W.; SZLADOVITS, B.; GLANEMANN, B. Demographic characteristics, survival and prognostic factors for mortality in cats with primary immune-mediated hemolytic anemia. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 30, n. 1, p. 147-156, Jan. 2016.

TASKER, S. Diagnostic approach to anaemia in cats. **British Medical Journal**, [S.I.], v. 34, n. 7, p. 370-381, July 2012.

TASKER, S. The differential diagnosis of feline anemia. *In*: WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA, 6., 2006, Prague. **Proceedings...** Prague: Miroslav Svoboda, 2006, p. 357 – 360.

THRALL, M.A. *et al.* Hematologia e bioquímica clínica veterinária. São Paulo: Roca, 2006. transfusions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Philadelphia, v. 33, n. 6, p. 1261-1275, nov. 2003.

WEISS, D.J. Aplastic anemia in cats - clinicopathological features and associated disease conditions (1996 -2004). **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 8, n. 3, p. 203-206, June 2006.

WEISS, D.J. Differentiating Benign and Malignant Causes of Lymphocytosis in Feline bone marrow. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v.19, n. 6, p. 855-859, nov-dec. 2005.

WEISS, G., LAWRENCE, M.D.L.T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**. Boston, v. 352, n. 10, p. 1011 – 1023, Mar. 2005.