

SARA ISABEL PINTO ALMEIDA GANCHO

**CARACTERIZAÇÃO DE 70 CASOS DE ANEMIA EM
GATOS**

Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca

Co-orientador: Professor Mestre Pedro Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa
2015

SARA ISABEL PINTO ALMEIDA GANCHO

**CARACTERIZAÇÃO DE 70 CASOS DE ANEMIA EM
GATOS**

**Dissertação apresentada para obtenção do Grau de
Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado
integrado em Medicina veterinária conferido pela
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Membros do Júri

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira

Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Professor Mestre Pedro Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

*Somos donos do nosso destino. Somos capitães da
nossa alma (Winston Churchill).*

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais e avós pelo amor incondicional, por toda a dedicação, carinho, pelos sacrifícios feitos ao longo dos últimos seis anos e por serem as pessoas mais importantes da minha vida. Sem eles não seria possível realizar o meu sonho, ser Médica Veterinária.

Dedico aos companheiros de brincadeiras, aventuras e imensas horas de estudo que passaram junto a mim, e que sempre, de alguma forma, me deram ânimo para continuar, os meus queridos gatos.

Dedico também este trabalho aos meus Anjos da Guarda.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Professor Doutor Pedro Faísca e Mestre Pedro Almeida, agradeço toda a paciência, esforço, ajuda e apoio que me deram na elaboração da minha Dissertação de Mestrado.

Novamente ao Dr. Pedro Almeida e a toda a equipa do Hospital Veterinário de Lisboa, nomeadamente a Dra. Margarida Vieira e o Dr. Ricardo Vieira por me terem recebido tão bem e por permitirem o acesso aos dados que possibilitaram a realização do meu estudo. À Dra. Olga Carneiro, Dra. Patrícia Mendes, Dra. Daniela Aguiar, Dra. Tânia Marques Dias e Dra. Cláudia Ramos pela transmissão de conhecimentos, camaradagem, confiança, apoio, simpatia e boa disposição nos últimos meses. À enfermeira Élia Cosme, por me ter ajudado na infundável pesquisa de dados, pela amizade, pelos conselhos e todo o conhecimento transmitido. Às enfermeiras Anastácia Iiyaykina e Cidália Freire por toda a amizade, partilha de conhecimento, paciência e boa disposição nos últimos meses.

A toda a equipa do Hospital Veterinário das Laranjeiras, pela transmissão de conhecimentos durante o meu estágio curricular, em particular ao meu responsável externo, Dr. Luís Cruz por permitir o meu estágio neste hospital, pela partilha de conhecimentos e disponibilidade. À Sandra Brito, Rosa Barradas e Dennis Slack devo um forte agradecimento pela simpatia, amizade, incentivo e por terem tornado a minha passagem pelo hospital uma experiência inesquecível.

A todos os Professores da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias por todos os conhecimentos e ensinamentos fornecidos e um agradecimento muito especial à Professora Inês Viegas pela paciência incansável e disponibilidade para a revisão estatística do meu trabalho, sem esta preciosa ajuda não seria possível terminá-lo.

À Professora Vera Pereira e ao VetinLab, pelos dados fornecidos e esclarecimento de dúvidas.

Aos meus colegas de curso e de estágio por tudo, em especial pela amizade, tempo e aprendizagem mútua.

Quero agradecer especialmente aos meus amigos, Pedro Morais pelos quinze anos de amizade e companheirismo e pelos conselhos de “irmão mais velho que nunca tive” e sobretudo pela boa disposição. À Andreia Nunes pela amizade e companheirismo, por estar sempre presente nas horas mais difíceis e por cada serão passado, a estudar, mas da forma mais divertida possível. À Carolina Nascimento e ao Miguel Crespo que apesar de terem

entrado “tarde” na minha vida académica são muito importantes para mim. Obrigada por cada sorriso, cada abraço, cada ombro amigo. Vocês são especiais.

À Sara Freitas, não há palavras que descrevam. Existem pessoas que ficam para sempre e tu és uma delas. Obrigada por cada palavra de carinho, de conforto, pela amizade incondicional. Obrigada por estares sempre presente.

Ao Luís Filipe Mateus e à Vanda Pereira pela amizade e por estarem sempre presentes.

Quero agradecer aos mais importantes, à minha família, à minha Avó, ao meu Avô, à minha Mãe e ao meu Pai, por tornarem o meu sonho realidade, por me acompanharem nesta fase tão delicada da minha vida, por não me deixarem invadir pelos sentimentos de insegurança, por acreditarem em mim, por todo o carinho, conforto, animo e paciência. Obrigada!

À minha família adotiva, os meus gatos, sem eles nada faria sentido.

Obrigada!

RESUMO

A anemia é a alteração hematológica mais frequente em gatos. Apesar dos gatos tolerarem esta condição a sua repercussão clínica é variável, estando relacionada com as diversas etiologias. Alguns gatos com anemia crónica apesar de apresentarem valores de hematócrito extremamente baixos não exibem sintomatologia clínica.

O presente estudo teve como objectivos caracterizar as anemias, mais concretamente quais as características individuais mais frequentes, qual o tipo de anemia mais frequente, quais as principais etiologias, quais os exames laboratoriais de diagnóstico solicitados na prática clínica e rever a abordagem diagnóstica adequada à anemia.

O estudo compreendeu uma análise retrospectiva de uma amostra de setenta gatos, recolhida em dois hospitais veterinários em que o factor de inclusão era presença de anemia.

Verificou-se que na maioria da amostra os gatos eram do género feminino, domésticos de pelo curto, seniores e com condição corporal ideal. As anemias mais frequentes eram moderadas ou ligeiras, normocíticas normocrómicas não regenerativas e a principal causa de anemia em gatos estava associada à presença de doenças crónicas, mais especificamente com doença renal crónica. As análises requisitadas para proceder à caracterização da anemia, incluem o hemograma, painel geral de bioquímicas, esfregaços sanguíneos índice de produção de reticulócitos e punções medulares.

Palavras chave - Anemia; Caracterização; Gato; Alteração hematológica

ABSTRACT

Anemia is the most frequent hematologic disorder in cats. Although cats tolerate this condition well, its clinical impact is variable, being related with the various etiologies. Some cats with chronic anemia despite presenting extremely low hematocrit values did not exhibit clinical symptomatology.

The present study had as objective to characterize the anemias, more specifically what are the individual characteristics more frequent, which is the most common type of anemia, what are the main etiologies, which laboratory exams of diagnosis request in clinical practice and review the appropriate diagnostic approach to anemia.

The study comprises a retrospective analysis of a sample of seventy cats, collected in two veterinarian hospitals in which the inclusion factor was the presence of anemia.

It was found that in the majority of the samples cats were of feminine gender, domestic cats with short fur, seniors and with ideal body condition. The most frequent anemia were moderate or slight, and normochromic normocytic non regenerative, and the primary cause of anemia in cats was associated with the presence of chronic diseases, more specifically with chronic renal disease. Analyzes requested for the characterization of anemia, include the hemogram, general panel of biochemical, blood smears, reticulocyte production index and spinal punctures.

Keywords: Anemia; Characterization; Cat; Hematologic change

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
↑	Aumentado
↓	Diminuído
®	Marca Registada
α	Alfa
γ	Gama
μL	Micro litro
μm^3	Micrómetro cubico
mg / Kg	Miligrama por quilo
fL	Fentolitros
g/dL	Gramas por decilitro
pg	Picograma
UI/ Kg	Unidades internacionais por quilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHIM	Anemia hemolítica imunomediada
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
ANA	Anticorpos antinucleares
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosina Trifosfato
CAMV	Centro de Atendimento Médico Veterinário
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
DRC	Doença renal crónica
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPO	Eritropoietina
FeLV	Vírus da leucemia felina (acrónimo anglo-saxónico para “Feline Leukemia Virus”)
FIV	Vírus da imunodeficiência felina (acrónimo anglo-saxónico para “Feline Immunodeficiency Virus”)

Hgb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IM	Via de administração intramuscular
IPR	Índice de produção de reticulócitos
LES	Lupus eritematoso sistémico
MCH	Hemoglobina corpuscular média
MCHC	(sigla anglo-saxónica para “Mean Corpuscular Hemoglobin”) Concentração média de hemoglobina corpuscular (sigla anglo-saxónica para “Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration”)
PCR	Reação em cadeia de polimerase (sigla anglo-saxónica para “Polymerase Chain Reaction”)
PIF	Peritonite infecciosa felina
RBC	Contagem de eritrócitos (sigla anglo-saxónica para “ Red blood cell”)
RDW	Largura de distribuição dos eritrócitos (sigla anglo-saxónica para “ Red cell Distribution Width”)
rHuEPO	Eritropoietina recombinante humana
RR	Risco Relativo
RT- PCR	Real time PCR
SC	Via de administração subcutânea
VCM	Volume corpuscular médio

ÍNDICE GERAL

1.1 INTRODUÇÃO GERAL.....	13
1.1.2 ANEMIA	13
1.2 ANEMIA EM GATOS	15
1.2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS	16
1.2.1.1 ANEMIA NÃO REGENERATIVA	17
1.2.1.1.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA	18
1.2.1.1.2 DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	19
1.2.1.1.3 DOENÇAS INFECIOSAS	20
1.2.1.1.4 ALTERAÇÕES MEDULARES.....	22
1.2.1.1.5 DÉFICES NUTRICIONAIS.....	24
1.2.1.1.6 NEOPLASIAS.....	25
1.2.1.2 ANEMIA POR HEMORRAGIA	26
1.2.1.3 ANEMIA REGENERATIVA	27
1.2.1.3.1 ANEMIA HEMOLÍTICA.....	28
1.3 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA.....	33
1.3.1 ANAMNESE	33
1.3.2 QUADRO CLÍNICO	34
1.4 EXAMES LABORATORIAIS	36
1.4.1 COLHEITA DA AMOSTRA	36
1.4.2 HEMOGRAMA	37
1.4.3. ESFREGAÇO SANGUINEO	39
1.4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	40
1.4.5 URIANÁLISE	40
1.4.6 RADIOGRAFIA E ULTRASONOGRAFIA	40
1.4.7 ÍNDICE DE PRODUÇÃO DE RETICULÓCITOS.....	40
1.4.8 PUNÇÃO DE MEDULA.....	41
1.4.9 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE.....	42
1.4.10 TESTE DE COOMBS	43
1.4.11 TESTE PIRUVATO KINASE.....	43
1.4.12 PROVAS DE COAGULAÇÃO	44
1.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	44
1.5.1 TRATAMENTO DE SUPORTE.....	44

1.5.2 TRATAMENTO ESPECÍFICO E PROGNÓSTICO	45
1.6 OBJETIVOS DO ESTUDO	48
2. MATERIAL E MÉTODOS	48
2.1 RECOLHA DE DADOS	48
2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO	49
2.3 PARÂMETROS DO ESTUDO	49
2.3.1 CARACTERÍSTICAS INTRÍNSECAS	49
2.3.2 PARÂMETROS DE CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA	50
2.4 MÉTODO ESTATÍSTICO	51
3. RESULTADOS	53
3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	53
3.1.1 ESTUDO DOS EXAMES LABORATORIAIS	54
3.1.1.1 HEMOGRAMA	54
3.1.1.2 CITOLOGIAS	56
3.1.1.3 ÍNDICE DE PRODUÇÃO DE RETICULÓCITOS.....	57
3.1.1.4 PUNÇÃO DE MEDULA.....	57
3.2 TIPO DE ANEMIA	57
3.2.1 RELAÇÃO ENTRE HEMATÓCRITO E O TIPO DE ANEMIA	58
3.2.2 RELAÇÃO ENTRE A CONTAGEM DE ERITRÓCITOS E O TIPO DE ANEMIA	59
3.2.3 RELAÇÃO ENTRE A DISTRIBUIÇÃO DO VOLUME DOS ERITRÓCITOS E O TIPO DE ANEMIA	60
3.2.4 RELAÇÃO ENTRE A HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA E O TIPO DE ANEMIA	61
3.2.5 RELAÇÃO ENTRE AS PLAQUETAS E O TIPO DE ANEMIA	63
4. DISCUSSÃO	65
5. CONCLUSÃO.....	72
6. BIBLIOGRAFIA	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela de contigência.....	52
Tabela 2 – Ocorrência de doenças causadoras e/ou associadas à anemia	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Doenças causadoras e/ou associadas à anemia.	54
Gráfico 2 – Quantificação das anemias mediante o valor de hematócrito	55
Gráfico 3 - Tipo de anemia de acordo com o tamanho celular.....	56
Gráfico 4 – Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com o hematócrito.	59
Gráfico 5 - Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo as contagem de eritrócitos.....	60
Gráfico 6 –Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia segundo a distribuição do volume dos eritrócitos.....	61
Gráfico 7 –Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com a hemoglobina corpuscular média.....	62
Gráfico 8 - Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com as plaquetas	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 -Reticulócitos de Gato.....	16
Figura 2 - Classificação das anemias.....	32

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

A anemia, do grego “*anaima*” em que “*an*” significa privação e “*haima*” significa sangue é definida como a diminuição dos glóbulos vermelhos. É considerada a alteração hematológica mais frequente, quer em humanos quer em animais, em doenças de origem não hematológica.

A sua etiologia deve ser sempre identificada, o que nem sempre é fácil face à diversidade de circunstâncias em que pode ocorrer, tornando-se imprescindível uma abordagem diagnóstica sistemática (Fleischman, 2012; Kohn, 2015).

Na Medicina Felina esta alteração hematológica é bastante comum, estando a sua relevância relacionada com o tempo de vida do eritrócitos e com o volume sanguíneo dos gatos (Korman *et al*, 2012; Tasker, 2012; Kohn, 2015).

Apesar de ser um problema comum, o seu impacto sobre a saúde dos gatos é variável, uma vez que os gatos são capazes de tolerar a presença de anemia (Gruffydd-Jones, 2011), o que torna essencial uma avaliação que permita identificar a causa e as consequências clínicas da anemia nos indivíduos permitindo instituir uma terapêutica adequada.

Sendo um achado clínico tão frequente torna-se pertinente uma revisão da sua apresentação em felinos, permitindo a sua caracterização e abordagem ao diagnóstico.

1.1.2 ANEMIA

A anemia caracteriza-se por uma diminuição dos glóbulos vermelhos. Em termos práticos, pode-se dizer que existe uma diminuição do hematócrito (htc), diminuição da hemoglobina (hgb) ou contagem de eritrócitos (RBC) inferiores aos intervalos de referência para cada espécie (Couto, 2014). Consequentemente resulta na diminuição da capacidade de oxigenação dos tecidos (White & Reine, 2009 b; Fleischman, 2012; Nelson & Couto, 2014).

Devido à redução dos glóbulos vermelhos, ocorre uma diminuição da capacidade de oxigenação, podendo originar anemias graves prolongadas quando não tratadas que podem culminar na disfunção orgânica secundária, ou em alterações onde se incluem arritmia e insuficiência cardíaca, entre outros (Simon & Zieve, 2013).

A anemia pode ser aguda ou crónica. As anemias agudas ocorrem quando há uma instalação rápida dos sinais clínicos como ocorre na destruição de eritrócitos. As anemias crónicas instalam-se de forma lenta e gradual o que permite ao organismo desenvolver mecanismos de adaptação e por isso podem não apresentar sintomatologia até atingir estados

avanzados (Couto, 2007; Pinheiro, 2014). Todavia, ambos os casos exigem respostas hemodinâmicas compensatórias por parte do organismo. Segundo um estudo realizado por Groenveld *et al*, 2008 a presença de anemia está relacionada com um aumento do risco de mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca - em humanos. A anemia leva a um aumento da pós-carga que resulta num aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico (Tanner *et al*, 2002; Groenveld *et al*, 2008; Wilson *et al*, 2010; Hayden *et al*, 2012). Em resposta ao aumento existe uma “remodelação” marcada das paredes do ventrículo esquerdo que ficam dilatadas e hipertrofiadas (Tanner *et al*, 2002; Ezekowitz *et al*, 2003 Groenveld *et al*, 2008). A doença renal crónica (DRC) é uma comorbidade frequentemente encontrada associada a doença cardíaca (Dries *et al*, 2000; Ruilope *et al*, 2001; McClellan *et al*, 2002). Em casos de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), devido a redução do débito cardíaco, há redução da perfusão renal que gera atrofia das células epiteliais tubulares, degradação e necrose. Como há perda da massa renal existe deficiência em eritropoietina (EPO) que leva à ocorrência de anemia (Amador, 2009).

O comprometimento das trocas gasosas dos tecidos, decorrente da presença de anemia leva a hipóxia (Fabbri & Rabe, 2007; Yohannes & Ershler 2011). Quando existe algum grau de cronicidade, a anemia pode ser tolerada mesmo em casos graves pois ocorrem alterações a nível celular que favorecem a transcrição de genes, tais como fator induzido por hipóxia, que permitem a sobrevivência celular com algum grau de hipóxia (Semenza, 2009; Hayden *et al*, 2012).

Do ponto de vista clínico a anemia é um achado laboratorial com etiologia multifatorial (White & Reine, 2009 b). A diminuição dos glóbulos vermelhos pode ocorrer quando há diminuição da produção, destruição ou perda, ou quando é excedida a capacidade de reposição da medula (Moreira, 2010).

A hematopoiese é responsável pela formação dos componentes sanguíneos celulares que tem lugar na medula óssea (Jagannathan-Bogdan & Zon, 2013). As células hematopoiéticas são obtidas a partir de uma célula estaminal pluripotente comum que origina as células progenitoras linfóides e mielóides. As células progenitoras da linha linfóide produzem linfócitos enquanto as da linha mielóide originam eritrócitos, megacariócitos, basófilos, eosinófilos e granulócitos (Junqueira & Carneiro, 2008; Car, 2010).

1.2 ANEMIA EM GATOS

A anemia é uma apresentação comum em gatos que ocorre devido a uma vasta variedade de causas (Lalor *et al*, 2014). No entanto, diferentes etiologias podem estar presentes simultaneamente, o que representa um desafio no diagnóstico (Kohn, 2015).

Os gatos apresentam maior predisposição para a ocorrência de anemias devido a presença de determinadas particularidades inerentes à própria espécie (Gruffydd-Jones, 2011).

O tempo de vida dos eritrócitos dos gatos é mais curto comparativamente com as restantes espécies, cerca de 70 a 78 dias mais concretamente, e também devido ao menor volume sanguíneo, que constitui cerca de 6 a 8% do peso corporal (Christian, 2010; Korman *et al*, 2012; Lalor *et al*, 2014; Tasker, 2012; Kohn, 2015). A menor sobrevivência dos eritrócitos associada com a menor massa eritrocitária, resulta numa tendência para desenvolver anemias mais rapidamente (Gruffydd-Jones, 2011).

A hemoglobina dos gatos é particularmente sensível à oxidação, levando a formação de corpos de Heinz (Gruffydd-Jones, 2011; Harvey, 2012). Este fenómeno ocorre porque a hemoglobina nos gatos possui 8 a 10 grupos sulfidrilo por molécula de hemoglobina em comparação com os 2 a 4 grupos presentes nos outros animais, além de que a dissociação dos tetrameros de hemoglobina em dímeros é mais rápida em felinos que nas restantes espécies (Kohn *et al*, 2000).

Nos felinos podemos ainda encontrar outra característica ao nível dos eritrócitos, mais propriamente na eritropoiese. As células progenitoras diferenciam-se em células precursoras denominadas de rubriblastos. Esta célula sofre diversos processos até que perde o seu nucléolo e nesta fase designam-se prorubricitos. As fases subsequentes são denominadas de rubricito basófilo, rubricito policromatofílico e metarubricito (Olver, 2010). A dada altura o metarubricito começa a emitir saliências citoplasmáticas em que uma delas contém o núcleo da célula. A parte anucleada designa-se reticulócito. Estes saem para a circulação onde completam a sua maturação formando os eritrócitos (Junqueira & Carneiro, 2008; Olver, 2010; Ben-Oz *et al*, 2014).

Os gatos apresentam dois tipos de reticulócitos: os *aggregata* e os *punctata*. O número de reticulócitos *punctata* em circulação é superior nos gatos uma vez que o tempo de maturação dos reticulócitos é maior que nas restantes espécies. Consequentemente os reticulócitos podem ser classificados em *aggregata* (quando é observada aglutinação) e em *punctata* (quando são observadas pequenas inclusões) (Harvey, 2012). A maturação de reticulócitos *aggregata* em *punctata* pode demorar cerca de um dia ou menos, mas a

maturação de reticulócitos *punctata* pode demorar alguns dias. Por isso a quando existem reticulócitos *aggregata* em circulação estão associados a resposta regenerativa recente e no caso de reticulócitos *punctata* a resposta regenerativa tardia (figura 1) (Brockus, 2011; Weiser, 2012; Harvey, 2012; Ben-Oz et al, 2014).

Alguns autores consideram a anemia a alteração hematológica mais frequente em felinos domésticos em que as causas mais frequentes costumam estar associadas à hemorragia, hemólise ou diminuição da produção de glóbulos vermelhos (Carvalho *et al*, 2006; Harvey, 2012; Korman *et al*, 2012).

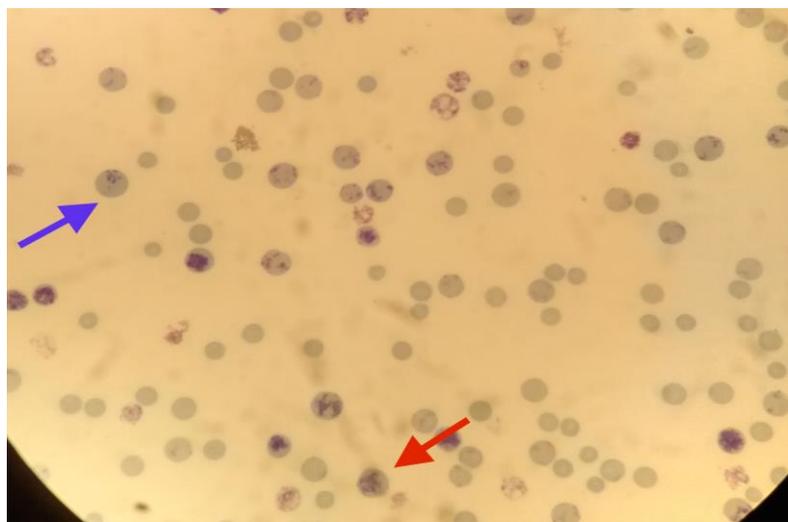


Figura 1 -Reticulócitos de Gato. Seta vermelha - *Aggregata*. Seta lilás *Punctata*. Fotografia gentilmente cedida pela Dra. Madalena Coelho, VETinLAB.

1.2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS

A classificação das anemias é feita com base no tamanho e na concentração de hemoglobina presente nos eritrócitos, na resposta da medula óssea e no mecanismo patofisiológico responsável (Thrall, 2012).

A classificação mais útil das anemias baseia-se nos índices hematémicos (Moreira, 2010). Laboratorialmente as anemias podem ser classificadas através dos índices eritrocitários: RBC, htc, hgb, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (MCH) e concentração média de hemoglobina corpuscular (MCHC) (Sacher *et al*, 2002; Moreira, 2010; Thrall, 2012).

A categorização morfológica é feita com base no tamanho celular e divide as anemias em microcíticas, normocíticas e macrocíticas, de acordo com o tamanho dos

eritrócitos. No que respeita à cor dos eritrócitos, as anemias são divididas em hipocrómicas, normocrómicas e policromasia (Tefferi, 2003; Moreira, 2010; Harvey, 2012; Thrall, 2012).

Através do mecanismo patofisiológico as anemias podem estar relacionadas com a perda de sangue (hemorragias agudas ou crónicas), com o excesso de destruição dos eritrócitos (hemolítica) e com deficiências ao nível da produção medular, primárias ou secundárias (Carvalho *et al*, 2006; Harvey, 2012; Korman *et al*, 2012).

A abordagem mais utilizada na classificação é a que determina a resposta da medula face ao estado anémico. As anemias podem ser não regenerativa ou regenerativa consoante o número de reticulócitos presentes em circulação (Harvey, 2012; Thrall, 2012). Nas anemias não regenerativas há insuficiência da produção de eritrócitos, resultado de uma disfunção, diminuição do número de células precursoras, infiltração da medula ou falta de nutrientes. As anemias regenerativas ocorrem em situações de hemólise ou hemorragia, em que a medula continua funcional (Chulilla *et al*, 2009).

1.2.1.1 ANEMIA NÃO REGENERATIVA

As anemias não regenerativas ocorrem quando existe uma incapacidade por parte da medula óssea em responder adequadamente a uma diminuição periférica de eritrócitos (White & Reine, 2009 b). Neste caso em particular não existem quantidades relevantes de reticulócitos em circulação, o que favorece a evidência de uma disfunção da medular (Tvedten, 2010).

Este tipo de anemia ocorre frequentemente como uma complicação dos vários tipos de patologias não hematológicas e menos frequentemente está associado a uma desordem hematológica primária (Grimes & Fry, 2014).

Com frequência as anemias não regenerativas apresentam-se normocíticas normocrómicas e menos comumente podem apresentar-se como microcíticas hipocrómicas, associadas a deficiência em ferro ou a perda de sangue crónica (Fleischman, 2012).

De acordo com a etiologia, este tipo de anemia pode originar quadros reversíveis, crónicos ou até mesmo fatais e por isso o prognóstico é variável (Villiers & Blackwood, 2005; White & Reine, 2009 b; Thrall, 2012).

As anemias não regenerativas podem ainda ser subclassificadas de acordo com o grau de afeção da granulopoiese e trombopoiese. Nos animais em que existe pancitopenia (quando existe leucopenia e trombocitopenia em simultâneo) pode haver lesões irreversíveis ou reversíveis nas células tronco. As alterações quer sejam reversíveis ou irreversíveis podem

ter origem devido a presença de fármacos, químicos, vírus, radiação ou devido a processos imunomediados. Ambos os tipos de lesões provocadas podem estar associados a mielofibrose, que ocorre em resposta à alteração (Thrall, 2012).

A pancitopenia pode resultar de uma mielopatia, em que neoplasias não hematopoiéticas podem ter origem ou metastizar na medula. Nos animais com anemias não regenerativas cujos valores de neutrófilos e plaquetas permanecem normais, pode ser indicativo de que se está perante um defeito intrínseco da medula ou um defeito extrínseco que resulta na diminuição da eritropoiese (Thrall, 2012).

A maioria das anemias não regenerativas é de carácter crónico o que permite a adaptação do paciente. No entanto as anemias provocadas por hemorragia, nas primeiras 48 a 96h podem ser consideradas não regenerativas porque a medula ainda não foi capaz de desenvolver uma resposta adequada (White & Reine, 2009 b; Couto & Nelson, 2014).

As principais causas deste tipo de anemia estão relacionadas com a perda crónica de sangue, doença inflamatória crónica, doenças crónicas, doenças infecciosas, doenças endócrinas, deficiências nutricionais, desordens na medula óssea e algumas anemias hemolíticas imunomediadas (White & Reine, 2009 b; Thrall, 2012).

1.2.1.1.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA

A doença inflamatória crónica é uma das causas mais comuns de anemia e ocorre em situações em que existem infeções, traumatismos (de tecidos moles ou ósseos), doenças imunomediadas ou inflamação crónica associada a neoplasia (Ottenjann *et al*, 2006; White & Reine, 2009 b).

A patogénese é multifatorial e pode ser devida ao stresse induzido pela libertação de citocinas em resposta à lesão celular causada pela infeção, inflamação ou doença maligna (Ottenjann *et al*, 2006; Erslev, 2001). Os mecanismos de resposta incluem alterações como: diminuição da secreção EPO, diminuição da resposta medular à EPO (provavelmente relacionado com a ação das citocinas), alterações da homeostase do ferro, nomeadamente diminuição do ferro disponível para a eritropoiese, proliferação de células progenitoras eritróides e diminuição do tempo de vida dos eritrócitos (Ettinger & Feldman, 2005; Thrall, 2012; Grimes & Fry, 2014).

A principal característica é a diminuição da concentração de ferro no plasma, o que leva à diminuição da sua disponibilidade para o desenvolvimento das células eritróides e síntese de hemoglobina. Esta condição ocorre, geralmente, em conjunto com o aumento do

armazenamento de ferro nos tecidos em sintonia com o sequestro e deficiência funcional de ferro (Grimes & Fry, 2014).

A nível molecular existe um mediador chave, a hepcidina, que é produzida sobretudo no fígado e que se liga ao seu recetor, a ferroportina (proteína de membrana). A ferroportina permite o efluxo de ferro que é absorvido nos enterócitos e armazenado dentro dos macrófagos ou dentro de outras células (Nemeth, *et al*, 2003; Falzacappa & Muckenthaler, 2005).

A estimulação do sistema imunitário resulta da ativação das células T e dos monócitos que produzem citocinas como o interferão γ , fator de necrose tumoral α , interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-10 (Falzacappa & Muckenthaler, 2005; Thrall, 2012). A hepcidina, para além de ser uma hormona, é também uma proteína de fase aguda do tipo II e o seu aumento resulta na expressão drástica em resposta a citocinas inflamatórias sobretudo a interleucina-6 (Nemeth *et al*, 2003). Ao ligarem-se a hepcidina e a ferroportina, o ferro fica retido dentro da célula. Esta interação impede que o ferro do plasma seja sequestrado e armazenado das células do sistema reticulo-endotelial o que limita assim a sua absorção da dieta (Nemeth *et al*, 2004). A indisponibilidade para absorver o ferro pode ser considerado um mecanismo de defesa contra agentes infecciosos, mas também se traduz numa diminuição do ferro disponível para a eritropoiese (Ettinger & Feldman, 2005).

1.2.1.1.2 DOENÇA RENAL CRÓNICA

A DRC é a patologia mais comum nos felinos domésticos (Chalhoub *et al*, 2011). Os gatos com DRC costumam desenvolver anemias, cuja sua gravidade está diretamente relacionada com a gravidade da doença renal e da urémia (Thrall, 2012). Além dos distúrbios na eritropoiese a urémia também contribui para a diminuição do tempo de semivida dos eritrócitos (Chalhoub *et al*, 2011).

Apesar da causa de anemia ser multifatorial, existem quatro componentes principais para a patogénese da anemia: O principal é a deficiência em EPO. A doença renal inibe a capacidade do rim de aumentar a produção de EPO em resposta à hipóxia. O segundo componente envolve os efeitos supressores de toxinas urémicas sobre a medula óssea (Fehally *et al*, 2003; Lankhorst & Wish, 2009; White & Reine, 2009 b; Kohn, 2015). O terceiro componente está relacionado com a perda de sangue. A urémia afeta as plaquetas e pode originar uma trombocitopenia urémica. Isto ocorre devido à retenção de substâncias tóxicas que normalmente são eliminadas pelos rins, o que afeta o funcionamento e a capacidade de

resposta das plaquetas através do dano vascular, do aumento dos níveis de óxido nítrico e da desregulação dos fatores de coagulação (Boccardo *et al*, 2004; Linthorst *et al*, 2010; Kohn, 2015). O quarto componente está relacionado com a diminuição do tempo de vida dos eritrócitos (White & Reine, 2009 b; Kohn, 2015).

A inflamação é um fator adicional que contribui para a anemia na doença renal. Neste caso pode ocorrer devido a produção de citocinas que levam à diminuição da produção de EPO e promovem a destruição das unidades formadoras de colónias eritróides. Nos doentes renais, mesmo que a inflamação não seja significativa, os níveis de hepcidina encontram-se aumentados no sangue em parte devido à diminuição da depuração renal (Randolph *et al*, 2004; Nemeth & Ganz, 2009; Young & Zaritsky, 2009).

A anemia provoca numerosos mecanismos de adaptação em resposta à hipóxia dos tecidos, alguns dos quais podem ser prejudiciais a longo prazo. Os mecanismos incluem aumento da libertação de norepinefrina no plasma, renina, angiotensina II e aldosterona o que resulta no aumento da resposta do sistema nervoso simpático e conseqüentemente no aumento da pressão arterial (Fishbane & Barry, 2008).

Algumas terapias usadas na DRC podem prejudicar a produção de eritrócitos. A enzima que converte a angiotensina ou os bloqueadores dos recetores são suspeitos de diminuir a libertação de angiotensina II induzida pela EPO, assim como impede o recrutamento de células hematopoiéticas pluripotentes (Kwack & Balakrishnan, 2006; Kanbay *et al*, 2010).

1.2.1.1.3 DOENÇAS INFECIOSAS

A anemia por doença infecciosa em gatos é causada principalmente por retrovírus, hemoparasitas ou por uma associação de ambos (Montaño, 2014). As infeções pelos vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) são as retroviroses mais relevantes em gatos domésticos (Hartmann *et al*, 2001).

O FeLV é provocado por um vírus pertencente a família *Retroviridae*, subfamília *oncovirinae*, causando um impacto global sobre a saúde dos gatos sendo responsável pela alta mortalidade e morbidade nesta espécie (Levy *et al*, 2006; Forman *et al*, 2009; Hartman, 2011; Couto & Nelson, 2014).

As alterações hematológicas provocadas pelo FeLV, incluem: anemias persistentes ou transitórias, neutropenia, trombocitopenia, anormalidades na função das plaquetas, mielossupressão (pancitopenia ou anemia aplástica), síndromes mielodisplásicas, neoplasia

(leucemia ou linfoma) ou anemia hemolítica secundária (White & Reine, 2009 b; Hartmann, 2011). A alteração hematológica mais comum é a anemia, sendo em 90% dos casos classificada como não regenerativa (Hartmann, 2011; Hartmann, 2012 a). A anemia pode ser resultado de várias causas, a mais frequente está relacionada com o efeito supressor do vírus na medula resultante de uma infecção primária das células tronco hematopoiéticas (Hartmann, 2011; Hartmann, 2012 b; Sykes & Hartmann, 2013). Para além do efeito direto na medula óssea, a presença de inflamação crónica provocada pela elevada concentração de citocinas também pode ser responsável pela anemia (Hartmann, 2011). A trombocitopenia pode correr devido a diminuição da produção de plaquetas, secundária a mielossupressão ou devido a infiltração pela leucemia. Como o vírus também se replica nos megacariócitos, estes vão originar plaquetas com proteínas virais e consequentemente alterações na quantidade, forma, tamanho, função e tempo de vida (Junqueira & Carneiro, 2008; Hartmann, 2011; Hartmann, 2012b; Botelho, 2014).

As neoplasias hematopoiéticas, incluindo a leucemia, podem causar supressão da medula óssea. Os distúrbios mielodisplásicos são caracterizados pela presença de citopenias observáveis no sangue periférico e alterações displásicas na medula que são consideradas um pré-estado de leucemia aguda mielóide (Hisasue *et al*, 2009; Hartmann, 2011).

O FIV é um vírus da família *Retroviridae*, subfamília *lentivirinae*. Este vírus é morfológicamente semelhante ao vírus da imunodeficiência humana, mas os antígenos envolvidos são diferentes (Couto & Nelson, 2014).

Os gatos afetados apresentam maior propensão a infeções oportunistas, doenças neurológicas e tumores. A maioria dos gatos infetados com FIV não sofrem de síndrome clínica grave. Com os devidos cuidados, podem viver muitos anos e morrer de causas alheias à infeção pelo FIV (Hartmann, 2011; Hartmann, 2012 a; Couto & Nelson, 2014). O vírus encontra-se presente na saliva dos gatos com infeção ativa e por isso o principal meio de transmissão é através da inoculação do vírus pela mordedura (Hosie *et al*, 2009, Hartmann, 2012; Sellon & Hartmann, 2012). Os machos inteiros, de vida livre, dominantes, tornam-se o principal reservatório do vírus (Steinrigl *et al*, 2010; Scherck *et al*, 2013).

A anemia é uma alteração com menor importância no caso das infeções por FIV. As citopenias ocorrem com maior frequência na fase sintomática da infeção e a anemia ocorre ocasionalmente na fase assintomática (Fujino *et al*, 2009, Grimes & fry, 2014). Quer a anemia, quer as citopenias, podem ocorrer como resultado da presença de comorbidades ou

efeito direto do próprio vírus. A linfopenia é resultado da replicação direta do vírus nos linfócitos (Fujino *et al*, 2009; Gleich & Hartmann, 2009).

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença imunomediada sistêmica com elevadas taxas de mortalidade. Este vírus pertence a família *Coronaviridae* e muitas vezes pode causar doença entérica e respiratória sobretudo em gatos jovens (Perlman & Dandekar, 2005; Decaro & Buonavoglia, 2008). A PIF pode provocar duas formas de quadro clínico: a seca e a húmida (Hartmann, 2005; Kipar *et al*, 2005). Em ambas as formas apresentam doenças sistêmicas graves que levam a reações inflamatórias e consequentemente, a anemia (Pedersen, 2009; Drechsler *et al*, 2011).

1.2.1.1.4 ALTERAÇÕES MEDULARES

As alterações medulares podem ser classificadas mediante a celularidade presente na medula. A hipoplasia medular ocorre quando a medula apresenta apenas 5 a 25% do espaço hematopoiético constituído por células da medula. Nestes casos, a gordura substitui as células hematopoiéticas e pode ocorrer necrose generalizada da medula (Kelton *et al*, 2008; Harvey, 2012). Quando todas as linhas hematopoiéticas (eritrocitárias, granulocíticas e megacariocíticas) estão marcadamente reduzidas (inferiores a 5%) designa-se aplasia (Kelton *et al*, 2008).

A aplasia pura dos eritrócitos é caracterizada pela diminuição acentuada de precursores eritroides na medula óssea (Thrall, 2012). A sua etiologia está relacionada com uma resposta imunomediada adquirida (que afeta as células precursoras eritróides) e também, embora com menos frequência, com uma resposta de origem congénita (Weiss, 2008; Weiss, 2010; Kohn, 2015).

Esta desordem medular pode ocorrer em gatos infetados com FeLV (Fujino *et al*, 2008; Thrall, 2012; Kohn, 2015). O FeLV liga-se a um exportador “heme”, nas células formadoras de colónias eritróides na medula. A ligação inibe a exportação do “heme” nas células resultado na sua destruição, uma vez que o grupo “heme” livre nas células é tóxico (Quigley *et al*, 2005).

A anemia aplástica é caracterizada por uma afeção em todas as linhas celulares da medula (Kohn, 2015). Nesta síndrome clínica ocorre uma falha na produção de células que leva a uma medula hipocelular onde se formam depósitos de gordura. Tipicamente ocorre bicitopenia e pancitopenia (Brazzell & Weiss, 2006; Weiss, 2010)

Este tipo de anemia pode ocorrer na forma aguda e na forma crónica. A forma aguda pode ser induzida por alguns fármacos (como por exemplo albendazol, griseoflúvina, metimazol e cloranfenicol) ou infeções (como ocorre em alguns tipos de vírus, tais como FeLV e FIV que provocam supressão medular, parvovirus sépsis ou idiopáticas) (Kohn, 2015).

A forma aguda caracteriza-se por neutropenia e trombocitopenia. A neutropenia desenvolve-se em cerca de uma semana e a trombocitopenia em 9 a 14 dias. Na forma crónica, as alterações desenvolvem-se mais lentamente e caracterizam-se pela presença de anemia grave ou moderada normocítica normocrómica, não regenerativa, neutropenia e trombocitopenia. A forma crónica está também frequentemente associada a destruição das células tronco (Marsh *et al*, 2003; Segel & Lichtman, 2006).

Em alguns casos, a forma crónica pode ser de origem idiopática mas na maioria das vezes está associada a uma patologia. Algumas das causas estão relacionadas com alguns fármacos (griseoflúvina), alguns vírus (FeLV e PIF), toxoplasma, anorexia prolongada e embora menos frequentemente, por doença renal. Segundo o estudo realizado por Weiss, 2006, as patologias mais frequentes incluíam úlceras orais e/ou gastrointestinais e muitos gatos afetados tinham história de anorexia parcial ou total prolongada associada a caquexia, o que indica que a subnutrição pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da aplasia (Weiss, 2006).

A hiperplasia eritróide ocorre quando a celularidade da medula está normal ou aumentada, ou seja a contagem de neutrófilos absolutos está normal ou aumentada e o rácio mielóide eritróide é baixo. São necessários cerca de 4 dias para haver uma resposta medular efetiva (Harvey, 2012). Os precursores eritróides podem aumentar na medula 12 horas após a estimulação com EPO, no entanto são necessários alguns dias após o início da hemorragia ou hemólise até haver uma hiperplasia eritróide evidente (Villiers & Blackwood, 2005; White & Reine, 2009 b; Harvey, 2012).

A hiperplasia eritróide pode ser eficaz ou ineficaz: quando é eficaz, há aumento do htc e aumento dos reticulócitos o que acontece geralmente em resposta a anemia por perda de sangue ou a hemólise (Gold *et al*, 2008). A hiperplasia inefetiva ocorre em animais com deficiência em ferro, nos gatos em particular também pode ocorrer por deficiência em folato (Myers *et al*, 1996; Harvey, 2012).

Os distúrbios mielopáticos evidenciam-se não só por provocar alterações nas células hematopoiéticas mas também por promover alterações ao nível do microambiente da medula,

o que compromete a normal hematopoiese (Fujino *et al*, 2009, Gleich & Hartmann, 2009, Harvey, 2012). §Alguns exemplos destes distúrbios incluem leucemias mielóides e linfóides, mielomas, síndromes mielodisplásicas e mielofibrose (associados frequentemente a anemias). Por vezes podem estar presentes citopenias secundárias a metástases de neoplasias como linfomas e carcinomas entre outros (Fujino *et al*, 2009, Gleich & Hartmann, 2009, Harvey, 2012).

As síndromes mielodisplásicas são caracterizadas por um defeito na maturação ao nível de uma ou mais linhas celulares (Kohn, 2015). Os distúrbios são caracterizados por medulas hipercelulares ou normocelulares em simultâneo com citopenias presentes no sangue periférico (Kohn, 2015). A mielodisplasia está frequentemente associada ao FeLV (Kohn, 2015), mas também pode surgir secundária a anemia hemolítica imunomediada (em que o sistema imune assume a medula óssea como alvo) ou aplasia pura dos eritrócitos, linfoma, PIF, etc. (Tasker, 2006; Weiss, 2006; Kohn, 2015).

A mieloptose representa uma lesão que ocorre no espaço medular que inibe ou desloca as células hematopoiéticas normais como acontece por exemplo no caso de uma proliferação neoplásica, em leucemias, ou no caso de mielofibrose em que há acumulação de tecido fibroso (Gruffydd-Jones, 2011).

Diseritropoiese é o termo utilizado para designar várias desordens ao nível da eritropoiese que culminam na sua ineficácia. As anormalidades podem ser na maturação e /ou na morfologia dos eritrócitos. Em gatos está frequentemente associada a presença de FeLV, FIV e deficiência em folato (Myers *et al*, 1996; Harvey, 2012).

1.2.1.1.5 DÉFICES NUTRICIONAIS

As anemias provocadas por deficiências nutricionais, nos dias de hoje são raramente observadas em medicina veterinária devido à melhoria na qualidade dos alimentos para animais e também devido à maior sensibilização do proprietário para as necessidades nutricionais. Assim, as anemias que ocorrem devido a causas nutricionais têm maior probabilidade de ocorrer associadas a erros nutricionais ou devido a algum problema que afete a absorção dos nutrientes a nível gastrointestinal (White & Reine, 2009 b).

As anemias costumam ser não regenerativas normocíticas normocrómicas e ocorrem em gatos com subnutrição grave devido a deficiências em proteínas, calorías, vitaminas ou minerais (White & Reine, 2009 b).

A deficiência em cobalamina pode ocorrer em cães e em gatos devido a uma falha hereditária de recetores de cobalamina nos enterócitos ao nível do íleo (Thrall, 2012). A cobalamina é um cofator essencial para a formação de folato fisiológico que é essencial para a síntese de ADN normal. Quando existem défices de cobalamina ou de folato ocorrem erros na adaptação dos pares de bases da cadeia de ADN que posteriormente são removidas pelos mecanismos de reparação do ADN. A incapacidade de reparar os erros leva a rutura das cadeias e conseqüentemente a alterações na citopoiese. A deficiência em cobalamina está associada a várias alterações, entre elas distúrbios gastrointestinais que podem não estar associados diretamente a anemia, mas a má absorção de cobalamina pode provocar anemia (Antony, 2005; Whitehead, 2006; Thrall, 2012; Grimes & Fry, 2014).

Apesar da deficiência em ferro ser uma causa bem documentada de anemia, a maioria dos casos não é de origem alimentar. No entanto a depleção de ferro pode ocorrer em neonatos em que o leite seja pobre em ferro (White & Reine, 2009 b).

1.2.1.1.6 NEOPLASIAS

O mecanismo que leva a anemia em doentes oncológicos é muitas vezes multifatorial e inclui os efeitos diretos e indiretos da neoplasia e os efeitos do seu tratamento. Nas neoplasias, as anemias tanto podem ser não regenerativas como regenerativas, dependendo dos mecanismos específicos envolvidos (Grimes & Fry, 2014).

A inflamação e as neoplasias estão estreitamente relacionadas uma vez que a inflamação muitas vezes é um fator de risco para desenvolvimento de muitas neoplasias (Morrison, 2012).

Em doentes com neoplasia que apresentem hemorragia crónica, podem estar associados défices nutricionais (Grotto, 2008). As hemorragias podem culminar em deficiências em ferro e as dietas inadequadas ou mal absorção podem levar a deficiências em cobalamina e folato (Baribeault & Auerbach, 2011). A incidência de complicações nutricionais em doentes oncológicos, em Medicina Veterinária ainda não está completamente estudada, embora níveis de cobalamina e folato diminuídos possam estar associados a linfoma gastrointestinal em felinos (Simpson *et al*, 2001).

Contudo, as neoplasias também podem ter efeitos diretos na medula. Ambos os tumores quer sejam primários ou secundários podem proliferar ou metastizar na medula e provocar mielopatias, destruição das células hematopoiéticas e alteração do microambiente medular através da inibição de fatores de crescimento, indução de citocinas, etc. A presença

de citopenias e hematopoiese ineficaz são sinais característicos de síndrome mielodisplásico (Bokemeyer, *et al* 2005; Bergman, 2007; Tefferi & Vardiman, 2009).

Os linfomas são a neoplasia hematopoiética mais comum nos gatos, podendo corresponder a 90% desses tumores (Cápua, 2005; Araujo, 2009). Esta neoplasia pode originar-se em órgãos linfóides como a medula óssea, timo, baço, fígado e linfonodos mas também se pode desenvolver em qualquer outro órgão devido a migração de linfócitos pelos tecidos (Cápua, 2005; Araujo, 2009; Dalek *et al*, 2009). Em gatos esta neoplasia é frequentemente encontrada em linfonodos e órgãos internos e menos nos nódulos linfáticos periféricos, razão pela qual é menos óbvia que nos canídeos (Amorim *et al*, 2006).

A anemia é a alteração mais frequente encontrada em gatos com linfoma, contudo ainda não está completamente estudada a sua causa. A anemia pode ser secundária a inflamação crónica associada a doença ou a redução do tempo médio de vida dos eritrócitos, devido ao metabolismo anormal ou a uma resposta diminuída a EPO por parte da medula (Vail, 2007; Araujo, 2009).

1.2.1.2 ANEMIA POR HEMORRAGIA

Nas primeiras fases, a anemia provocada por hemorragia profusa pode ser considerada não regenerativa. Logo após a hemorragia, o htc pode não revelar a presença de anemia, o que indica que a perda de eritrócitos é igual à perda de plasma. Nas seguintes 12 a 24 horas, há um deslocamento da água do espaço intersticial para o espaço intravascular o que leva à diminuição do htc e da proteína total. Nesta fase a anemia deverá ser normocítica e normocrómica. Os reticulócitos são libertados pela medula, em resposta à hipóxia, que estimula a libertação de eritropoietina e podem ser vistos em circulação cerca de 4-5 dias após o início do processo. Uma vez presente, a anemia é considerada regenerativa (Villiers & Blackwood, 2005; White & Reine, 2009b).

As principais causas de perda de sangue agudas podem ser devidas a: traumatismo, parasitas, coagulopatias, neoplasias, úlceras gastrointestinais, anormalidades vasculares, ruturas de baço ou cirurgia, hematúria severa, doação excessiva de sangue etc.(Fleischman, 2012; Harvey, 2012; Gruffydd-Jones, 2011; Kohn, 2015).

As hemorragias crónicas, apesar de pouco frequentes em gatos, resultam em anemias crónicas (Gruffydd-Jones, 2011). A hemorragia externa crónica conduz inicialmente a um estado de anemia regenerativa, mas progressivamente a anemia torna-se não regenerativa. A principal causa de anemias ferropénicas é a perda crónica de sangue (Naigamwalla *et al*,

2012). A perda crónica de sangue resulta numa perda contínua de ferro, no entanto as quantidades armazenadas geralmente são suficientes para suprir as necessidades de uma rápida eritropoiese e rápida absorção de ferro, o que significa que uma deficiência em ferro desenvolve-se ao longo de semanas a meses (Giger, 2005; Villiers & Blackwood, 2005).

A anemia por deficiência de ferro pode ser classificada em três etapas: a carência de ferro, eritropoiese com deficiência em ferro e anemia ferropénica (Harvey, 2008; Crichton, 2009). Inicialmente durante a hemorragia, há mobilização do ferro das suas reservas para responder a necessidade de uma eritropoiese rápida. Depois de esgotar as reservas do corpo, a eritropoiese e a produção de proteínas que contenham ferro é diminuída, o que resulta na anemia ferropénica (Harvey, 2008; Crichton, 2009).

Nos gatos, este tipo de anemia é raro ocorrer em adultos, sendo mais frequente em neonatos. Contudo, quando observada em adultos, está associada a perda crónica de sangue devido a linfoma gastrointestinal (Couto & Nelson, 2014).

1.2.1.3 ANEMIA REGENERATIVA

As anemias regenerativas ocorrem quando a medula óssea é capaz de produzir uma resposta adequada promovendo um aumento da produção de eritrócitos e a libertação precoce dos mesmos (Fleischman, 2012; Thrall, 2012).

As etiologias mais frequentes são a hemólise e a perda de sangue (Fleischman, 2012). A grande resposta regenerativa é vista nas anemias por hemólise, enquanto nas anemias por perda de sangue a resposta é moderada. Em ambos os casos, nos primeiros 3 a 4 dias não é possível observar sinais de regeneração no sangue periférico. Esta demora tem a ver com o tempo aproximado de formação de novas células eritrocitárias (Day *et al*, 2000). Durante este período a anemia é denominada pré-regenerativa (Fry, 2009).

Nas anemias regenerativas, existe aumento dos níveis de eritropoietina que estimulam a rápida produção de eritrócitos o que resulta na sua libertação na forma imatura (Fernandez & Grindem, 2006).

Estas anemias são caracterizadas por macrocitose, anisocitose e hipocromasia. A hipocromasia pode não ser “verdadeira”, isto prende-se com o facto dos valores de hgb presentes estarem normais mas em células maiores que o normal. No esfregaço sanguíneo a anisocitose e a macrocitose dependem do grau de regeneração. A policromasia deve-se a presença de reticulócitos. Além dos reticulócitos também é possível encontrar alguns eritrócitos nucleados (Fleischman, 2012).

Uma vez confirmado que se trata de anemia regenerativa, deve-se determinar a sua causa. As anemias por hemorragia podem ser devido a causas internas ou externas enquanto as anemias por hemólise podem ser devido a processos imunomediados, infecciosos, secundário a presença de fármacos ou agentes tóxicos para os eritrócitos, dano eritrocitário ou defeitos congénitos (Fleischman, 2012).

1.2.1.3.1 ANEMIA HEMOLÍTICA

As anemias hemolíticas ocorrem devido ao aumento da destruição de eritrócitos, podendo ter uma origem imunomediada. A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é considerada a causa mais comum de hemólise (Norris *et al*, 2005; Fleischman, 2012).

Estes tipos de anemias são normalmente consequência do aumento da destruição dos eritrócitos devido à produção de anticorpos contra os eritrócitos ou devido a associação de complexos imunes (Thrall, 2012). Por vezes o ataque do sistema imune é dirigido às células progenitoras na medula óssea resultando numa anemia não regenerativa devido a eritropoiese ineficaz ou devido a aplasia pura dos eritrócitos (Stokol, 2010). No entanto, na maioria dos casos é regenerativa e pode estar associada hiperplasia eritroide (Kohn *et al*, 2006; Abrams-Ogg, *et al*, 2007; Zini *et al*, 2007; Weiss, 2008).

A hemólise pode ser classificada em intravascular ou extravascular ou pode ainda ocorrer uma combinação das duas formas (Fleischman, 2012). A hemólise intravascular ocorre quando os eritrócitos sofrem lise na circulação enquanto a extravascular caracteriza-se pela remoção dos eritrócitos de circulação pelo sistema fagocítico mononuclear e posterior lise (Harvey, 2008; Gruffydd-Jones, 2011; Fleischman, 2012; Harvey, 2012).

A AHIM é considerada uma reação imunitária tipo II com um complexo autoimune em que há uma falha, e os anticorpos imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina G (IgG) reagem contra antigénios presentes na membrana dos eritrócitos (Barker *et al*, 2007; Stokol, 2010). Uma vez os anticorpos ligados à membrana dos eritrócitos em circulação, ativam o sistema complemento e são destruídos através do fragmento cristalizável da imunoglobulina e pelo recetor complementar da fagocitose mediada pelos macrófagos presentes no baço, fígado e medula no caso da hemólise extravascular. No caso da hemólise intravascular são destruídos pelo complemento da lise mediada (Kohn *et al*, 2006; Gruffydd-Jones, 2011; Stokol, 2012).

Nos gatos a lise extravascular é a mais comum e pode originar frequentemente autoaglutinação (Kohn *et al*, 2006; Gruffydd-Jones, 2011; Stokol, 2012). Nesta espécie os esferócitos são mais pequenos, comparativamente com as restantes espécies e muitas vezes

desprovidos de palidez central, o que dificulta a sua identificação (Kohn *et al*, 2006; Paes *et al*, 2010). Estas anemias podem ter causas primárias e secundárias. As primárias não têm etiologia conhecida e por isso constituem um diagnóstico de exclusão o que no caso dos gatos em particular é raro observar-se (Gruffydd-Jones, 2011). A hemólise intravascular, apesar de menos comum, pode manifestar-se em isoeritrólise neonatal grave, hipofosfatémia e intoxicações por paracetamol (Gruffydd-Jones, 2011).

A isoeritrólise é uma forma AHIM que ocorre em neonatos (Harvey, 2012). É caracterizada pela destruição imunológica dos eritrócitos. Uma particularidade do sistema de grupo sanguíneo dos gatos é a presença natural de aloanticorpos que existem naturalmente contra outros tipos de sangue, sem necessidade de exposição prévia ao sangue ou derivados (Giger & Bücheler, 1991; Lacerda *et al*, 2008; Silvestre-Ferreira & Pastor, 2010). A isoeritrólise ocorre quando gatos do grupo sanguíneo A (que originam sempre descendentes com o tipo A, independentemente do tipo sanguíneo da progenitora) cruzam com fêmeas do grupo sanguíneo B. Com a ingestão do colostro os anticorpos maternos vão destruir os eritrócitos do neonato (Giger & Bücheler, 1991; Harvey, 2012).

As causas secundárias de AHIM podem estar associadas a infeção por FeLV, a hemoplasmas, a fármacos administrados de forma indiscriminada ou neoplasias. No entanto também é possível que a etiologia não seja identificada (Tasker & Lappin, 2002; Gruffydd-Jones, 2011; Harvey, 2012).

A hemólise afeta apenas os eritrócitos e por isso o volume sanguíneo, os leucócitos, plaquetas e proteínas do soro permanecem normais, contudo a causa responsável pela hemólise pode afetar também estes parâmetros (Gruffydd-Jones, 2011).

Os hemoparasitas são agentes primários na causa da anemia. No caso dos hemoplasmas, é importante identificar a espécie devido à variação na patogenicidade. O *Mycoplasma haemofelis* é considerado o mais patogénico sendo responsável por anemias hemolíticas agudas, devido a parasitémia massiva dos eritrócitos, em gatos imunocompetentes (Ginger, 2005; Hagiwara, 2009; Grace & Norsworthy, 2011; Lopes, 2013). Esta bactéria, anteriormente conhecida por *Haemobartonella felis*, afeta os eritrócitos através da sua fixação na superfície da célula, levando a rutura da parede (Kewish *et al*, 2004; Ginger, 2005; Messick & Harvey, 2012; Lopes, 2013).

Existem mais dois tipos de hemoplasmas menos patogénicos, o *Candidatus Mycoplasmas haemominutum* e o *Candidatus Mycoplasma turicensis* (Sykes, 2010; Tasker, 2010; Tasker, 2012).

A patogenia da hemoplasmosose pode ser dividida em 3 etapas: o período de incubação que dura 3 a 4 dias, o período de fase aguda em que se desenvolve anemia e parasitemia, e por último a fase de recuperação. Na fase aguda os eritrócitos perdem a sua capacidade de deformação e ativam uma resposta imunitária, fazendo com que sejam rapidamente sequestrados e fagocitados no baço e noutros órgãos. Depois de fagocitados podem libertar os hemoplasmas e voltar à circulação (Ginger, 2005; Lopes, 2013). A anemia resulta sobretudo da hemólise extravascular que tem lugar no baço e fígado, mas também em outros órgãos como a medula e os pulmões e a hemólise intravascular ocorre devido à fragilidade osmótica dos eritrócitos parasitados (Willi *et al*, 2005; Lopes, 2013). A última etapa é a fase da recuperação. Alguns gatos podem permanecer infetados durante anos, pois não há eliminação por completo do hemoparasita (Ginger, 2005; Lopes, 2013).

O *Cytauxzoon felis* é um protozoário também capaz de provocar anemias hemolíticas. Este é transmitido por carrças através da sua picada, os esporozoítos infetam as células endoteliais monocleares (macrófagos) onde se replicam. Desenvolvem-se em estruturas grandes, esquizontes, que são capazes de obstruir vasos sanguíneos especialmente no fígado, baço e nos pulmões. Este mecanismo resulta em trombose parasitária que compromete o sistema circulatório e leva a uma resposta inflamatória sistémica grave que pode promover a disfunção de muitos órgãos e levar à morte (Sinder *et al*, 2010; Lloret *et al*, 2015). Quando há rutura dos esquizontes na circulação, estes infetam os eritrócitos e podem culminar em anemia hemolítica e eritrofagocitose (Lloret *et al*, 2015).

Existem muitos fatores que podem provocar lesões oxidativas nos eritrócitos que levam a anemia hemolítica, entre os quais podemos encontrar alimentos e aditivos alimentares, fármacos ou plantas (por exemplo Lírios) (Ettinger & Feldman, 2005). As causas alimentares incluem consumo de cebola e alho. Os compostos oxidantes das cebolas e alhos são sulfuretos alifáticos. Estes compostos diminuem a atividade da glucose 6-fosfato desidrogenase dos eritrócitos que limita a regeneração de glutathione reduzida que é necessária para evitar a desnaturação oxidativa da hgb (Thrall, 2012; Gugler *et al*, 2013).

Os fármacos e produtos químicos mais frequentemente associados a anemia com presença de corpos de heinz é o acetaminofeno. Por vezes os proprietários, inconscientes dos efeitos tóxicos, podem administrar este fármaco como anti-inflamatório (Thrall, 2012). Este fármaco, também conhecido por paracetamol, na maioria dos mamíferos é biotransformado no fígado em produtos não tóxicos, por conjugação do ácido glucurónico e eliminado pelos rins. Os gatos são muito sensíveis aos efeitos tóxicos do paracetamol porque têm pouca

capacidade de formar glucuronides devido a baixa atividade da enzima glucuronosil transferase, resultando no aumento dos metabolitos oxidantes do paracetamol que por sua vez leva a uma diminuição da concentração de glutathione e ocorre oxidação dos eritrócitos (Allen, 2003; Thrall, 2012).

A anemia hemolítica também pode ocorrer devido a fragmentação o que se chama anemia hemolítica microangiopática. Esta ocorre quando os eritrócitos são forçados a fluir através de canais vasculares alterados ou expostos ao fluxo sanguíneo turbulento. Este tipo de anemia costuma ser observada em gatos com coagulação intravascular disseminada ou em doentes oncológicos em que a fragmentação mecânica ocorre quando as células passam através das malhas de fibrina dos microtrombos (Harvey, 2012).

A síndrome hemolítica urémica é caracterizada por anemia hemolítica por fragmentação dos eritrócitos, trombocitopenia e falha renal aguda (Noris *et al*, 2005; Harvey, 2012). Em humanos e provavelmente em animais também, a síndrome é iniciada pela libertação de toxinas produzidas por bactérias, principalmente por *Escherichia coli*. As toxinas das bactérias são absorvidas e promovem o dano endotelial e a ativação da hemostase que promove a formação de um microtrombo, fragmentação eritrocitária e redução do fluxo sanguíneo no rim, bem como noutros órgãos (Noris *et al*, 2005; Harvey, 2012).

A hipofosfatémia também pode provocar anemia hemolítica em gatos diabéticos ou com lipidose hepática. Este distúrbio eletrolítico leva a diminuição da concentração de glucose nos eritrócitos e conseqüentemente a diminuição da adenosina trifosfato (ATP) que é um nucleótido responsável pelo armazenamento de energia (Dalir-Naghadeh *et al*, 2005; Harvey, 2008; Harvey, 2012)

Existem defeitos congénitos que podem promover o desenvolvimento de anemias. Um deles é a deficiência em piruvato quinase. Esta doença é transmitida de forma autossómica recessiva (Ginger, 2010). A piruvato quinase é uma enzima que catalisa a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato, sendo umas das reações glicolíticas nos eritrócitos que resultam na produção de ATP. Em gatos, a anemia é leve a moderada e apresenta-se leve a fortemente regenerativa (Thrall, 2012).

Outro defeito congénito que leva a anemias hemolíticas é a acentuada fragilidade osmótica dos eritrócitos. A fragilidade osmótica dos eritrócitos pode ser acompanhada da anemia hemolítica crónica ou intermitente, eritrócitos macrocíticos e hipocrómicos (Tritschler *et al*, 2015).

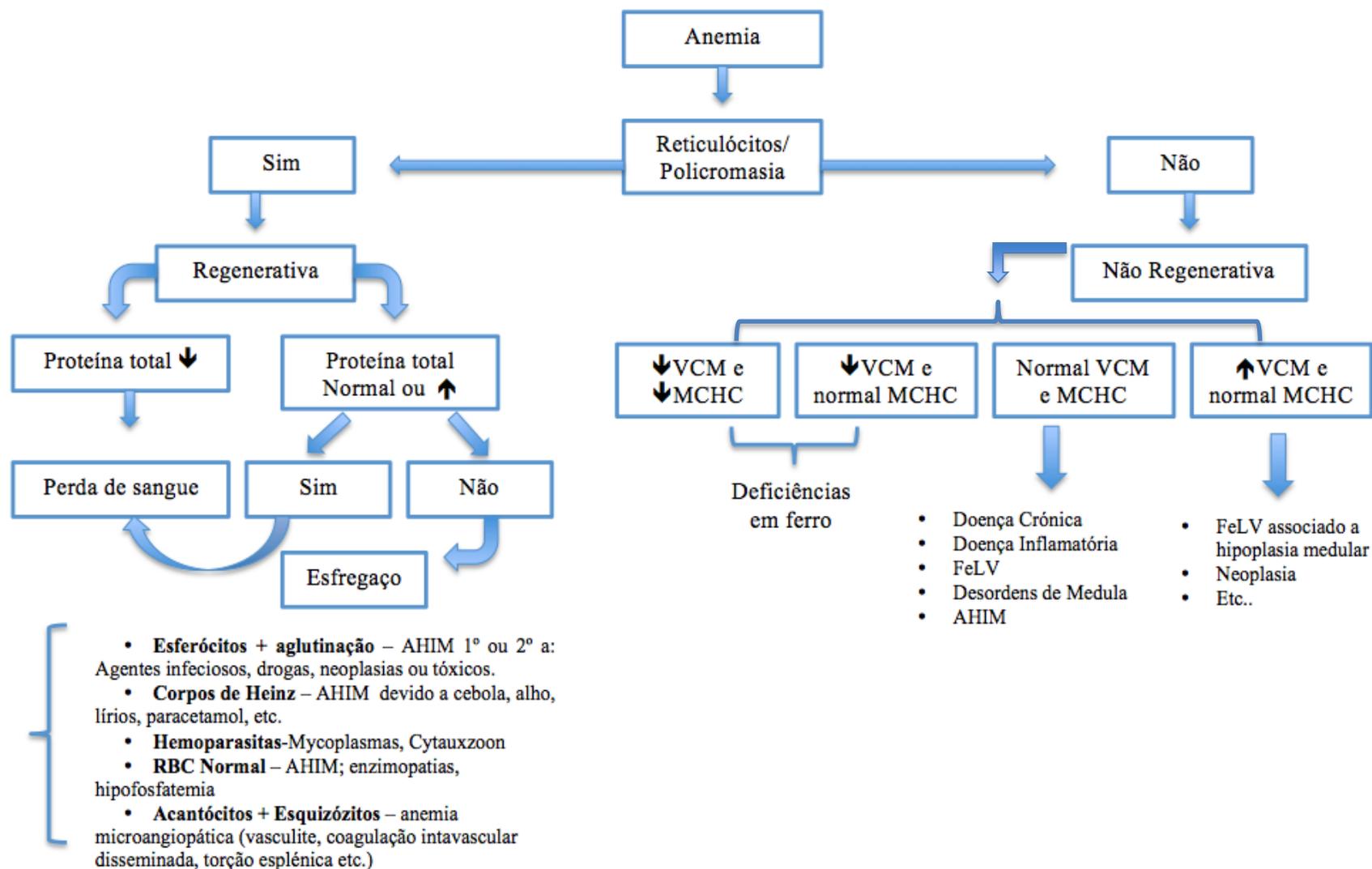


Figura 2 - Classificação das anemias – Adaptado de Cowell *et al*,2006, Kiss & Bess, 2010 e Fleischman, 2012

1.3 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A abordagem diagnóstica num paciente anémico é considerado um ponto fulcral para a caracterização da anemia e conseqüentemente para a decisão do seu tratamento. Deste modo é necessário seguir uma abordagem diagnóstica sistemática que inclui: anamnese, exame físico minucioso e exames laboratoriais complementares de diagnóstico (White & Reine, 2009 a; Tvedten, 2010).

Através da anamnese e do exame físico pode definir-se se a anemia é de carácter agudo ou crónico, se há suspeita de origem hemolítica ou não e assim questionar a provável etiologia (Batista-Filho, 2008). No entanto em todos os casos de anemia devem ser realizados exames complementares de diagnósticos, para além do hemograma, que permitam determinar a causa da anemia (White & Reine, 2009 a).

A finalidade dos exames laboratoriais é proporcionarem provas que refutem ou que suportem um determinado diagnóstico bem como determinar o grau de anemia de forma a se proceder a uma terapêutica adequada (White & Reine, 2009 a; Tvedten, 2010).

1.3.1 ANAMNESE

Algumas das questões que devemos colocar são: A natureza e duração dos sinais clínicos, que ajudam a perceber se estamos perante um quadro agudo ou crónico; a proveniência do animal: se foi adotado de um criador, de um abrigo, da rua ou outra situação; se o plano vacinal está atualizado; se está desparasitado interna e externamente; qual é a dieta que habitualmente faz; se foi testado para FIV e FeLV; se é o único animal em casa ou se existem mais da mesma espécie ou de outra. Caso existam outros gatos em casa é importante determinar o seu estado, se está vacinado e desparasitado interna e externamente e se está testado para FIV/FeLV; se o animal é exclusivamente “*indoor*” ou se tem acesso à rua; caso tenha acesso à rua, se contacta com outros gatos ou não, com plantas ou hábitos de caça; se existe a possibilidade de ter sido exposto a alguma substância tóxica ou ter sofrido algum trauma; se tem algum antecedente médico, caso tenha qual é a medicação que habitualmente toma (dose, frequência e a via de administração); como são as fezes e a urina, se existe vômito, e quais as suas características (White & Reine, 2009 a; Couto & Nelson, 2014; kohn, 2015).

1.3.2 QUADRO CLÍNICO

A anemia é mais difícil detetar durante o exame físico de um gato que nas restantes espécies, pois as suas mucosas são ligeiramente pálidas. Contudo a palidez das mucosas não significa necessariamente anemia, podendo ser indicativo de choque, stresse ou má perfusão periférica (Kohn, 2015).

As principais manifestações clínicas da anemia, ocorrem em resposta à diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos, a redução do volume sanguíneo, a doença subjacente e de acordo com os mecanismos de adaptação do organismo na tentativa de manter a eficiência dos eritrócitos (Ginger, 2005).

Os sinais clínicos incluem mucosas pálidas ou ictéricas, letargia, pulso fraco, taquicardia, taquipneia, perda de peso, desidratação, sopro cardíaco, hemoglobinúria, hemorragia, melena, petéquias e piréxia (Brockus, 2011; Couto & Nelson, 2014; Kohn, 2015).

Os sinais podem ser agudos ou crónicos de acordo com o grau de gravidade. A duração não reflete o mecanismo que originou a anemia e por isso sinais clínicos agudos são comuns em gatos com anemia crónica (Brockus, 2011; Couto & Nelson, 2014). Deve-se ter em conta que determinados sinais clínicos não são apenas indicativos de anemia e por isso podem ocorrer em diversas situações, como acontece no caso da taquicardia e da taquipneia que para além da anemia podem ser indicativos de stresse ou outras patologias (Kohn, 2015).

A sintomatologia pode ser específica de acordo com a patologia subjacente. Os gatos cuja anemia é devida à presença de inflamação podem apresentar, para além dos sinais clínicos característicos da anemia, pirexia entre outros próprios da causa subjacente (Weiss, 2000; Cançado & Chiattonne, 2002; Means & Krantz, 2013).

A anemia na doença inflamatória crónica caracterizam-se por serem ligeiras a moderadas, normocíticas normocrómicas, mas podem tornar-se graves em alguns dias (Cançado & Chiattonne, 2002; White & Reine, 2009 b; Harvey, 2012 Means & Krantz, 2013).

Nas anemias por DRC, os gatos apresentam-se letárgicos, com palidez das mucosas, prostração, apatia, fraqueza e anorexia (Cowgill *et al*, 1998). São caracterizadas por apresentarem eritrócitos normocrómicos e normocíticos. As anemias costumam ser ligeiras a moderadas mas com o avançar da doença podem tornar-se graves (Amador, 2009; White & Reine, 2009 b; Gruffydd-Jones, 2011; Thrall, 2012). Quando o htc atinge níveis mais baixos são ativados mecanismos compensatórios que auxiliam a oxigenação tecidual, tais como diminuição da resistência vascular periférica e a elevação do débito cardíaco (na ausência de

doença cardíaca prévia). A presença de sinais de anemia aumenta também a gravidade da síndrome urémica (Cowgill *et al*, 1008; Amador, 2009).

Os gatos com anemia por FeLV apresentam-se letárgicos, dispneicos, com mucosas pálidas, anorexia e perda de peso. O restante quadro, como a pirexia, gengivite/estomatite, abscessos, organomegalia, alterações cutâneas e oculares e ainda massas intra-abdominais, está relacionado directamente com a presença do FeLV (Costa & Norsworthy, 2011). Os eritrócitos costumam apresentar-se normocíticos normocrómicos, mas por vezes podem apresentar-se macrocíticos, normocrómicos. As anemias no FeLV costumam ser ligeiras a moderadas (White & Reine, 2009b).

No caso do FIV as anemias também costumam ser ligeiras a moderadas e os eritrócitos normocíticos normocrómicos (White & Reine, 2009 b; Harvey, 2012; Thrall, 2012). Os sinais clínicos estão relacionados com a condição imunossupressora induzida pelo vírus (Hosie *et al*, 2009; Hartmann, 2011).

Os gatos com anemias por aplasia pura dos eritrócitos, podem ainda apresentar alterações de comportamento. Estas anemias caracterizam-se por serem não regenerativas, graves, normocíticas normocrómicas (Weiss, 2010).

Em casos de anemias por hemorragia, em geral, costumam ser ligeiras a moderadas, normocítica e normocrómica (Couto & Nelson, 2014). Contudo com a progressão da doença ocorrem alterações morfológicas nos eritrócitos que refletem a síntese de hemoglobina severamente prejudicada. Nesta etapa caracterizam-se por serem microcíticas hipocrómicas (Stockholm & Scott, 2002; Villiers & Blackwood, 2005).

Os gatos afetados com *Mycoplasma haemofelis* apresentam um quadro clínico variável. Alguns indivíduos podem apenas apresentar anemia ligeira e ausência de outros sinais clínicos, enquanto outros podem desenvolver anemia grave e sintomatologia exuberante que pode culminar na morte (Willi *et al*, 2007). A forma como se desenvolve o quadro depende de fatores tais como: sensibilidade do hospedeiro, presença de fatores imunossupressores, fase da infeção, grau de anemia e da velocidade a que se desenvolve (Tasker & Lapin, 2006; Harvey, 2006; Willi *et al*, 2007; Grace & Norsworthy, 2011). A anemia manifesta-se por fraqueza, taquipneia, taquicardia, mucosa pálida, e em algumas situações raras síncope e alterações neurológicas (Tasker & Lapin, 2006; Sykes, 2010). Por vezes pode haver icterícia devido a hemólise, esplenomegalia devido à hematopoiese extramedular e pirexia na fase aguda da doença (Tasker & Lapin, 2006; Sykes, 2010; Grace & Norsworthy, 2011).

Nas AHIM, os sinais clínicos mais comuns associados a anemia são fraqueza, letargia e palidez das mucosas. Os sinais podem ser agudos ou crónicos e incluem também anorexia, vômito, picacismo, diarreia, obstipação, polidipsia, pirexia, icterícia, desconforto abdominal, taquicardia, taquipneia, bilirrubinúria e organomegalia. As anemias costumam ser macrocíticas hipocrómicas e costuma haver esferócitos e reticulócitos em circulação (McCullough, 2003; Kohn *et al*, 2006; Stokol, 2010; Moraes & Takahira, 2013; Couto & Nelson, 2014). Em alguns casos de AHIM pode haver complicações como tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo na veia porta, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas, necrose hepática e dos túbulos renais devido à hipóxia, infeções secundárias, endocardite e enfartes esplénicos (Mallofret, 2001; Moraes & Takahira, 2013).

Os gatos com linfoma podem desenvolver anemias leves a moderadas decorrentes da libertação de fatores neoplásicos que deprimem a eritropoiese. A infiltração do tumor na medula está relacionada com o agravamento do processo (Figuera *et al*, 2002; Araujo, 2009). Os gatos afetados com esta neoplasia podem demonstrar também outros tipos de anemia como AHIM, anemias por hemorragia ou anemia por doença crónica (Araujo, 2009). Segundo Vail, 2007 cerca de 50% dos gatos apresenta anemias moderadas a severas, normocíticas normocrómicas associadas a presença de linfoma (Vail, 2007).

Quando um gato se apresenta com sinais clínicos moderados e a anemia é grave, as causas agudas como por exemplo hemorragia ou hemólise, são descartadas. Quando há descidas agudas do htc, abaixo de 15 a 18%, resulta em sinais clínicos marcados. No caso das anemias crónicas a maioria dos mecanismos compensatórios já estão ativados e os sinais clínicos apresentam-se leves a moderados. Assim a causa mais provável em casos com anemias graves é um distúrbio de medula óssea ou anemia por doença renal crónica ou perda crónica de sangue (Couto, 2007).

1.4 EXAMES LABORATORIAIS

1.4.1 COLHEITA DA AMOSTRA

Para realizar a punção venosa na jugular ou veias periféricas, o animal deve estar imobilizado de forma a minimizar trauma nos tecidos e evitar stresse que em gatos com anemias graves pode ser prejudicial ou até mesmo fatal (Kohn, 2015; Sirois, 2015).

A manipulação da amostra deve ser cuidadosa de forma a evitar alterações ou a ocorrência de artefactos (Villiers & Bloackwood, 2005; Sirois, 2015). Preferencialmente as

análises devem ser processadas logo de seguida com a amostra colocada em tubos adequados, respeitando a quantidade necessária de sangue para cada tipo de análise (Weiser, 2012).

1.4.2 HEMOGRAMA

O hemograma é o exame complementar de diagnóstico mais frequentemente requisitado na prática clínica. Este exame permite avaliar os diversos parâmetros dos elementos celulares do sangue (células vermelhas, células brancas e plaquetas) (Sirois, 2015).

No que diz respeito à componente das células vermelhas, o htc corresponde ao volume ocupado pelos eritrócitos num determinado volume total de sangue. Em casos em que é necessário uma resposta mais rápida pode realizar-se um microhematócrito (Gruffydd-Jones, 2011; Sirois, 2015). Os valores de referência para o htc normal, no caso dos felinos, está compreendido entre 24 a 45% (Couto & Nelson, 2014; Gruffydd-Jones, 2011; Tasker, 2012). Quando os valores se encontram superiores a 45% indica policitemia e valores inferiores a 24% indicam anemia. A anemia pode ainda ser classificada tendo em conta o grau de gravidade. De acordo com os valores do htc temos: anemias ligeiras (20-24%), anemias moderadas (14-19%), anemia marcada (10-13%) e graves (<10%) (Chandler *et al*, 2004; Couto & Nelson, 2014; Gruffydd-Jones, 2011; Tasker, 2012).

Na contagem de eritrócitos realizada por hemocítmetro podem ocorrer erros, e por isso os contadores automáticos permitem contagens mais precisas. Os valores de referência para o RBC são entre $5-10 \times 10^6 \mu\text{L}$. Valores acima do intervalo de referência são encontrados em gatos com policitemia, mas podem ser devidos a desidratação ou a contração esplénica devido ao stresse. Valores de RBC inferiores a $5 \times 10^6 \mu\text{L}$ são indicativos de anemia (Brockus, 2011).

O VCM só será anormal se existirem eritrócitos com tamanhos diferentes em quantidade suficiente (Gruffydd-Jones, 2011). Existem alguns fatores que podem afetar o VCM, nomeadamente a presença de reticulocitose que é a principal causa de macrocitose, no entanto a autoaglutinação também pode ser responsável pela sua presença. A macrocitose manifesta-se com o aumento do VCM. A microcitose (diminuição do VCM), pode ocorrer em gatos jovens ou em casos de deficiências em ferro. Quando os eritrócitos têm o seu volume normal, designam-se normocíticos. Os valores de referência do VCM encontram-se entre os 39 a $55 \mu\text{m}^3$ (Brockus, 2011).

Os valores de referência da hgb em gatos estão compreendidos entre 9,8 a 15,4 g/dL (Brockus, 2011). Este parâmetro fornece indicações sobre a capacidade de transporte de

oxigénio do sangue. Em alguns casos podem ocorrer falsos aumentos de Hgb, sobretudo quando há aumento dos leucócitos, presença de lipémia ou aumento do número de corpos de heinz (Gruffydd-Jones, 2011).

O MCH é medido a partir da Hgb e dos eritrócitos (Brockus, 2011; Weiser, 2012). Este parâmetro é avaliado em conjunto com a MCHC e auxilia na classificação das anemias. Em casos em que os resultados diferem, a interpretação da concentração de hemoglobina deve ser feita com base no MCHC, uma vez que este representa a concentração média de hgb por eritrócito, enquanto o MCH representa o peso de hgb por eritrócito (Brockus, 2011; Gruffydd-Jones, 2011). O MCH pode ser influenciado pelo VCM. Os valores de referência estão compreendidos entre 13 a 17 pg (Brockus, 2011).

A hipercromia (aumento do MCHC), geralmente é um artefacto e indica interferência técnica com a medição de hgb. Teoricamente, não existe hipercromia verdadeira porque quando se atinge a concentração de hgb adequada a sua síntese cessa, no entanto, na presença de hemólise grave, lipémia, grande quantidade de corpos de Heinz ou auto-aglutinação, pode resultar num aumento verdadeiro do MCHC (Brockus, 2011; Gruffydd-Jones, 2011; Weiser, 2012). Quando existem deficiências em ferro, manifestam-se por diminuição do MCHC, designado de hipocromia. Quando o MCHC está normal, as células chamam-se normocrómicas. Os valores de referência são de 30 a 36 g/dL (Brockus, 2011).

A largura de distribuição dos eritrócitos (RDW) é uma estimativa do grau de anisocitose de uma amostra de sangue. Quanto maior for a variabilidade do VCM maior é o RDW e assim maior será o grau de anisocitose. O RDW aumentado pode ser devido a presença de um aumento do número de células macrocíticas ou microcíticas ou de ambas (Gruffydd-Jones, 2011). Os valores de referência estão compreendidos entre 13,5 e 18,5% (Weiser, 2012).

As plaquetas, na maioria das espécies, são consideravelmente menores que os eritrócitos e por isso existe pouca ou nenhuma sobreposição. No entanto, os gatos são uma exceção e as suas plaquetas são maiores. A produção de macroplaquetas é frequente em gatos com distúrbios hematológicos. Esta alteração não é específica para nenhum tipo de doença, mas resulta numa sobreposição entre eritrócitos e plaquetas dificultados contagens mais precisas (Weiser, 2012). Assim as contagem de plaquetas em gatos deve ser considerada apenas como estimativa. Os valores de referência são de 300 a 800 $\times 10^3$ μL (Brockus, 2011; Weiser, 2012).

Os leucócitos são outro parâmetro que pode ser avaliado no hemograma. A sua

avaliação pode auxiliar na formulação de diagnósticos diferenciais (Schmidt, 2015). As alterações mais frequentemente encontradas são:

- Leucograma de stresse, caracterizado por neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e no caso dos gatos, presença de monocitose ou não (Weiser, 2006; Schmidt, 2015);
- Inflamação, que se caracteriza por neutrofilia ou em alguns casos neutropenia, com ou sem desvio à esquerda e presença de alterações tóxicas. Quando ambas as alterações aumentam em circulação, indica que houve agravamento do processo inflamatório subjacente. (Weiser, 2006; Schmidt, 2015);
- Linfocitose persistente, esta condição está associada a condições neoplásicas (por exemplo, leucemia linfocítica crónica) ou não neoplásicas (por exemplo: FeLV, FIV, infecção por hemoplasmas, hipertiroidismo e AHIM) (Avery & Avery, 2007; Valenciano *et al*, 2010; Schmidt, 2015);
- Neutropenia devido ao aumento do consumo de neutrófilos (situações de doenças inflamatórias graves, infeções bacterianas ou endotoxémia) ou diminuição da produção de neutrófilos (quando há distúrbios medulares). A neutropenia pode ser multifatorial, no entanto no caso do FeLV o vírus pode danificar os precursores hematopoiéticos e pode levar a infeções secundárias que consomem os neutrófilos (Brown & Rogers, 2001; Schnelle & Barger, 2012; Schmidt, 2015);
- Eosinofilia geralmente ocorre quando há exposição a agentes alérgenos ou a parasitas (Lillihook *et al*, 2000; Schmidt, 2015).

Os valores de referência do leucograma encontram-se entre $5,5$ a $19,5 \times 10^3 \mu\text{L}$ (Brockus, 2011).

1.4.3. ESFREGAÇO SANGUÍNEO

O esfregaço sanguíneo é um exame rápido que num paciente anémico pode fornecer informações valiosas. Este exame “*in-house*” pode ser facilmente realizado com uma coloração Romanowsky (por exemplo Diff-Quick). Existem alterações que são facilmente detetadas pelos clínicos, no entanto deve ser sempre submetido à observação de um especialista e por vezes submeter a colorações específicas de forma a se obter o máximo de informação (Gruffydd-Jones, 2011).

O esfregaço permite avaliar o tamanho, a forma e coloração dos eritrócitos o que proporciona várias informações importantes sobre o tipo de anemia. Para além dos eritrócitos permite também avaliar o número e a morfologia dos leucócitos e das plaquetas (Kohn, 2015)

A anisocitose pode ser observada em doente anémicos mas também pode ser vista

ocasionalmente em gatos saudáveis. A policromasia pode indicar uma resposta regenerativa. A poiquilocitose apesar pouco frequente em gatos quando presente é indicativa de doenças específicas ou pode ocorrer após a administração de determinadas fármacos. Por vezes é possível detetar a presença de hemoparasitas, no entanto este exame não é o mais indicado para a sua deteção devido a baixa especificidade e sensibilidade (Kohn, 2015).

1.4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Algumas análises bioquímicas podem fornecer informações sobre a causa da anemia. A redução da proteína total ou da albumina, pode ser indicativo de anemias por perda de sangue. A hiperbilirrubinemia ocorre devido a hemólise extravascular, rutura dos eritrócitos, durante uma hemorragia interna ou presença de uma hepatopatia. Nas AHIM, podemos encontrar aumento das isoenzimas ALP e ALT devido à hipóxia hepática. (Couto & Nelson, 2014; Kohn, 2015).

1.4.5 URINANÁLISE

O exame de urina pode ser útil para distinguir entre a hemólise extravascular (bilirubinúria) ou intravascular (hemoglobinúria). A análise do sedimento serve para distinguir entre hemoglobinúria e hematúria (Brockus, 2011; Kohn, 2015). A perda de sangue pelo trato urinário pode ser devido a causas agudas ou devido a anemia por perda crónica de sangue. Em casos em que a causa da anemia permaneça inexplicável, a pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ser útil (Kohn, 2015).

1.4.6 RADIOGRAFIA E ULTRASONOGRAFIA

Os exames radiográficos ou a ultrassonografia ao tórax e abdómen são úteis para detetar a presença de derrames (Kohn, 2015).

Para além da presença de derrames, estes exames permitem detetar outras alterações tais como a esplenomegalia que pode ocorrer em casos de AHIM, linfadenomegalia ou a presença de massas e metástases (Kohn, 2015).

1.4.7 ÍNDICE DE PRODUÇÃO DE RETICULÓCITOS

O índice de produção de reticulócitos (IPR) é utilizado para quantificar a resposta regenerativa da medula, sendo um dado fundamental para determinar a causa da anemia (Gruffydd-Jones, 2011; Kohn, 2015). A presença de reticulocitose é indicativo de resposta

medular satisfatória a processos hemolíticos, hemorrágicos, ou a terapias específicas aplicadas (D'Avila, 2011).

Os reticulócitos são identificados com a coloração vital com o novo azul-de-metileno que induz a agregação artificial dos ribossomas nos eritrócitos imaturos permitindo a sua visualização. Os reticulócitos correspondem as células policromáticas nas citologias coradas com Romanowsky (Gruffydd-Jones, 2011).

Na contagem absoluta, a percentagem dos reticulócitos é multiplicada pelo número de eritrócitos (Tvedten, 2010). A contagem corrigida de reticulócitos é um valor que leva em conta o grau de gravidade da anemia e o número de eritrócitos maduros. Este é obtido através da percentagem de reticulócitos multiplicada pelo resultado da razão entre o htc do paciente e o htc médio da espécie (Lopes *et al*, 2006).

Nos gatos, apenas são considerados para a contagem as formas *aggregata*. (Gruffydd-Jones, 2011; Kohn, 2015). Os valores de referência são: Anemias não regenerativas quando contagens inferiores a 40 000 μL , anemia levemente regenerativa quando contagens entre 41000 a 70000 μL , anemias moderadamente regenerativas 70000 a 100000 μL e regeneração marcada quando contagens acima de 200000 μL (Villiers & Blackwood, 2005).

1.4.8 PUNÇÃO DE MEDULA

A avaliação da medula óssea é um exame complementar de diagnóstico valioso que auxilia no prognóstico de determinados casos. A necessidade de avaliação da medula é determinada pelos resultados da contagem diferencial celular (Sirois, 2015).

As indicações mais específicas para avaliação de medula incluem persistência de pancitopenia inexplicável e anemia não regenerativa. Outras indicações menos frequentes incluem características morfológicas anormais ou presença de células imaturas. A avaliação da medula também pode servir para estadiamento de doença neoplásica (Kohn, 2015; Sirois, 2015).

Podem ser recolhidos dois tipos de amostra: aspirado da medula óssea celular que fornece informações a nível celular (morfologia), e biopsia de medula que permita a avaliação do grau de celularidade e presença ou ausência de tecido adiposo infiltrado. Idealmente ambas as amostras devem ser recolhidas (Gruffydd-Jones, 2011).

A realização deste procedimento implica sedação e/ou anestesia geral. A colheita deve ser realizada sobre condições de assepsia, onde idealmente devem ser realizados 8 a 10

esfregaços (Gruffydd-Jones, 2011; Sirois, 2015). No esfregaço deve observar-se: número de células, tamanho, celularidade das partículas, proporção dos adipócitos, células progenitoras, número da celularidade das partículas, maturidade dos megacariócitos e calcular a razão entre a parte mielóide e a eritróide (que avalia a capacidade de resposta da EPO à anemia) (Brockus, 2011).

Quando num animal anémico temos uma elevada proporção entre a parte mielóide e a eritróide, significa que temos uma hipoplasia mielóide e/ou hipoplasia eritroide; quando temos um rácio mielóide eritóide baixo com a contagem de leucócitos dentro dos valores normais ou aumentada, significa que estamos perante uma eritropoiese ineficiente (Brockus, 2011).

1.4.9 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é o método de eleição para diagnóstico para determinados agentes, nomeadamente *Mycoplasma haemofelis* uma vez que possui sensibilidade e especificidade bastante superior comparativamente com o exame citológico (Woods *et al*, 2005; Grace & Norsworthy, 2011). O PCR convencional não permite fazer a distinção entre o *Mycoplasma haemofelis* e as outras espécies. Contudo o RT-PCR permite a diferenciação entre os três hemoplasmas felinos, para além de permitir quantificar o ADN presente dando uma ideia do estado de infeção e ou a resposta ao tratamento. No entanto, um resultado positivo não significa infeção ativa pois os gatos podem permanecer portadores do agente para o resto da vida sem manifestações clínicas de infeção (Willi *et al*, 2006; Willi *et al*, 2007).

No caso do FeLV, este método quantitativo é utilizado para detetar ácidos nucleicos do FeLV, o provírus (ADN viral) ou ácido ribonucleico viral (ARN) (Lutz *et al*, 2009; Hartmann, 2012 b; Sykes & Hartmann, 2013). O teste é realizado em amostras de medula óssea, tecido ou sangue de gatos infetados (Levy *et al*, 2008; Hartmann 2012). Este exame é muito sensível e pode ser utilizado para confirmar estados de infeção latente uma vez que nessa fase não há replicação do vírus (Hartmann 2012). A maior taxa de deteção ocorre nas amostras de medula, aspirados de linfonodos ou de neoplasias do sangue de gatos infetados na fase latente (Hartmann 2012).

O PCR que deteta o ARN viral é muito sensível podendo detetar o vírus em amostras de sangue, soro, plasma, saliva ou fezes (Lutz *et al*, 2009). Altas concentrações de ARN viral no sangue ou na saliva estão associadas a infeção na fase progressiva, enquanto baixas

concentrações estão associadas a infecção na fase latente (Sykes & Hartmann, 2013).

Para diagnóstico de FIV, o PRC apresenta uma sensibilidade e especificidade muito variável (Levy *et al*, 2008). O teste é útil nos casos em que o gato tem provírus mas não produz anticorpos contra o FIV ou então para confirmação da infecção em gatos com testes sorológicos positivos (Grace, 2011; Sellon & Hartmann, 2012). O Western Blot é considerado a técnica “*gold standard*” para o diagnóstico de FIV sendo utilizado como teste confirmatório em situações em que os resultados são inconclusivos (Hosie *et al*, 2009; Taniwaki, 2012). Quer o teste Western Blot, quer os testes de imunofluorescência indireta, têm mais especificidade mas são menos sensíveis que os testes sorológicos ELISA (Sellon & Hartmann, 2012).

1.4.10 TESTE DE COOMBS

O teste de Coombs direto também conhecido por teste antiglobulina, confirma a presença de anticorpos ou complemento ligado à superfície dos eritrócitos (Wardrop, 2005; Brockus 2011; Kohn, 2015). Quando positivo favorece a evidência de doença hemolítica imunomediada, quer seja primária ou secundária (Kohn, 2015; Sirois, 2015). No entanto os resultados positivos não distinguem a AHIM primária da secundária (Tasker *et al*, 2010; Couto & Nelson, 2014; Kohn, 2015).

O teste indireto de coombs deteta anticorpos circulantes. Quando o teste é positivo significa que existem anticorpos em circulação (Sirois, 2015). Este teste é menos sensível e menos específico que o teste de coombs direto e por isso é raramente usado. Geralmente é utilizado para fazer a seleção de soro de doadores de sangue (Couto & Nelson, 2014).

Quando existe suspeita da presença de lupus eritematoso sistémico (LES), que pode estar associado a AHIM, podem realizar-se testes imunológicos, mais precisamente pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA). Os testes ANA são pouco utilizados na prática clínica, pois apesar da sua sensibilidade para o diagnóstico de LES não é específico e pode ser positivo na presença de outras doenças imunológicas ou neoplásicas (Satoh *et al*, 2009; Couto & Nelson, 2014).

1.4.11 TESTE PIRUVATO KINASE

A piruvato kinase é uma enzima muito importante para o metabolismo energético dos eritrócitos. Quando existe uma deficiência nesta enzima o tempo de vida dos eritrócitos torna-se mais curto devido à hemólise (Kohn & Fumi, 2008; Kohn, 2015). Em algumas raças

a deficiência em piruvato kinase é uma doença congénita autossómica com características recessivas (Kohn, 2015).

1.4.12 PROVAS DE COAGULAÇÃO

Testes como a contagem de plaquetas e painéis de coagulação são indicados quando existe hemorragia de etiologia desconhecida (Couto & Nelson, 2014; Kohn, 2015). O tempo de hemorragia bucal é um teste que avalia a hemostasia primária. O tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, e o tempo da trombina são os testes mais sensíveis que permitem detetar coagulopatias (Couto & Nelson, 2014; Kohn, 2015).

1.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

1.5.1 TRATAMENTO DE SUPORTE

As anemias ligeiras a moderadas podem não necessitar de uma terapia específica, uma vez que a causa primária deve ser diagnosticada e instituída uma terapia que permita restabelecer o htc. Em casos de anemias graves pode ser necessário realizar uma transfusão antes de se realizar o diagnóstico da doença primária (Kohn, 2015).

Uma transfusão num paciente anémico quer seja na forma de sangue total ou de concentrado de eritrócitos tem sempre como objetivo melhorar o transporte de oxigénio e reduzir a mortalidade, morbidade e insuficiências funcionais resultantes da hipóxia, constituindo uma terapia de suporte (Hohenhaus, 2010; Prittie, 2010). Não existe nenhum valor de htc ou de concentração hgb que sirva como indicador da necessidade de realizar uma transfusão tendo em conta o facto de que gatos com anemia crónica podem apresentar valores de htc extremamente baixos sem exibir sintomatologia clínica (Barfield & Adamantos, 2011; Graça, 2012). A transfusão torna-se inevitável quando surgem sinais indicativos de hipóxia que se desenvolve rapidamente em gatos hipovolémicos (Giger 2010b). Os sinais de hipóxia incluem: mucosa pálida ou cianótica, aumento do tempo de repleção capilar, mucosas secas, taquicardia inicialmente, bradicardia, pulso rápido e extremidades frias (Giger 2005).

O sistema AB representa os grupos sanguíneos felinos mais importantes e clinicamente relevantes, sendo constituído por três tipos de sangue: o tipo A, tipo B e o tipo AB (Giger, 2009). Apesar de se usar uma nomenclatura semelhante aos grupos sanguíneos humanos, não existe nenhuma relação sorológica (Hohenhaus, 2004). O alelo “a” é dominante em relação ao alelo “b” e por isso os gatos do tipo A podem apresentar o genótipo “a/a” ou “a/b”, enquanto os gatos tipo B são obrigatoriamente homocigóticos “b/b”. O modo como o

tipo AB é herdado ainda é pouco conhecido (Silvestre-Ferreira & Pastor, 2010). O tipo sanguíneo predominante é o tipo A, seguido do tipo B, e por fim o tipo AB, sendo este considerado raro (Gordon & penedo, 2010; Barfield & Adamantos, 2011; Graça, 2012).

Não existe um dador universal felino uma vez que todos os gatos apresentam anticorpos contra os outros tipos sanguíneos. Assim, torna-se necessário realizar sempre a tipificação sanguínea quer dos dadores quer dos recetores (Giger, 2009; Graça, 2012).

A fluidoterapia constitui uma terapia de suporte básica que permite corrigir a desidratação, volémia, equilíbrio acido-base e alterações eletrolíticas (Plotnick, 2007; Amador, 2009).

1.5.2 TRATAMENTO ESPECÍFICO E PROGNÓSTICO

Nas anemias por doenças inflamatórias o tratamento específico não é necessário; se a causa subjacente para anemia é reversível o tratamento da condição será suficiente para reverter a anemia e o prognóstico, nestes casos, é favorável (White & Reine, 2009a).

Na DRC, em que ocorrem casos graves de anemia pode ser necessário realizar uma transfusão de sangue, administração de eritropoietina recombinante humana (rHuEPO) e também está indicada uma suplementação de ferro (Kohn, 2015).

A administração de rHuEPO é feita três vezes por semana 50-150 UI/Kg subcutânea (SC). Como a administração de rHuEPO não é livre de riscos, a sua utilização deve ser limitada a casos em que a anemia afeta significativamente a qualidade de vida do gato. Em muitos gatos isso acontece quando o htc atinge valores inferiores a 20% (White & Reine, 2009 a). A correção do htc leva cerca de 2 a 8 semanas. A dose de EPO deve ser reduzida de forma a utilizar a dose mínima de manutenção (White & Reine, 2009 a; Kohn, 2015). Os efeitos secundários incluem: hipertensão sistémica, convulsões, reações no local da injeção, anemia refratária e hipoplasia eritróide com formação de anticorpos neutralizantes contra a rHuEPO e a EPO endógena. Após cessar o tratamento a supressão da eritropoiese pode ser reversível (Kohn, 2015). A darbopoietina é um análogo da rHuEPO. O seu tempo de semivida é superior e pode ser menos imunogénica, a dose inicial é 1mg/Kg, uma vez por semana (Kohn, 2015).

O tratamento de anemias devido a infecção por FeLV envolve cuidados de suporte, incluindo antibióticos, transfusões sanguíneas agentes imunomoduladores (White & Reine, 2009a). O tratamento de suporte pode incluir períodos de fluidoterapia e controlo das infeções concomitantes. Nestes, as infeções oportunistas respondem bem à antibioterapia, mas por

vezes pode ser necessário prolongá-la e torná-la mais agressiva (Lutz et al, 2009; Sykes & Hartmann, 2013).

A administração de corticoesteróides supressores da medula óssea ou imunossupressores, deve ser evitada, exceto se houver indicação no tratamento de neoplasias ou doenças imunomediadas associadas ao FeLV (Lutz et al, 2009; Hartmann, 2012). Pode ser necessário recorrer a transfusões sanguíneas em casos de anemias graves. Embora possam ter os níveis plasmáticos de EPO elevados, está indicada a administração de rHuEPO ou darbopoiatina. (Lutz et al, 2009; Sykes & Hartmann, 2013). Na presença de linfomas o tratamento consiste na administração de quimioterapia, no entanto a resposta ao tratamento é variável (Lutz et al, 2009; Botelho, 2014). Os protocolos que utilizam anticorpos imunomoduladores e fármacos antivirais ainda se encontram em estudo (White & Reine, 2009a). O prognóstico de gatos infetados com FeLV é reservado (Lutz et al, 2009; Botelho, 2014).

Em gatos infetados com FIV, o tratamento passa por terapia sintomática de acordo com os sinais clínicos exibidos. Tal como o FeLV o tratamento sintomático passa por períodos de fluidoterapia e antibioterapia (Hosie *et al*, 2009). Alguns clínicos referem o uso de corticoesteróides ou fármacos imunossupressores como sendo benéficos, porém, o seu uso permanece controverso. Quando os gatos apresentam anemia devido a deficiência em EPO, recorre-se à rHuEPO 100UI/Kg até o htc atingir o valor desejado (Hosie *et al*, 2009; Sellon & Hartmann, 2012). O uso de antivirais é pouco frequente uma vez que são fármacos dispendiosos, muito tóxicos e/ ou ineficazes. Os imunomoduladores, apesar de não existirem muitos estudos que suportem o benefício do seu uso, são largamente utilizados como estimuladores inespecíficos do sistema imune (Hosie *et al*, 2009; Botelho 2014). O FIV geralmente está associado a quadros clínicos crónicos e por isso a esperança média de vida de um gato infetado é muito variável. Em alguns casos os gatos infetados podem viver tanto ou mais que os gatos saudáveis (Gleich *et al*, 2009).

Em gatos infetados por *Mycoplasma haemofelis*, a doxiciclina é o antibiótico de primeira escolha. A doxiciclina é eficaz no tratamento, contudo a enrofloxacina pode ser utilizada em gatos que não toleram este fármaco (Dowers *et al*, 2002). A dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/Kg duas vezes por dia durante 21 dias no caso da doxiciclina e 5 mg/Kg no caso da enrofloxacina (Dowers *et al*, 2002; White & Reine, 2009 a). A tetraciclina e as fluorquinolonas também são eficazes (Kohn, 2015). Nos casos em que a anemia hemolítica é grave podem utilizar-se agentes imunossupressores (White & Reine, 2009 a). O gato

permanece portador da infecção após os tratamentos, no entanto é raro haver recidivas (Grace & Norsworthy, 2011).

Nas anemias por perdas crônicas de sangue, quando existam sinais, pode ser necessário realizar uma transfusão e melhorar o aporte de ferro (Kohn, 2015). A reposição de ferro pode ser o suficiente para permitir a síntese de hgb, corrigir a anemia e restabelecer os “stocks” de ferro (White & Reine, 2009a). A administração de sulfato de ferro deve ser feita via oral, 5 mg/kg diariamente durante semanas a meses. Em situações em que existe doença gastrointestinal subjacente, a via oral pode não ser viável. Nestas situações deverá proceder-se à administração parenteral de ferro, 5-10 mg/kg intramuscular (IM), no entanto esta via pode causar irritação local ou reações anafiláticas (White & Reine, 2009a; Kohn, 2015). A recuperação pode levar semanas e o prognóstico depende do mecanismo que levou à perda de sangue (Kohn, 2015).

Nos gatos com síndrome mielodisplásico, o tratamento envolve a terapia sintomática, incluindo transfusões de sangue e antibioterapia. A prednisolona poderá ser efetiva, segundo alguns estudos (Hisasue *et al*, 2001; White & Reine, 2009a). O prognóstico é variável uma vez que estão envolvidos vários fatores. O tempo de sobrevivência em doentes com síndrome mielodisplásico varia de dias a alguns meses após o diagnóstico. No entanto em quadros ligeiros a moderados podem sobreviver por um ano ou mais (White & Reine, 2009a).

No tratamento das AHIM, a administração de antibióticos é indicada se houver suspeita de hemoparasitas ou devido à desregulação ou supressão do sistema imune pela terapia imunossupressora. Em casos de vômito ou em situações em que exista risco de hemorragia gastrointestinal devido a altas doses de glucocorticóides pode ser adicionado ao tratamento um inibidor da bomba de prótons (Kohn, 2015). A prednisolona é administrada em doses imunossupressoras, inicialmente de 2 mg/kg duas vezes por dia, ou dexametasona 0,15 mg/kg duas vezes ao dia em casos de AHIM ou aplasia pura dos eritrócitos. Uma vez estabilizado o htc a dose de prednisolona é reduzida cerca de um quarto a um quinto em duas a três semanas (White & Reine, 2009a; Kohn, 2015). Nos casos em que a prednisolona é insuficiente, um tratamento com ciclosporina, inicialmente 5 a 10 mg/Kg por dia via oral, ou clorambucil, 0,2 mg/ kg por dia via oral, ou ciclofosfamida, 2,5mg/kg por dia via oral, ou leflunomida, 2 a 4 mg/Kg por dia, ou micofenolato mofetil, 8 a 10 mg/Kg duas vezes ao dia é possível. O efeito mielossupressor destes fármacos deve ser vigiado através dos leucócitos e das plaquetas (Kohn, 2015). O prognóstico em casos de AHIM é reservado, no entanto, é mais favorável do que nos cães, isto porque os gatos raramente têm complicações

tromboembólicas (White & Reine, 2009 a; Kohn, 2015).

1.6 OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo tem como objetivo geral fazer uma atualização das anemias presentes em gatos, tendo em conta o espaço físico e temporal em que foi realizado o estudo.

Como objectivos específicos, pretendeu-se:

- Verificar se existe uma relação entre certas características intrínsecas: género, raça, idade, condição corporal e a ocorrência de anemia, independentemente do tipo de etiologia da anemia.
- Identificar o tipo de anemia mais frequente na população.
- Verificar na população as etiologias mais frequentes.
- Constatar quais os parâmetros mais usados na classificação de anemias como regenerativas ou não regenerativas.
- “Rever ” a abordagem diagnóstica adequada à anemia em gatos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 RECOLHA DE DADOS

O estudo apresentado nesta dissertação é retrospectivo e tem como população alvo gatos anémicos.

A recolha de dados foi realizada após a consulta dos registos clínicos e hospitalares de dois Centros de Atendimento Médico Veterinário (CAMV) de referência na região de Lisboa, o Hospital Veterinário das Laranjeiras e o Hospital Veterinário de Lisboa. Foi feito um levantamento de 32 casos do Hospital Veterinário das Laranjeiras de Janeiro a Dezembro de 2014, armazenadas no sistema de gestão de base de dados, o software Qvet e o levantamento de 38 casos do Hospital Veterinário de Lisboa de Janeiro a Maio de 2015, armazenados no sistema de gestão de base de dados, o software Winvet.

A série é composta por um total de 70 gatos.

Os equipamentos utilizados para realização dos hemogramas foram distintos. No Hospital Veterinário das Laranjeiras o equipamento utilizado era VetScan HM5 Abaxis e no Hospital Veterinários de Lisboa o equipamento utilizado era Pentra Es60 Horiba. Tendo em conta que os equipamentos eram distintos há que referir que alguns parâmetros não continham os mesmos intervalos de referência.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO

Foram avaliados os registos clínicos dos gatos e todos os hemogramas realizados onde foi considerado como critérios de inclusão para realização apenas os que continham valores de htc inferiores a 24 % (valor de referência a partir do qual é considerado anemia (Couto & Nelson, 2014; Gruffydd-Jones, 2011; Tasker, 2012)).

Foi registada a informação em todos os gatos que participaram no estudo relativamente às características inerentes a cada indivíduo, como a idade, género, raça e condição corporal. Em todos os gatos foi também investigada a história clínica onde se registou o diagnóstico final emitido pelos médicos assistentes, as doenças causadoras e/ou associadas a anemia e os exames laboratoriais realizados, que permitiram identificar a causa da anemia.

Como critérios de exclusão, foram excluídos todos os gatos que não continham um diagnóstico conclusivo ou cujo o seguimento clínico foi interrompido por opção dos proprietários.

2.3 PARÂMETROS DO ESTUDO

2.3.1 CARACTERÍSTICAS INTRÍNSECAS

As características intrínsecas estudadas foram: idade, género, raça e condição corporal. Na idade considerou-se a apresentada pelo animal no momento em que surge com anemia. As idades foram categorizadas de acordo com Vogt *et al*, 2010, nos seguintes subgrupos: neonatos até aos 6 meses de idade, juniores com idades entre os 7 meses e os 2 anos, adultos com idades entre os 3 e os 6 anos, maduros com 7 a 10 anos, seniores com idades entre os 11 e os 14 e geriátricos com 15 a 25 anos (Vogt *et al*, 2010).

As raças incluídas no estudo foram os domésticos de pelo curto (nestes incluem-se todos os gatos Europeus comuns, cruzados das várias raças e sem raça definida), Bosques da Noruega, Siamês e Persas. As raças consideradas foram as que constavam na resenha presente nos registos clínicos e hospitalares dos gatos.

A condição corporal é um método semiquantitativo subjetivo que avalia a percentagem de gordura corporal (Baldwin *et al*, 2010). A avaliação da condição corporal foi feita pelos médicos veterinários assistentes responsáveis pelos gatos. Existem vários sistemas de classificação mas em ambos os CAMV se utilizava a escala de condição corporal 1 a 5. De acordo com a bibliografia consultada os gatos foram classificados em caquéticos, magros, peso ideal, excesso de peso e obesos (Baldwin *et al*, 2010).

2.3.2 PARÂMETROS DE CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA

Foram considerados os exames laboratoriais realizados, tais como: hemograma, citologias, IPR e punção de medula e as doenças causadoras e/ou associadas à anemia.

No hemograma foram avaliados em maior detalhe as variáveis relacionadas com os glóbulos vermelhos. Também foram avaliadas as plaquetas e os glóbulos brancos, onde neste último apenas foi considerado o valor total dos leucócitos.

Relativamente aos glóbulos vermelhos foi considerado o htc onde, segundo a bibliografia consultada, foram considerados quatro variáveis: anemia ligeira (htc entre 20 e 24 %), anemias moderadas (htc entre 14 a 19%), anemias marcadas (htc entre 10 a 13%) e anemias graves (htc inferior a 10 %) (Couto & Nelson, 2014; Gruffydd-Jones, 2011; Tasker, 2012). Nos restantes parâmetros, RBC, VCM, RDW, MCHC, MCH assim como nas plaquetas e nos leucócitos foram considerados quatro variáveis: valores normais, valores abaixo e valores acima do intervalo de referência de acordo com a bibliografia consultada e valores a rejeitar (quando as contagens automáticas assim o indicam).

Segundo os valores obtidos nos parâmetros VCM e MCHC, considerou-se o tipo de anemia de acordo com o tamanho e a quantidade de hgb. Como tal foram tidas em conta oito variáveis: Normocítica, normocrómica; Normocítica, hipocrómica; Microcítica, normocrómica; Microcítica, hipocrómica; Macroscítica, normocrómica; Macroscítica hipocrómica; Normocítica, hiperocrómica; Microcítica hiperocrómica e Macroscítica hiperocrómica.

No caso das citologias, como era de interesse para o estudo verificar as anomalias ao nível dos eritrócitos e das plaquetas, de forma a simplificar os resultados foram separados em: citologia de eritrócitos e citologias de plaquetas. Nas citologias de eritrócitos foram consideradas como variáveis: não realizou (situações em que o exame não foi feito), sem alterações, aglutinação, reticulocitose, anisocitose, esferócitos, corpos de Heinz, rouleaux, presença de hemoparasitas, corpos de Howell Jolly associados a anisocitose, anisocitose associada a policromasia e equinoeliptócitos. Nas citologias de plaquetas foram consideradas como variáveis: não realizou (situações em que o exame não foi feito), sem alterações, agregado plaquetário, anisocitose e agregação plaquetária associada a anisocitose.

Nos IPR foram consideradas cinco variáveis, sendo elas: Não realizou (situações em que o exame não foi feito), não regenerativa, levemente regenerativa, moderadamente regenerativa e regeneração marcada.

Nas punções de medula avaliaram-se seis variáveis: não realizou (situações em que o exame não foi feito), aplasia medular, hipoplasia medular, hiperplasia eritróide, mielodisplasia, mielofibrose.

Nas alterações causadoras e/ou associadas à anemia foram consideradas doenças diagnosticadas pelos médicos veterinários assistentes na altura em que surge a anemia ou no momento da recolha de dados. As variáveis incluídas foram: indeterminada (quando não foi possível apurar a causa) mycoplasmoses, DRC, doença renal aguda, FeLV, FIV, panleucopénia, CMH, hepatopatias, pancreatites, PIF, colangiohepatites, CMH associada a DRC, neoplasias (onde inclui: linfomas, adenocarcinomas, carcinomas intestinais e carcinomas mamários), leucemias, traumatismos (gatos que sofreram atropelamentos, quedas violentas ou que foram baleados), FeLV associado a *Mycoplasma spp.*, FeLV associado a linfoma, FeLV associado a DRC e neoplasia associada a *Mycoplasma spp.*

De forma a facilitar o estudo, relativamente as doenças causadoras e/ou associadas a anemia, foram submetidas a uma categorização como sendo: doenças crónicas não neoplásicas (que incluem as DRC e as CMH), doenças infecciosas (onde se incluem infeção por *Mycoplasma spp.*, FeLV, FIV, PIF e panleucopenia), doenças crónicas neoplásicas (onde inclui: linfomas, adenocarcinomas, carcinomas intestinais e carcinomas mamários), doença mieloproliferativa (onde estão incluídas as leucemias), “outras” (que incluem doenças inflamatórias, traumatismos e gatos com anemia por causa indeterminada) e comorbidades (que incluem CMH associada a DRC, FeLV associado a *Mycoplasma spp.*, FeLV associado a linfoma, FeLV associado a DRC e neoplasia associada a *Mycoplasma spp.*).

2.4 MÉTODO ESTATÍSTICO

Todos os dados recolhidos através da consulta dos registos clínicos e hospitalares foram introduzidos numa base de dados realizada no software Microsoft Excel® 2011 e posteriormente analisados no software SPSS Statistics.

Alguns dados foram categorizados para permitir análise estatística do tipo Chi-quadrado. Ao estar a classificar os dados em categorias é possível que se perca alguma da significância estatística.

A análise de variáveis categorizadas (qualitativas, portanto) envolve alguma dificuldade na avaliação da força da associação entre elas. Contudo, é possível e simples testar a hipótese nula do teste estatístico, que indica que não existe qualquer relação ou associação entre as duas variáveis qualitativas em estudo.

De uma forma mais detalhada, o teste de chi-quadrado compara frequências observadas e esperadas. Caso não exista nenhuma associação entre as variáveis, as frequências observadas e esperadas deverão ser semelhantes e qualquer discrepância será devida a fenómenos aleatórios (Bland, 2000). Assim, a fórmula explicativa do teste de chi-quadrado é

$$\chi^2 = \frac{\sum \frac{(O-E)^2}{E}}{\text{frequência esperada}} = \frac{(\text{frequência observada} - \text{frequência esperada})^2}{\text{frequência esperada}}$$

Note-se que o teste de chi-quadrado não é um índice de força de associação, indicando apenas que existe uma relação, não especificando a sua força nem a sua direção (Bland, 2000).

Para as relações significativas determinadas pelos testes de chi-quadrado, foram seguidamente calculados os riscos relativos (RR) associados aos diferentes tipos de anemia e respectivas caracterizações. Os RR são calculados com base em tabelas de contingência 2X2 (tabela 1) e de acordo com a fórmula $RR = \left(\frac{a}{a+b}\right) / \left(\frac{c}{c+d}\right)$. O RR neutro tem valor unitário (RR=1) (Gordis, 2009).

A transposição dos dados para tabelas 2X2 implica a diminuição do número de categorias existentes para cada variável, sendo a categorização utilizada nas tabelas 2X2 baseada na tabela de contingência original e nos casos em que a diferença entre a frequência observada e a frequência esperada é maior (Bland, 2000).

Foram posteriormente elaborados gráficos de RR e de risco inverso associado, para cada tipo de anemia e respectivos parâmetros de caracterização.

		Doença	
		Doente	Não doente
Caraterística	Presente	a	b
	Ausente	c	d

Tabela 1 - Tabela de contingência

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A população em estudo é constituída por 70 gatos (n=70).

Em relação ao género verificou-se uma predominância do sexo feminino com 54,3% (38/70), enquanto o sexo masculino constitui 45,7% (32/70) da população. A raça mais frequente é o doméstico de pelo curto, constituindo 77,1% (54/70) do grupo em estudo, seguido dos Siameses 11,4% (8/70), os Bosques da Noruega representam 5,7% (4/70) e os Persas, 5,7% (4/70). Relativamente à idade, os neonatos representam 4,3% (3/70) da população estudada, os juniores 8,6% (6/70), os adultos 17,1% (12/70), os gatos da idade da maturidade 24,3% (17/70), os seniores 27,1% (19/70) e os geriátricos 18,6% (13/70).

Na condição corporal, verificou-se que os gatos magros ou caquéticos representam 44,3% (31/70), os gatos considerados com o peso ideal 48,6% (34/70) e os gatos com excesso de peso ou obesos 7,1% (5/70).

As três doenças causadoras e/ou associadas à anemia mais frequentes foram: a DRC, a infeção por FeLV e as neoplasias, onde se destacam os linfomas. A percentagem da ocorrência de cada doença encontra-se discriminada na tabela 2. Nesta tabela, o “n” é superior ao número de gatos, porque existiam 6 gatos com comorbidades

Tabela 2 – Ocorrência de doenças causadoras e/ou associadas à anemia

Doença causadora e/ou associada à anemia	Ocorrência de doença (n=76)	%
DRC	21	27,63
FeLV	13	17,11
Neoplasia	15	19,73
<i>Mycoplasma spp</i>	6	7,89
Doença Renal Aguda	3	3,95
Traumatismos	3	3,95
Causa indeterminada	2	2,63
FIV	2	2,63
Hepatopatia	2	2,63
Pancreatite	2	2,63
CMH	2	2,63
Panleucopenia	2	2,63
PIF	1	1,32

Colangiohepatite	1	1,32
Leucemia	1	1,32

DRC- Doença renal crónica; FeLV- Vírus da leucemia felina; FIV- Vírus da imunodeficiência felina; CHM- Cardiomiopatia hipertofica; PIF- Peritonite infecciosa felina;

Em resumo, as doenças crónicas não neoplásicas constituem 30% (21/70), as doenças infecciosas 22,9% (16/70), as doenças crónicas neoplásicas representam 18,6% (13/70), as doenças mieloproliferativas 1,4% (1/70), “outras“ 18,6% (13/70) e as comorbidades 8,6% (6/70) (gráfico 1).

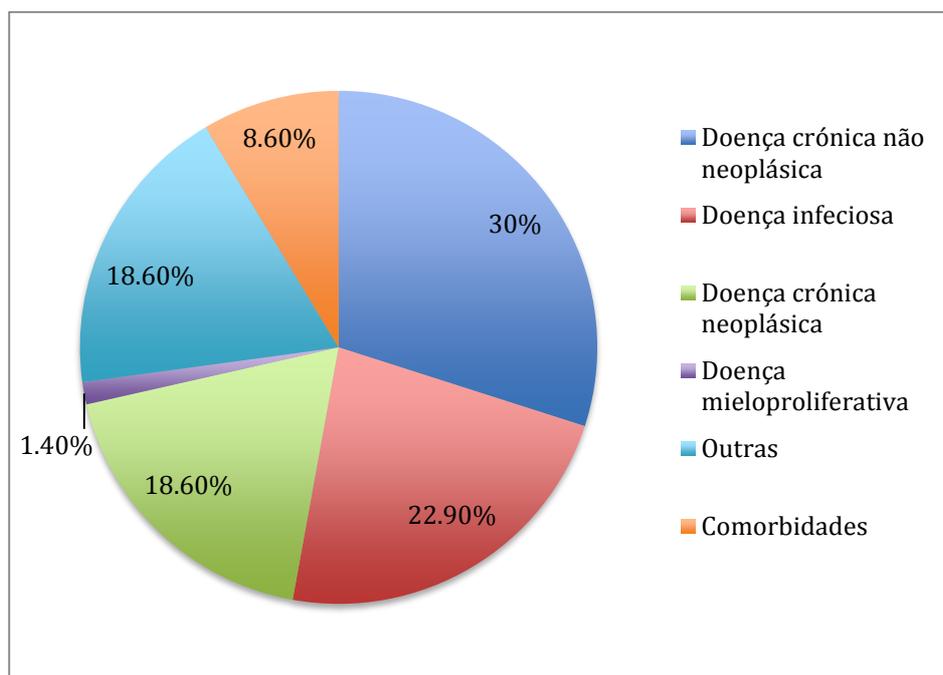


Gráfico 1- Doenças causadoras e/ou associadas à anemia.

3.1.1 ESTUDO DOS EXAMES LABORATORIAIS

Uma vez que dos 70 gatos em estudo o número de hemogramas efetuado a cada animal era muito variável, tal como o momento da sua realização, não existindo por isso um fator unificante, optou-se por fazer a análise estatística considerando os hemogramas como unidade estatística. Assim sendo, nesta parte do estudo o “n” é igual a 313.

3.1.1.1 HEMOGRAMA

Considerando o parâmetro htc para a quantificação das anemias, as anemias ligeiras constituem 27,2% (85/313) da população, enquanto as moderadas representam 50,7% (159/313). As anemias marcadas constituem 16,9% (53/313) e as anemias graves 5,1% (16/313) (gráfico 2).

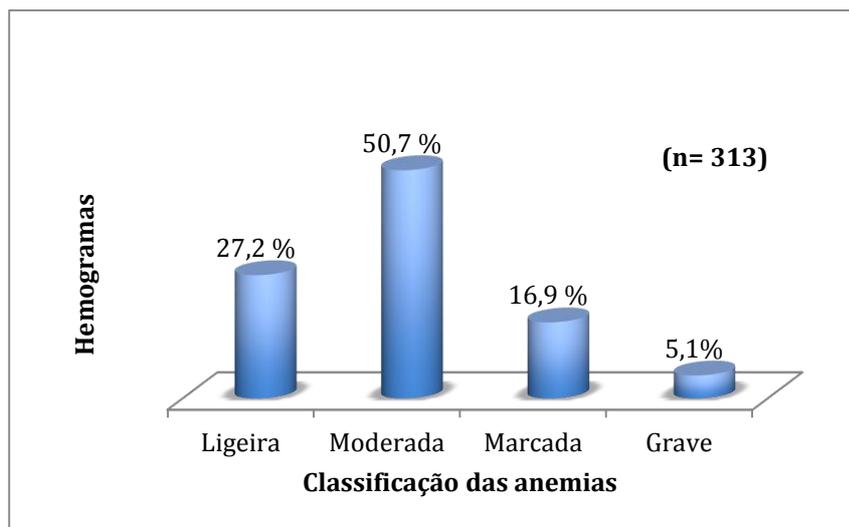


Gráfico 2–Quantificação das anemias mediante o valor de hematócrito

Os hemogramas cujas os RBC se encontram dentro dos valores de referência compõe 15,7% (49/313), as contagens com valores abaixo do intervalo de referência 84,3% (264/313).

A percentagem correspondente ao VCM que indica células normocíticas é de 69,97% (219/313), a percentagem de microcíticas é de 18,85% (59/313) e de macrocíticas é de 11,18% (35/313).

O RDW com valores normais constitui 46,9% (147/313), a percentagem dos hemogramas com valores de RDW abaixo do normal é de 17,6% (55/313) e a de valores acima do intervalo de referência 35,5% (111/313). Ou seja, a percentagem de hemograma com RDW normal ou diminuído é de 64,5% (202/313) e a percentagem de valores aumentados é de 35,5% (111/313).

No que diz respeito a hgb, a percentagem de hemogramas com a concentração de hemoglobina normal é de 9,6% (30/313) a percentagem com valores diminuídos é de 90,1% (282/313). Os valores a rejeitar constituem 0,3% (1/313) da população.

Quanto ao MCHC, os hemogramas de gatos com eritrócitos normocrómicos correspondem a 83,1% (260/313), os eritrócitos hipocrómicos a 6,1% (19/313) e os hemogramas cujos eritrócitos se apresentam hiperocrómicos correspondem a 10,8% (34/313).

Relativamente à MCH 67,7% (212/313) corresponde aos valores dentro do intervalo de referência, 16,6% (52/313) os hemogramas com valores baixos e 15,7% (49/313) aos valores altos.

Relativamente ao tipo de anemia, verificou-se que a maior percentagem corresponde as anemias normocíticas, normocrómicas com 60,4% (189/313), seguidas das microcíticas normocrómicas com 14,4% (45/313). As anemias normocíticas hipocrómicas correspondem a

2,6% (8/313) da população, as anemias microcíticas hipocrômicas a 2,2%(7/313), as macrocíticas normocrômicas a 8,6% (27/313), as macrocíticas hipocrômicas 1% (3/313), as normocíticas hiperocrômicas a 7,3% (23/313), as microcíticas hiperocrômicas 2,2% (7/313) e as macrocíticas hiperocrômicas a 1,3% (4/313). Em resumo, de acordo com o tamanho celular verifica-se que as normocíticas correspondem a 70,3% (220/313), as microcíticas a 18,8% (59/313) e as macrocíticas a 10,9% (34/313) (gráfico 3)

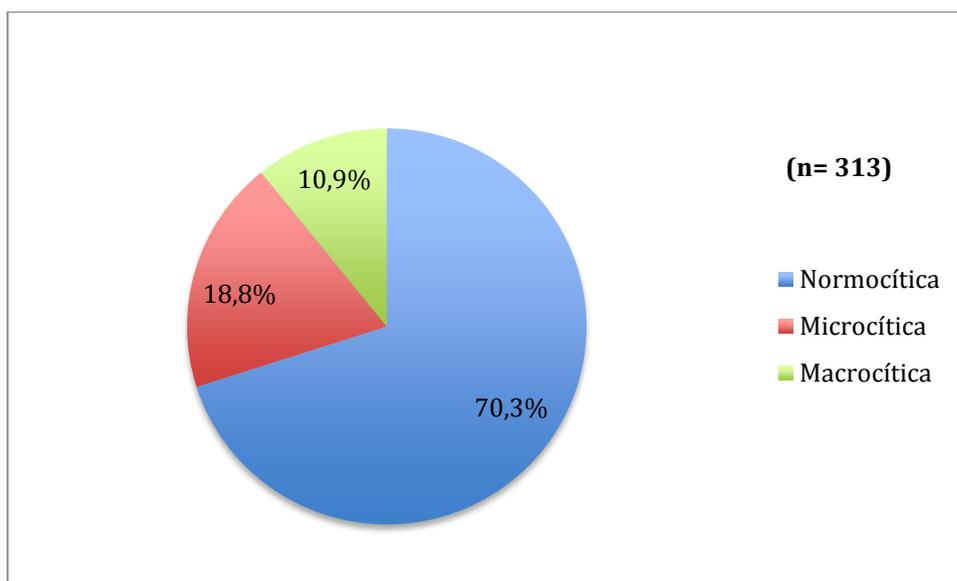


Gráfico 3 - Tipo de anemia de acordo com o tamanho celular

Nas plaquetas, a maior percentagem corresponde às contagem automáticas com valores a rejeitar com 40,3% (126/313). Nas contages fiáveis a trombocitopenia representa 39,6% (124/313) e a trombocitose 1,6% (5/313). A percentagem de plaquetas dentro dos valores de referência corresponde a 18,5% (58/313).

Relativamente aos glóbulos brancos, os valores dentro do intervalo de referência constituem 45,7% (143/313), a leucopenia corresponde a 12,8% (40/313) e a leucocitose corresponde a 39,3% (123/313) e valores a rejeitar 2,2% (7/313)

3.1.1.2 CITOLOGIAS

Nas citologias relativas aos eritrócitos, foram apenas considerados os hemogramas que eram acompanhados de esfregaço sanguíneo, (n=37), em que os resultados indicam que sem alterações corresponde a 10,8% (4/37), presença de aglutinação representa 43,2% (16/37), presença de anisocitose 21,6% (8/37), corpos de Howell-Jolly associados a anisocitose 2,7% (1/37), anisocitose e policromasia 18,9% (7/37) e equinoeptócitos 2,7 % (1/37). Em resumo, dos esfregaços efetuados apenas 10,8% (4/37) não tinham alterações

enquanto os restantes 89.2% (33/37) continham alterações.

Para as citologias relativas as alterações plaquetárias foram tidos em conta os mesmos critérios e observou-se que sem alterações representa 26,3% (5/19). A presença de agregado plaquetário representa 21.1% (4/19), a presença de anisocitose constitui 5,3% (1/19) e a presença de anisocitose associada a agregação plaquetária 47,4% (9/19). Ou seja, os esfregaços de sangue que continham alterações plaquetárias correspondem a 73,7% (14/19) e os sem alterações a 26,3% (5/19).

3.1.1.3 INDICE DE PRODUÇÃO DE RETICULÓCITOS

Neste parâmetro apenas foram considerados os hemogramas em que foi realizado também contagem de reticulócitos (n=30). Assim, a maior percentagem indica anemias não regenerativas correspondendo a 60% (18/30). As anemias levemente regenerativas correspondem a 26,7% (8/30) e as moderadamente regenerativas correspondem a 13,3% (4/30).

3.1.1.4 PUNÇÃO DE MEDULA

Neste parâmetro, à semelhança do anterior, apenas foram considerados os hemogramas em que foi feita punção de medula (n=7). Apesar da pouca amostragem os resultados revelam que a hipoplasia medular era a alteração mais frequente representando 57,1% (4/7), seguida da hiperplasia eritróide com 42,9% (3/7).

3.2 TIPO DE ANEMIA

De forma a facilitar a análise estatística dos dados, foram criadas categorias. Quando nos referimos ao tipo de anemia nos resultados relativos a análise através do teste de Chi-quadrado, estamos a referir-nos ao tipo de anemia de acordo com o tamanho dos eritrócitos e por isso as anemias foram classificadas de normocíticas, microcíticas e macrocíticas.

3.2.1 RELAÇÃO ENTRE HEMATÓCRITO E O TIPO DE ANEMIA

Procurou verificar-se a existência de uma relação entre o hematócrito e o tipo de anemia. A hipótese nula indica que não existe associação entre estas duas variáveis, indicando a hipótese alternativa que existe algum tipo de associação entre elas.

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa (chi-quadrado (6, N=313) = 17,397, $p = 0,008$). Tal como indicado nos materiais e métodos, o teste de chi-quadrado apenas indica a existência de uma relação e não fornece informação sobre a força nem a direcção desta relação.

A subsequente análise das diferenças entre frequências observadas e esperadas na tabela de contingência sugere que as anemias ligeiras são geralmente microcíticas. O cálculo de RR comprova-o já que as anemias ligeiras tem 1,73 vezes maior risco de serem microcíticas, quando comparadas com as normocíticas ou com as macrocíticas. As anemias moderadas frequentemente são normocíticas. O cálculo do RR, comprova-o uma vez que as anemias moderadas tem 1,05 vezes maior risco de serem normocíticas, comparando com os outros tipos de anemia. As anemias marcadas são geralmente macrocíticas, o que se demonstra ao realizar o cálculo do RR que nesta situação indica que as anemia marcadas tem 1,68 vezes maior risco de serem macrocíticas. No caso das anemias graves, a situação é semelhante a anterior, em que existe um RR 2,75 vezes maior de anemias graves serem macrocíticas (gráfico 4).

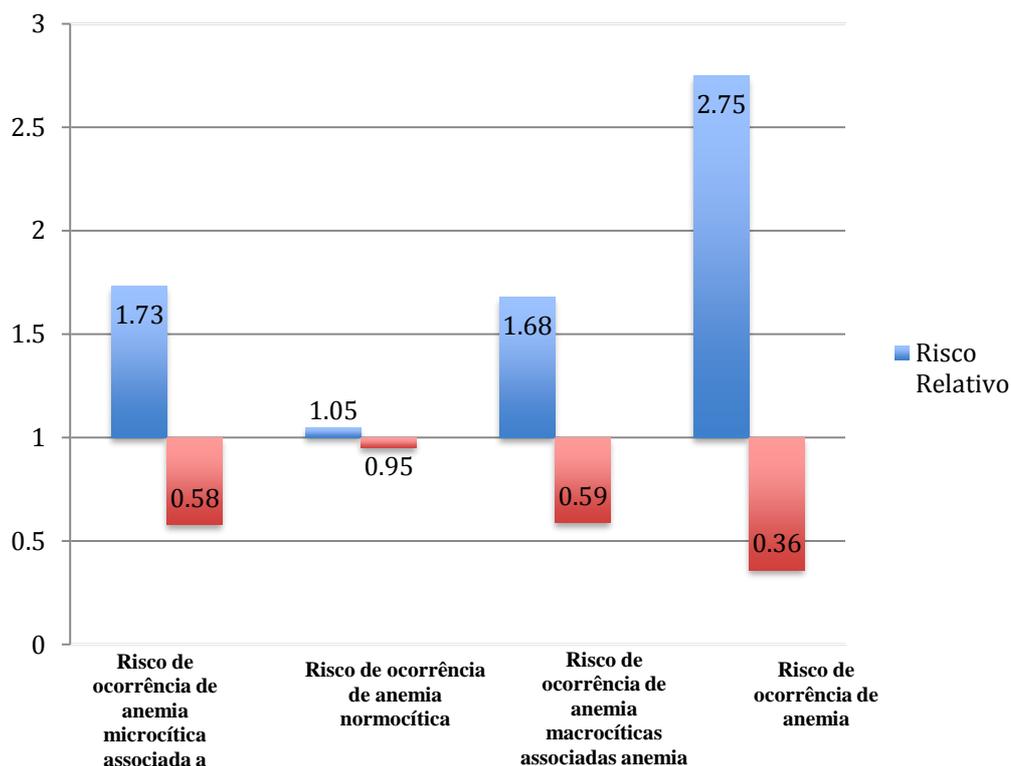


Gráfico 4 – Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com o hematócrito.

3.2.2 RELAÇÃO ENTRE A CONTAGEM DE ERITRÓCITOS E O TIPO DE ANEMIA

Pretendeu-se verificar a existência de uma relação entre a contagem de eritrócitos e o tipo de anemia. A hipótese nula indica que não existe associação entre estas duas variáveis, indicando a hipótese alternativa que existe algum tipo de associação entre elas.

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa (chi-quadrado (4, N=313) = 56,694, $p = 0,000$). Como mencionado anteriormente nos materiais e métodos, o teste de chi-quadrado apenas indica a existência de uma relação e não fornece informação sobre a força nem a direcção desta relação.

A subsequente análise das diferenças entre frequências observadas e esperadas na tabela de contingência sugere que hemogramas com os RBC inferiores ao intervalo de normalidade surgem maioritariamente em anemias normocíticas. Ao calcular o risco relativo verifica-se que existe um RR 1,29 vezes maior de RBC inferiores ao intervalo de referência

ocorrerem em anemias normocíticas, comparando com os restantes tipos de anemia. Os hemogramas com RBC dentro do intervalo de normalidade ocorrem em anemias microcíticas. O cálculo do risco relativo comprova-o uma vez que os RBC dentro do intervalo de normalidade tem 5,64 vezes maior risco de ocorrer em anemias microcíticas (gráfico 5).

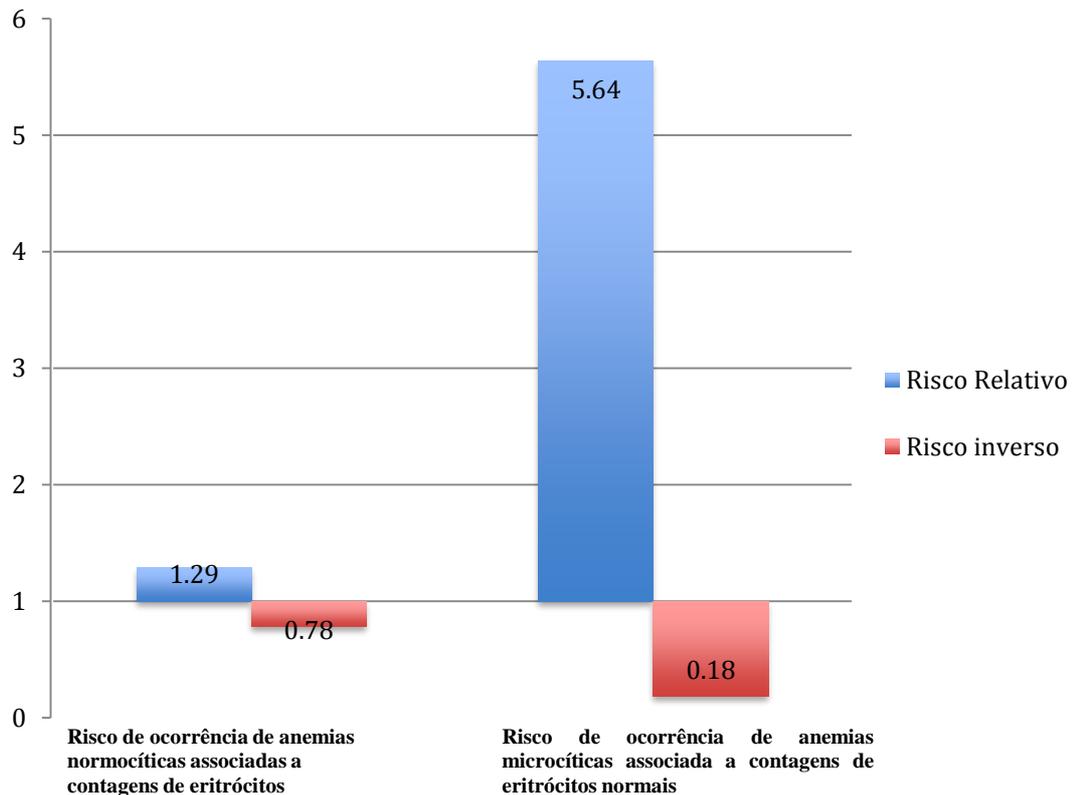


Gráfico 5 - Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo as contagem de eritrócitos.

3.2.3 RELAÇÃO ENTRE A LARGURA DE DISTRIBUIÇÃO DOS ERITRÓCITOS E O TIPO DE ANEMIA

Procurou verificar-se a existência de uma relação entre a largura de distribuição dos eritrócitos e o tipo de anemia. A hipótese nula indica que não existe associação entre estas duas variáveis, indicando a hipótese alternativa que existe algum tipo de associação entre elas

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa (chi-quadrado (4, N=313) = 9,225, $p = 0,056$).

A subsequente análise das diferenças entre frequências observadas e esperadas na tabela de contingência sugere que hematocritos com valores de RDW dentro do intervalo da

normalidade ocorrem geralmente em anemias normocíticas. O cálculo do RR comprova-o, já que o RDW dentro do intervalo de normalidade tem 1,32 vezes maior risco de ocorrer em anemias normocíticas. Os hemogramas com valores de RDW aumentados ocorrem em anemias microcíticas, quando comparados com os restantes tipos de anemia. Através do cálculo do RR verificou-se que os valores de RDW aumentados tem 1,09 vezes maior risco de ocorrer em anemias microcíticas, quando comparados com os restantes tipos de anemia (gráfico 6).

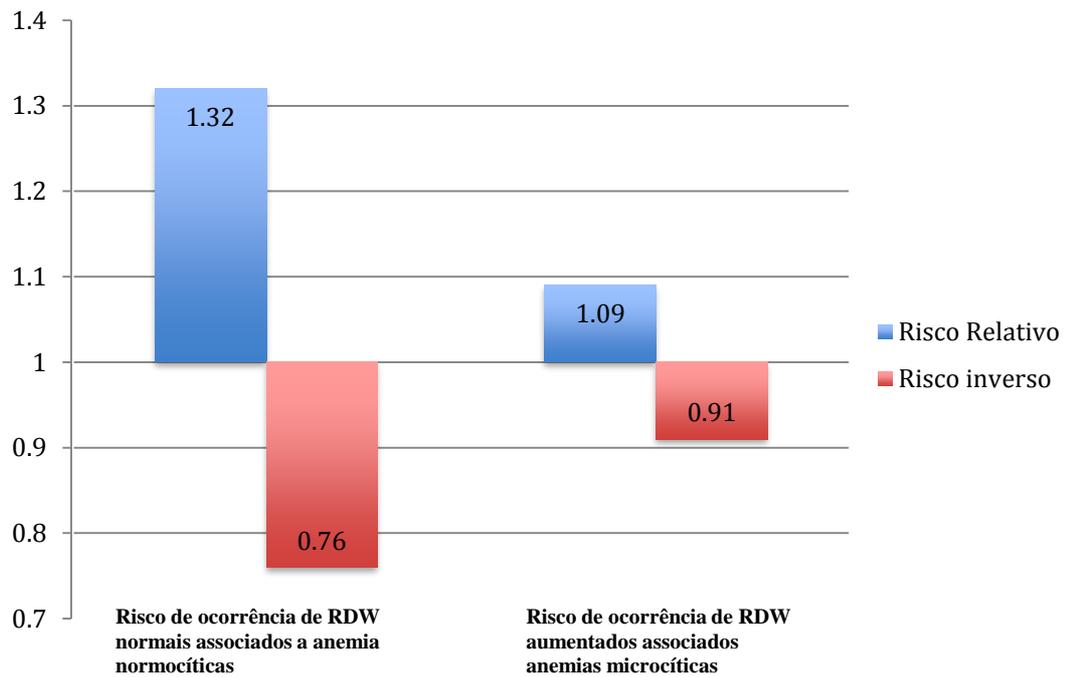


Gráfico 6 –Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia segundo a largura de distribuição do volume dos eritrócitos.

3.2.4 RELAÇÃO ENTRE A HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA E O TIPO DE ANEMIA

Pretendeu-se verificar a existência de uma relação entre a hemoglobina corpuscular média e o tipo de anemia. A hipótese nula indica que não existe associação entre estas duas variáveis, indicando a hipótese alternativa que existe algum tipo de associação entre elas

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa (chi-quadrado (4, N=313) = 185,301, $p = 0,000$). Como mencionado anteriormente, o teste de chi-quadrado apenas indica a existência de uma relação e não fornece informação sobre a força nem a direcção desta relação.

A subsequente análise das diferenças entre frequências observadas e esperadas na tabela de contingência sugere que hemogramas com eritrócitos hipocrômicos surgem em anemias hipocrômicas. O cálculo do RR comprova-o uma vez que eritrócitos hipocrômicos tem 8,72 vezes maior risco de ocorrerem em anemias microcíticas, quando comparados com os restantes tipos de anemia. Hemogramas com os eritrócitos normocrômicos ocorrem em anemias normocíticas. Ao calcular-se o RR verificou-se que os eritrócitos normocrômicos tem 2,33 vezes maior risco de ocorrer em anemias normocíticas, quando comparado com as anemias microcíticas ou macrocíticas. Quanto aos hemogramas com eritrócitos hiperocrômicos, estes ocorrem geralmente em anemias macrocíticas. O cálculo do RR indica que os eritrócitos hiperocrômicos tem 8,58 vezes maior risco de ocorrer em anemias macrocíticas, em comparação com os restantes tipos de anemia (gráfico 7).

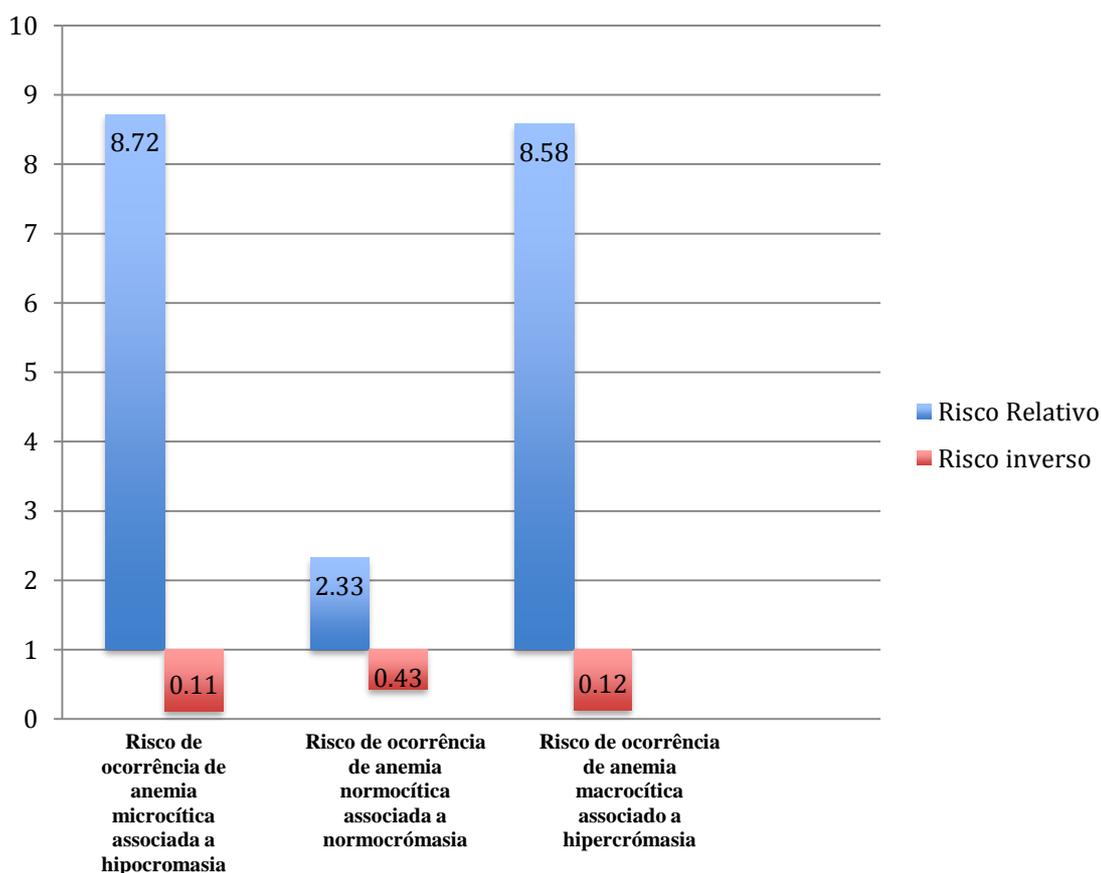


Gráfico 7 –Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com a hemoglobina corpuscular média.

3.2.5 RELAÇÃO ENTRE AS PLAQUETAS E O TIPO DE ANEMIA

Procurou verificar-se a existência de uma relação entre as plaquetas e o tipo de anemia. A hipótese nula indica que não existe associação entre estas duas variáveis, indicando a hipótese alternativa que existe algum tipo de associação entre elas.

Verificou-se a existência de uma relação estatisticamente significativa (chi-quadrado (6, N=313) = 20,168, $p = 0,003$). Tal como indicado nos materiais e métodos, o teste de chi-quadrado apenas indica a existência de uma relação e não fornece informação sobre a força nem a direcção desta relação.

A subsequente análise das diferenças entre frequências observadas e esperadas na tabela de contingência sugere que os hemogramas com trombocitopenia geralmente ocorrem em anemias microcíticas. Ao calcular o RR verificou-se que a trombocitopenia tem 1,35 vezes maior risco de ocorrer em anemias microcíticas que em outro tipo de anemia. Verificou-se uma situação semelhante no caso de valores de plaquetas dentro do intervalo de normalidade. Neste caso o RR indica que as plaquetas dentro do intervalo de normalidade tem 1,32 vezes maior risco de ocorrer em anemias microcíticas. Os hemogramas que apresentam trombocitoses ocorrem geralmente em anemias macrocítica. O cálculo do RR comprova-o, já que as trombocitoses tem 12,44 vezes maior risco de serem anemias macrocíticas, quando comparando com os restantes tipos de anemia. Os hemogramas com valores de plaquetas a rejeitar, geralmente ocorrem em anemia normocíticas. O cálculo o RR comprava-o, uma vez que os valores a rejeitar tem 1,43 maior risco de ocorrer em anemias normocíticas que noutro tipo de anemia (gráfico 8).

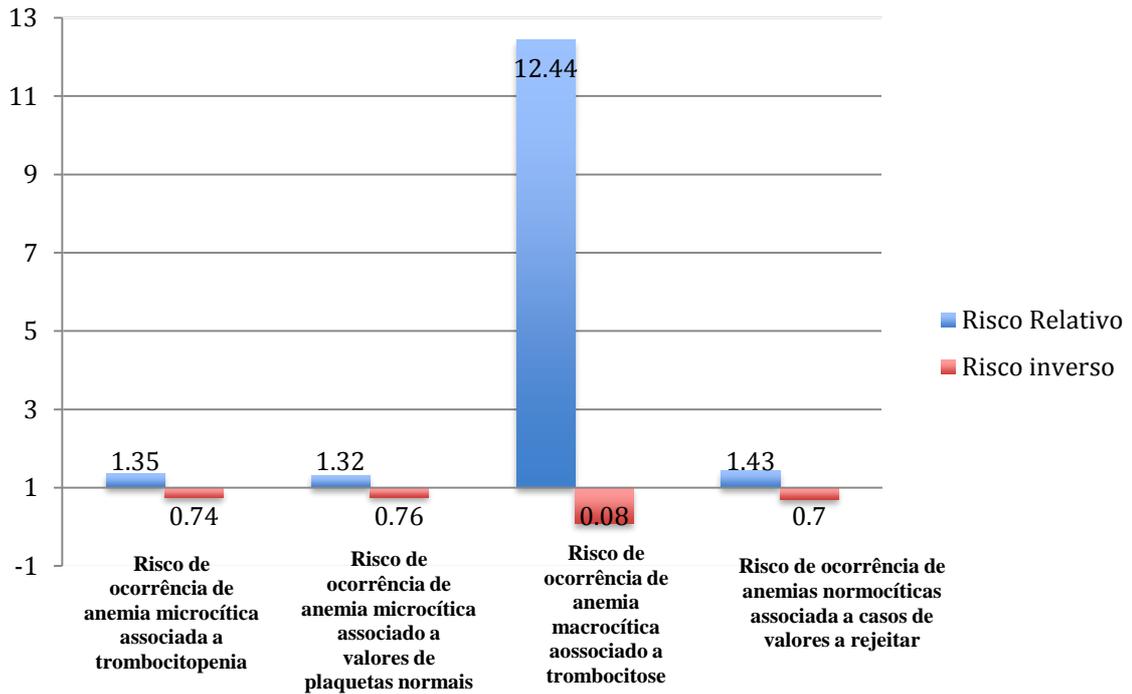


Gráfico 8 - Risco relativo de ocorrência de determinado tipo de anemia de acordo com as plaquetas

4. DISCUSSÃO

Na Medicina Felina a anemia é uma alteração hematológica bastante comum o que torna essencial uma avaliação que permita identificar as suas causas e consequências clínicas (Gruffydd-Jones, 2011; Korman *et al*, 2012; Tasker, 2012; Kohn, 2015).

A maioria dos gatos era do sexo feminino 54,3% enquanto o sexo masculino constitui apenas 45,7% da população em estudo. A ausência de bibliografia relativamente a este parâmetro não permite concluir através deste estudo se existe ou não alguma predisposição.

A maioria da população era composta por gatos domésticos de pelo curto, constituindo 77,1% da série. Provavelmente deve-se ao facto de os domésticos de pelo curto englobarem todos os gatos Europeus Comuns, sem raça definida e os cruzamentos e por isso estarem em superioridade numérica na população estudada. A raça mais frequente foi a raça Siamês (11,4%) e por fim a raça Bosques da Noruega que se encontrava em igualdade numérica com os Persas (5,7%).

Relativamente à idade, devido a ausência de literatura em Medicina Felina, comparando com a Medicina Humana, de acordo com um estudo realizado por Cliquet, 2009, que refere que as anemias em idosos são recorrentes devido à presença de carências nutricionais, presença de doenças crónicas, neoplasias ou anemias por causas indeterminadas. A maioria eram gatos que participaram do estudo eram idosos (seniores e geriátricos) o que vai de encontro aos estudos realizados em humanos (Cliquet, 2009).

Na avaliação da condição corporal, os animais considerados com o peso ideal representam 48,6% da série, seguidos dos animais magros ou caquéticos (44,3%) e por fim os obesos (7,1%). A razão pode estar relacionada com o facto que as anemias por deficiências nutricionais, apesar de raras, quando ocorrem estarem relacionadas com animais severamente mal nutridos. Além das deficiências nutricionais, a subnutrição, de acordo com um estudo realizado por Weiss, 2006, desempenha um papel importante no desenvolvimento de aplasia medular (Weiss, 2006; White & Reine, 2009b). Também nos doentes renais a perda de peso e a má nutrição são promovidas pela anorexia vómito, náusea entre outros factores, que resultam na perda de condição corporal e em síndrome urémico, que favorece o aparecimento de anemia (Polzin *et al*, 2005; Amador, 2009).

Nas doenças causadoras e/ou associadas à anemia os resultados demonstram que as doenças crónicas não neoplásicas são as predominantes, representando 30% da amostra, e que nestas, a DRC é a mais frequente (27,1%), o que vai de encontro com o esperado, uma vez

que a DRC é a patologia considerada mais frequente em felinos domésticos (Chalhoub *et al*, 2011).

As doenças infecciosas representam 22,9% da população em estudo sendo a infeção por FeLV a mais predominante seguida da micoplasmose. As doenças infecciosas causadas por retrovírus são as mais prevalentes em felinos domésticos em todo o mundo (Hartmann *et al*, 2001). Em Portugal, segundo um estudo realizado em 2010 em gatos errantes na área metropolitana de Lisboa, indica que a sua prevalência era de 7,1% (Duarte *et al*, 2010). Os hemoparasitas também são considerados dos principais responsáveis pela presença de anemias devido a causas infecciosas (Montaño, 2014), o que pode estar relacionado o facto do seu meio de transmissão ser essencialmente através de artrópodes (Woods *et al*, 2005; Lopes, 2013).

Nas doenças crónicas neoplásicas, a neoplasia mais frequente são os linfomas (10%). Estudos anteriores apontam o linfoma como a neoplasia hematopoiética mais comum nos felinos domésticos correspondendo a 90% dos tumores hematopoiéticos (Cápua *et al*, 2005; Araujo, 2009). Um estudo realizado por Amorim *et al*, em 2006 também refere que os animais adultos e idosos são mais afetados por este tipo de neoplasia (Amorim *et al*, 2006).

No grupo das doenças causadoras e/ ou associadas a anemia com menor relevância, as doenças inflamatórias são mais frequentes que as anemias associadas a traumatismos ou sem causa apurada. Os resultados vão contra a bibliográfica consultada em que concluem que as doenças inflamatórias são das causas mais comuns de anemia em gatos (Ottenjann *et al*, 2006; White & Reine, 2009b). Esta discrepância poderá dever-se, entre outros factores, à dimensão da amostra deste estudo o que também poderá justificar a escassa predominância de doenças mieloproliferativas.

Relativamente às comorbidades, de acordo com a bibliografia, apesar da etiologia ainda não estar bem esclarecida, as infeções por *Mycoplasma spp* associadas ao FeLV são frequentes uma vez que os hemoparasitas são agentes oportunistas devido a imunossupressão provocada pelos retrovírus (Harvey, 2006; Montaño, 2014). Provavelmente esta comorbidade está subdiagnosticada na população. O mesmo se verificou em relação às restantes comorbidades.

A bibliografia consultada sugere que as anemias ligeiras a moderadas são as mais frequentes, uma vez que as principais causas de anemia, como as doenças crónicas ou infecciosas, resultam em anemias ligeiras a moderadas (White & Reine, 2009b; Gruffydd-

Jones, 2011). Esta informação é reforçada no presente estudo em que as anemias moderadas se encontram em superioridade (50,6%) assim como as ligeiras (27,4%).

As anemias marcadas também se encontram em destaque, provavelmente devido aos gatos com doença renal ou linfoma, em que as anemias apesar serem geralmente ligeiras a moderadas podem evoluir para anemias marcadas a graves o que vai de encontro ao referido na bibliografia consultada (Vail, 2007; Amador, 2009; Araujo, 2009; White & Reine, 2009b; Gruffydd-Jones, 2011).

O estudo da associação entre o htc e o tipo de anemia sugere que as anemias ligeiras são microcíticas enquanto as moderadas aparecem normalmente associadas a anemias normocíticas. Relativamente às marcadas e às graves, sugere que ambas ocorrem em anemias macrocíticas.

De acordo com a bibliografia as doenças crónicas não neoplásicas e as doenças infecciosas são caracterizadas por apresentarem anemias do tipo normocíticas normocrómicas (White & Reine, 2009b; Gruffydd-Jones, 2011). As anemias marcadas a graves podem ocorrer nos casos em que há uma progressão de doença crónica mas também em situações de hemorragia profusa. Nesta última, a medula, em resposta à hipoxia, liberta glóbulos vermelhos imaturos de maior tamanho. A presença de reticulócitos é a principal responsável pela presença de macrocitose (Villiers & Blackwood, 2005). A macrocitose também pode surgir em gatos com FeLV, nestes devido à supressão medular que resulta em alterações ao nível da eritropoiese, leva a que as células progenitoras eritroides ignorem algumas mitoses (Hartmann, 2006). No caso das anemias ligeiras podem estar associadas as deficiências em ferro que culminam em eritrócitos microcíticos (Stockholm & Scott, 2002).

Uma percentagem da população estudada apresentava valores de RBC dentro do intervalo de referência o que poderá ser devido a desidratação ou a presença eritrócitos microcíticos. O facto os valores normais de RBC se manifestarem em anemias microcíticas, pode estar relacionado com as anemias por doença inflamatória ou por anemias ferropénicas. Existem estados de doença com deficiência funcional de ferro, nestes casos o que acontece é que o ferro, apesar de estar disponível nos locais de armazenamento do corpo, não está disponível para a síntese de heme. Um exemplo desta situação são as doenças inflamatórias que podem ser confundidas com anemias por deficiência em ferro com base no hemograma (Weiss, 2010; Naigamwalla *et al*, 2012). Nestes casos os níveis séricos de ferro diminuem secundariamente ao sequestro por parte do fígado, baço e medula o que resulta numa deficiência funcional de ferro, síntese de heme inefetiva e formação de eritrócitos

microcíticos e possivelmente hipocrómicos apesar de existirem níveis normais de ferro (Crichton, 2009; Naigamwalla *et al*, 2012). As anemias ferropénicas em cães e gatos ocorrem frequentemente secundárias a perda crónica de sangue e desenvolvem-se durante semanas a meses (Naigamwalla *et al*, 2012).

Já no caso de situações em que os valores de RBC se encontram inferiores ao intervalo de referência, estas ocorrem em anemias normocíticas.

Relativamente ao VCM e ao MCHC e ao MCH os resultados indicam que as anemias normocíticas normocrómicas são as mais frequentes. Segundo Couto & Nelson, 2014, a maioria das anemias não regenerativas são de carácter crónico o que permite uma adaptação do animal (Couto & Nelson, 2014). O facto das doenças crónicas serem as mais predominantes na amostra em estudo, corrobora a predisposição para as anemias normocíticas normocrómicas.

De acordo com os resultados obtidos, segundo o MCHC as anemias mais frequentes (depois das normocrómicas) são as hiperocrómicas, no entanto segundo o MCH são as hipocrómicas. Face à incoerência dos resultados a interpretação da concentração de hgb deve ser feita com base no MCHC, uma vez que este representa a concentração média de hgb por eritrócito, enquanto o MCH representa o peso de hgb por eritrócito (Brockus, 2011; Gruffydd-Jones, 2011). Nas anemias por hemorragia e em alguns casos de doença crónica, com a progressão da doença ocorrem alterações morfológicas nos eritrócitos, que se refletem em défices na síntese de hemoglobina. As anemias nesta fase são caracterizadas por serem microcíticas hipocrómicas (Stockholm & Scott, 2002; Villiers & Blackwood, 2005), o que justifica os resultados obtidos para este tipo de anemia. As causas mais comuns de macrocitose e policromasia são o aumento em circulação de eritrócitos imaturos (Thrall, 2012).

O estudo da associação entre o tipo de anemia e o MCH sugere que os eritrócitos normocrómicos ocorrem associados a anemias normocíticas enquanto os eritrócitos hipocrómicos apresentam-se em anemias microcíticas assim como os eritrócitos hiperocrómicos ocorrem associados a anemias macrocíticas.

O RDW indica a presença de anisocitose. Quanto maior for a variabilidade do VCM maior é o RDW e assim maior será o grau de anisocitose. O RDW aumentado pode ser devido a presença de um aumento do número de células macrocíticas ou microcíticas ou de ambas (Gruffydd-Jones, 2011). Através dos resultados foi possível constatar que as anemias mais

frequentes são normocíticas e por isso é expectável que os RDW dentro dos valores de referência se encontrem em vantagem o que foi comprovado nos resultados.

O estudo da associação entre o o RDW e o tipo de anemia sugere-nos que o RDW com valores dentro do intervalo de referência apresentam-se em anemias normocíticas e RDW altos ocorrem em anemias microcíticas, o que vai de encontro à bibliografia consultada.

Nas contagens automáticas das plaquetas a maioria dos resultados foram rejeitados. As contagens automáticas são pouco fiáveis uma vez que é frequente ocorrerem erros laboratoriais (Wondratschek *et al*, 2010; Weiser, 2012). A trombocitopenia foi verificada em 39,5% das contagens fiáveis de plaquetas. As trombocitopenias podem ocorrer devido a diminuição da produção, aumento da utilização ou aumento da destruição de plaquetas (Harvey, 2012). Quando há produção anormal de plaquetas normalmente vêm acompanhadas de outras citopenias, como anemias e/ou leucopenias devido a causas auto-imunes ou infecciosas como ocorre em casos de infeção por FeLV/FIV ou intoxicações por fármacos (Leonel *et al*, 2008). No entanto, apesar de ser menos frequente, pode haver sequestro de plaquetas devido a hemorragia externa aguda e massiva (Harvey, 2012). As trombocitoses apesar de pouco representadas podem ser resultado da estimulação da medula óssea em casos de anemias regenerativas (Thrall, 2012).

Neste estudo verificou-se uma associação entre o tipo de anemia e o número de plaquetas. Os valores plaquetários normais ou diminuídos estão associadas a anemias microcíticas. As trombocitoses por sua vez manifestam-se em anemias macrocíticas. Estes resultados contradizem alguns estudos anteriores que referem que as anemias microcíticas, sendo a sua principal causa a deficiência em ferro, estão associadas a trombocitoses (Dan, 2005; Harvey, 2012). No entanto as trombocitoses estão associadas a outras causas que podem resultar quer em anemias normocíticas quer em anemias macrocíticas. Devido à ausência de estudos anteriores específicos não foi possível comprovar a veracidade destes resultados.

A maioria da amostra, tinha os glóbulos brancos dentro dos valores de referência. A leucocitose apareceu em 40,2% da população, o que pode ser devido a duas situações: a stresse ou doença subjacente (Fam *et al*, 2010). Neste estudo não foram analisados os leucogramas em detalhe e por isso não é possível concluir acerca desta etiologia. A leucopenia poderá estar relacionada com lesões ou supressão medular decorrente de infeções como o FeLV por exemplo (Hartmann, 2011; Hartmann, 2012b).

Por limitações inerentes ao estudo, não se encontrou uma associação entre a variação dos leucócitos e o tipo de anemia.

Da amostra constam apenas 37 esfregaços em 313 hemogramas realizados. No caso dos eritrócitos a alteração mais recorrentemente encontrada foi a aglutinação o que pode ser devido ao manuseio da amostra. As alterações citológicas mais frequentemente encontradas são anisocitose e policromasia. Quer a anisocitose como a policromasia estão frequentemente associadas a anemias regenerativas. A policromasia ocorre quando há libertação de células imaturas por parte da medula. A libertação de reticulócitos também induz ao aumento da anisocitose (Thrall, 2012; Kohn, 2015).

Relativamente às alterações nas plaquetas observadas nos esfregaços, a maior percentagem pertence a anisocitose e agregação plaquetária. As plaquetas dos gatos, em comparação com os cães, tem maior tendência em agregar pois são facilmente estimuladas por indutores da agregação como por exemplo o colagénio, o que justifica os resultados (Wondratschek *et al*, 2010).

Relativamente aos IPR, a maioria dos resultados correspondem a anemias não regenerativas. A maioria das anemias não regenerativas são de carácter crónico o que permite a adaptação do animal (White & Reine, 2009 b; Couto & Nelson, 2014). A maioria da população do estudo apresentava doenças crónicas o que justifica os resultados obtidos. Relativamente as anemias regenerativas, as mais frequentes são as ligeiramente regenerativas. Contudo é de ressaltar que estes resultados não correspondem a toda população em estudo, pois este exame não foi realizado sempre que era efetuado um hemograma.

Nas punções de medula, à semelhança do que ocorre com os IPR apenas são considerados os hemogramas em que foi associada a realização das punções e nestes casos temos que a alteração mais frequente é a hipoplasia medular. As medulas hipocelulares estão associadas a uma redução significativa do número de células hematopoiéticas. Todavia a natureza das alterações que resultam no défice de células hematopoiéticas ainda não está esclarecido (Harvey, 2012).

Pretendeu-se verificar a existência de uma relação entre os IPR e o tipo de anemia ou entre as punções de medula e o tipo de anemia e a existência de uma relação entre os IPR e as punções de medula. Em nenhuma das situações foi possível encontrar uma relação com significância estatística. Tal facto pode atribuir-se à dimensão da amostra.

Para um estudo futuro seria interessante verificar se existe de facto alguma relação entre o tipo de anemia e os leucócitos e as plaquetas e também verificar se existe alguma

relação entre os IPR e as punções de medula, em modelo de estudo prospetivo que permitam a utilização de outros testes complementares de diagnóstico que possibilitem também uma melhor caracterização das anemias.

5. CONCLUSÃO

A anemia é uma das alterações hematológicas mais comuns, no estudo da medicina felina. Deste modo, a caracterização da anemia é importante, na medida em que permite esclarecer os mecanismos que promovem o seu desenvolvimento e assim instituir uma terapêutica adequada.

No presente estudo verificou-se que a maioria da população pertencia ao género feminino, de raça doméstica de pelo curto, com idades compreendidas entre os 11 e os 25 anos e que a maioria dos gatos se encontrava com o peso considerado ideal para a sua estatura. Relativamente ao tipo de anemia mais frequente verificou-se que anemias moderadas a ligeiras, normocíticas normocrómicas, não regenerativas eram as mais frequentes e que estavam associadas a doenças de carácter crónico não neoplásico, nomeadamente à DRC, FeLV e doenças de carácter crónico neoplásico. Também foi possível concluir que o exame laboratorial mais utilizado na classificação das anemias é o hemograma.

Apesar do hemograma ter um papel importante na detecção precoce de determinadas alterações e também de permitir classificar a anemia quanto à morfologia celular (através do VCM e da MCHC) e quanto ao grau de gravidade (através do htc), não é suficiente só por si para determinar a(s) etiologia(s), sendo necessário outros exames complementares de diagnóstico.

Com a realização deste estudo verificou-se que determinadas patológicas poderão estar subdiagnosticadas, o que reforça a necessidade da elaboração de “guidelines” no sentido de orientar a abordagem diagnóstica à anemia. Deste modo, recomenda-se a realização de estudos prospectivos com populações em estudo maiores de modo a verificar a existência de relação entre alguns parâmetros, nomeadamente entre a relação entre o tipo de anemia e as plaquetas e com os leucócitos ou a possibilidade de uma relação entre o IPR e as punções de medula, que por limitações deste estudo não foi possível apurar.

6. BIBLIOGRAFIA

Abrams-Ogg A., C.,G, Wood R.,D., Cheung A.(2007). *Idiopathic non-regenerative anemia in cats: A retrospective study* (abstract). J Vet Intern Med 2007;21:624.

Addie, D., (2012).*Feline Coronavirus Infections*In C.E. Greene (2012) Infectious diseases of the dog and cat. (4ªEd.). United States of America: Elsevier. pág.136 - 149.

Allen, A., L. (2003) *The diagnosis of acetaminophen toxicosis in cat*.TheCanadian Veterinary Journal 2003 jun:44(6): 509-510. Acedido dia 30 de Junho de 1025 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC340185/#r6-30>

Amador, S. (2009). *Doença Renal Crónica Idiopática*. Acedido dia 19 de Agosto de 2015 em <http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1381/1/Doença%20Renal%20Crónica%20Idiopática%20Felina.pdf>

Amorim; F, V., Andrade, V., M., Souza, H., Ferreira, A. (2006). *Linfoma mediastinal em gatos – relato de caso*. Clinica Veterinária. Guará. Ano XI, n. 63 Julho Agosto, 2006. Pág 68- 74

Antony, A. (2005) *Megaloblastic anemias*. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie, B., Silberstein, L., E., McGlave,P., Heslop, H.,(2005). Hematology: Basic Principles and Practice. (4ªEd). Philadelphia, PA: Elsevier; 2005:519–556.

Araujo G., G. (2009) *Linfoma felino*. Acedido dia 20 de Agosto de 2015 em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/22927/000737225.pdf?sequence=1>

Avery, A., C., Avery, P., R., (2007). *Determining the significance of the persistent lymphocytosis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract 37:267-282.

Baldwin, K., Bartges, J.,Buffington, T., Freeman, L., Grabow, M., Legred, J., Ostwald, D. (2010).*AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats*.Journal of the American Animal Hospital Association, vol 46, pág 288-289.

Barfield, D. & Adamantos, S. (2011). *Feline blood transfusions: a pinker shade of pale*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 13(1), 11-23. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.11006

Baribeault, D., Auerbach, M. (2011). *Iron replacement therapy in cancer- related anemia*. Am J Health Syst Pharm. 2011;68 (suppl 1): S4–S16 . DOI: 10.2146/ajhp110039

Barker, R.,N, Vickers, M.,A, Ward, F.,J. (2007). *Controlling autoimmunity – Lessons from the study of red blood cells as model antigens*. Immunol Lett 2007;108:20–26. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.10.005

Batista –Filho, M., Souza, A., I, Bresani, C., C. (2008). *Anemia como problema de saúde pública: uma realidade actual*. Ciência & Saúde Coletiva, V.13, n6 pág 1917- 1922.

Ben-Oz, J., Segev, G., Bilu, G., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I. (2014). *Peripheral Nucleated Red Blood Cells in Cats and their Association with Age, Laboratory Findings, Diseases, Morbidity and Mortality – A Retrospective Case- control Study*. Israel Journal of Veterinary Medicine. Vol. 69 (4) December 2014

Bergman, P.,J.(2007). *Paraneoplastic syndromes*. In: Withrow SJ, Vail DM, eds. Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology. (4ºEd) St Louis, MO: Saunders Elsevier; 2007: 77–94.

Bland, M. (2000). *An Introduction to Medical Statistics*, 3rd Edition, 2000 Oxford University Press. Capítulo 13. Pág 230-234 e 240-242.

Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. (2004) *Platelet dysfunction in renal failure*. Semin Thromb Hemost 2004; 30: 579–89. DOI: 10.1055/ s-2004-835678

Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann J.,T. (2005). *Anaemia in cancer patients: pathophysiology, incidence and treatment*. Eur J Clin Invest. 2005;35(suppl 3):26–31.

Botelho, S., (2014). *Estudo epidemiológico do vírus da imunodeficiência feline e do vírus da leukemia feline em gatos errantes e assilvestrados da ilha de são Miguel, Açores*. Acedido dia

26 de Junho de 2015 em:

<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/6751/1/Estudo%20epidemiol%C3%B3gico%20do%20v%C3%ADrus%20da%20imunodefici%C3%A2ncia%20felina%20e%20do%20v%C3%ADrus%20da%20leucemia%20felina%20em%20gatos%20errantes%20e%20assilvestrados%20da%20ilha%20de%20S%C3%A3o%20Miguel-A%C3%A7ores.pdf>

Brazzell, J.,L., Weiss, D.,J. (2006). *A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996–2003)*. *Veterinary Clinical Pathology* 35: 413–417.DOI: 10,1111 / j.1939-165X.2006.tb00157.

Brockus, C., W., (2011) Erythrocytes in: Latimer, K., (2011). *Duncan and Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology* (5ªEd.)Wiley Blackwell, John Wiley and Sons, Inc. Pág 3- 44

Brown M., R., Rogers, K., S. (2001). *Neutropenia in dogs and cats: A retrospective study of 261 cases*. *JAAHA* 37: 131-139.

Cançado, R., D., Chiatton, C., S. (2002). *Anemia de doença crónica*. *Revista brasileira de Hematologia*, 2002, 24(2): 127-136.

Cápua, M., Nakage, A., Ziliotto, L., Coelho, P., Santana, A. (2005) *Linfoma mediastinal em felino Persa – Relato de caso*. *ARS Veterinária*, Jaboticabal, SP, Vol. 21 nº3, 311-314, 2005

Car, B., D., (2010) *The Hematopoietic system*. In Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6ªEd) Wiley-Blackwell, John Wiley& Sons inc. Pág 27 a 35

Carvalho, M., C., Baracat, E., C., E., Sgarbieri, V., C. (2006) *Anemia ferropriva e anemia de doença crónica: Distúrbios do metabolismo de ferro*. *Segurança Alimentar e Nutricional*, Campinas, V.13, n. 2, pág 54-63

Chalhoub, S., Cathy, L., Eatroff, A. (2011). *Anemia of renal disease What it is, what to do and what's new*. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2011) 13, 629-640

doi:10.1016/j.jfms.2011.07.016

Chandler, E., Gaskell, C., Gaskell, R., (2004) in *Feline Medicine and therapeutics* (3^oEd) , Blackwell Publishing, pág 244.

Christian J., A. (2010). *Erythrokinetics and Erythrocyte Destruction* in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6^a Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág 136-143

Chulilla, J., A., M., Colás, M., S., R., Martín, M., G. (2009) Classification of anemia for gastroenterologists *World J Gastroenterol* 2009 Oct 7;15(37):4627-37. DOI: 10.3748/wjg.15.4627

Costa, F. V. A., Norsworthy, G. (2011). *Feline leukemia virus diseases*. In G. D. Norsworthy, M. A. Crystal, S. F. Grace, L. P. Tilley. *The Feline Patient* (4Ed.). Iowa, USA: Blackwell Science Ltd. pág. 184 – 186

Couto, G. (2007). *Anemia and the CBC*. Comunicação apresentada no SCIVAC 56^o congresso internacional apresentado dia 1 a 3 de Junho de 2007.

Couto, G. (2014), Anemia: What is the CBC telling me? Comunicado em: European veterinary conference, 17 a 19 de Abril de 2014, Acedido em 1 de Agosto de 2015 em <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2014/9.pdf>

Couto, G. & Nelson, R., (2014) In: Couto, G. & Nelson, R., *Medicina Interna de Pequenos Animais* (5^aEd.). Mosby, Elsevier inc. pág 1201- 1229

Cowell, R., L., Tyler, R., D., Meinkoth, J., H., (2006). Diagnosis of anemia. In: August, J., R. (2006). *Consultation in Feline Internal Medicine* (1Ed). Elsevier Saunders. Vol. 5 Pág 565-573.

Cowgill, L., D., James, K., M., Levy, J., K., Browne, J., K., Miller, A., Lobingier, R., T., Egrie, F., C. (1998). *Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in*

dogs and cats with renal failure. J Am Vet Med Assoc, 212 (4), 521-528.

Crichton, R. (2009) *Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences.* (3ªEd). 17–56. West Sussex, UK: John Wiley and Sons; 2009. pág. 141–325.

Dalek, C., Calazans, S. Nardi, A. *Linfoma in:* Dalek, C., R., Nardi, A., B, Rodaski, S. oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2009. Cáp.31 pág. 482-499.

Dalir-Naghadeh, B., Seifi, H.,A., Asri-Rezaei,S., Pilevary, N., (2006). *Post-parturient haemoglobinuria in Iranian river buffaloes: a preliminary study.* Comp Clin Path. 2006;14:221-225 DOI 10.1007/s00580-005-0579-x

Dan, K., (2005). *Thrombocytosis in iron deficiency anemia.* Internal medicine Vol. 44, No. 10 (October, 2005) acedido dia 27 de Agosto em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/44/10/44_10_1025/_pdf

D’avila, A., E., R., (2011). *Parâmetros hematológicos e classificação de anemia em uma população de cães atendidos no LACVET- UFRGS.* Acedido dia 2 de Julho de 2015 em: http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/monografia_anaelize.pdf

Decaro N, Buonavoglia C. (2008) *An update on canine coronaviruses: viral evolution and pathobiology.* Vet Microbiol 2008;132(3-4):221–34

Dowers, K.,L., Olver, C., Radecki, S.,V., (2002). *Use of enrofloxacin for treatment of large-form Haemobartonella felis in experimentally infected cats.* JAm Vet Med Assoc2002;221(2):250-253.

Drechsler, Y., Alcaraz, A., Bossong, F., J., Collisson, E., W., Diniz, P., P. (2011) *Feline Coronavirus in Multicat Environments,* Vet Clin Small Anim 41 (2011) 1133-1169 Doi: 10.1016/j.cvsm.2011.08.004

Dries, D.,L., Exner, D.,V., Domanski., M.,J., Greenberg, B., Stevenson, L.,W.(2000) *The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2000;35:681–9

Duarte, A., Castro, I., Fonseca, I. M. P., Almeida, V., Carvalho, L. M. M., Meireles, J., Fazendeiro, M. I., Tavares, L., Vaz, Y. (2010). *Survey of infectious and parasitic diseases in stray cats at the Lisbon metropolitan area, Portugal*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 12, 441 – 446. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.11.003

Dunham, S. P., Graham, E. (2008). *Retroviral infections of small animals*. Veterinary Clinics Small Animal, 38, 879-901.

Erslev, A.,J. (2001). *Anemia of chronic disease*. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al., eds. Williams Hematology, (6Ed). New York, NY: McGraw-Hill; 2001:481–487

Ettinger, S., J., Feldman, E., C. (2005) *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat*.(6ªEd). Volume 2. Elsevier Saunders Inc. pág 1908-1917

Ezekowitz, J.,A., McAlister, F.,A., Armstrong, P.,W. *Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure*. Circulation 2003;107:223–5.

Fabbri, L., M., Rabe, K., F. (2007) *From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?*Lancet 2007;370(9589):797-799.

Falzacappa, M.,V.,V., Muckenthaler, M.,U.(2005). *Hepcidin. Iron-hormone and antimicrobial peptide*.Gene 2005;364:37-44 DOI: 10.1016/j.gene.2005.07.020

Fam, A., Rocha, R., Pimpão, C., Cruz, M. (2010). *Alterações no leucograma de felinos domésticos (Felis Catus) decorrentes de estresse agudo e crónico*. Revista Acadêmica: ciências agrárias e ambientais, Curitiba, V. 8, n. 3, Jul/ Set. 2010 pág-299-306.

Fehally, J., Floege, J., Johnson, R.(2003). *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2003, p. 853–60

Fernandez, F., Grindem, C., *Reticulocyte response*.(2006). In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, SchalmOW, eds. *Schalm's Veterinary Hematology*.(5^oEd). Ames, IA: Blackwell Publishing; 2006:110-116.

Fighera, R., A., Souza, T., M., Barros, C., S., L., (2002) *Linfossarcoma em cães*. *Ciência rural*, V.32, n. 5, Santa Maria, 2002, pág 895-899.

Fishbane, S.,B., Barry, M.(2008) *Hematologic aspects of kidney disease*. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's the kidney*. (8Ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1733–44.

Fleischman, W. (2012) *Anemia: Determining the Cause*. Compendium: Continuing education for veterinarians. Acedido dia 22 de junho de 2015 em: http://www.vetlearn.com.secure.sci-hub.org/_preview?_cms.fe.previewId=a407f150-b4c0-11e1-aa85-005056ad4736&WT.mc_id=newsletter;PV062712

Forman, L., W., Pal- Ghosh, R., Spanjaard, R., A., Faller,D., V., Ghosh, S. (2009). *Identification of LTR-specific small noncoding RNA in felv Infected cells*. Published online 2009 Mar 29. doi: 10.1016/j.febslet.2009.03.056

Fry, M. (2009). *Common leukogram abnormalities in dog and cats. Anemia – Classification, Laborory evaluation, mechanisms of disease*. Comunicado em Proceedind of the LAVC. Latin American Veterinary Conference em 16 a 19 de Outubro de 2009, Lima, Peru

Fujino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H. (2008) *Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008 May 15;123(1-2):138-43. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.01.019.

Fujino, Y., Horiuchi, H., Mizukoshi, F., Baba, k., Goto-Koshino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H. (2009). *Prevalence of hematological abnormalities and detection of infected bone marrow*

cells in asymptomatic cats with feline immunodeficiency virusinfection. Vet Microbiol 2009 May 12;136(3-4):217-25. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.11.007.

Giger, U, Bücheler J. (1991). *Transfusion of type-A and type-B blood to cats.* Journal of the American Veterinary Medical Association. 1991;198(3):411–418

Giger U. (2005) Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* (6Ed). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2005. Pág. 1886–1908.

Giger, U. (2009). *Blood-typing and crossmatching.*In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV.* St. Louis: Saunders Elsevier. Pág. 260-265.

Giger, U., (2010). Hereditary Erythrocyte Enzyme Abnormalities in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág 179– 186

Giger, U. (2010 b). *Transfusion medicine – do's and dont's.* Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress, Geneva, Switzerland, 14-17 October. Acedido a 6 de Outubro de 2015 em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2010/d40.pdf>

Gleich, S. E., Krieger, S., Hartmann, K. (2009). *Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany.*Journal of Feline Medicine and Surgery, 11, 985 – 992. DOI: 10.1016/j.gms.2009.05.019

Gleich S., Hartmann, K. (2009). *Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats.* J Vet Intern Med. 2009;23:552–558. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0303.x

Gold, J.,R., Warren, A.,L., French T.,W, Stokol, T.(2008). *What is your diagnosis? Biopsy impression smear of a hepatic mass in a yearling Thoroughbred filly.*Vet Clin Pathol. 37:339-343.

Gordis, L. (2009). *Epidemiologia*, (4ªEd). Lusodidata. Pág. 5-8; 204

Gordon, A.,A. Penedo, M.,C. (2010). *Erythrocyte antigens and blood groups*. In D.J. Weiss & K.J. Wardrop (Eds.), *Schalm's veterinary hematology*. (6ªEd). Iowa: Wiley-Blackwell. Pág 711-724.

Graça, R., M., C. (2012). *Transfusões de sangue total e concentrado de eritrócitos em cães e gatos: Avaliação das indicações, efeitos e consequências*. Acedido dia 3 de Agosto de 2015 em:<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/4502/1/Transfusoes%20de%20sangue%20total%20e%20concentrado%20de%20eritrocitos%20em%20caes%20e%20gatos.pdf>

Grace, S. F. (2011). *Feline immunodeficiency virus infection*. In G. D. Norsworthy, M. A. Crystal, S. F. Grace, L. P. Tilley. *The Feline Patient* (4ªEd.). Iowa, USA: Blackwell Science Ltd. pág. 179 – 180.

Grace, S., Norsworthy, G. (2011). *Hemoplasmosis*. In G. D. Norsworthy, M. A. Crystal, S. F. Grace, L. P. Tilley. *The Feline Patient* (4ªEd.). Iowa: Blackwell Publishing Ltd. pág. 218-219.

Greggs, W., M., Clouser, C.L., Patterson, S., E., Mansky, L., M. (2011) *Broadening the use of antiretroviral therapy: the case for feline leukemia virus*. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v.7, p.115-122, 2011.

Grimes, C., N., Fry, M., M. (2014). *Nonregenerative Anemia: Mechanisms of decreased or ineffective erythropoiesis*. *Veterinary Pathology*, 2015, Vol 52(2) 298-311. DOI: 10.1177/0300985814529315

Groenveld, H., F., Januzzi, J., L., Damman, K., Wijngaarden, J., V., Hillege, H., L, Veldhuise, D., J., Meer, P. (2008) *Anemia and Mortality in Heart Failure Patients*. *Journal of American college of cardiology* Vol. 52, No. 10, 2008 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061

Grotto, H., Z. (2008). *Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis*. *Med Oncol*. 2008;25(1):12–21. DOI: 10.1007/s12032-007-9000-8

Grotto, H., Z., W. (2009). *O hemograma: Importância Para a Interpretação da Biópsia*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.31, n.3, São Paulo, p.178-182, 2009, Epub 19-Jun-2009. Acedido a 10 de Julho disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop4509.pdf>

Gruffydd-Jones, T. (2011). *Feline Anaemia*. Comunicação apresentada no I Encontro de formação OMV 16 e 17 de Outubro de 2011, Lisboa, Portugal

Gugler, K., Psicitelli, C., M., Dennis, J. (2013). *Hidden Dangers in the Kitchen: Common Foods Toxic to Dog and Cats*. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, July 2013 Vol35, No 7

Hale, A., (2006) *Safety of blood products for the feline patient in:* August, J., R. (2006). *Consultation in Feline Internal Medicine* (1Ed). Elsevier Saunders. Vol. 5 , pág 549

Hartmann, K., Werner, R., M., Egberink, H., Jarrett, O.(2001). *Comparision of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections*. *The Veterinary Record*, v.149, n.11, p.317-320, 2001.DOI: 10.1136/ vr.149.11.217

Hartmann, K.(2005) *Feline infectious peritonitis*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005;35(1):39–79. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.10.011

Hartmann, k. (2011).*Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* (2011) DOI:10.1016/j.vetimm.2011.06.003

Hartmann, K. (2012 a). *Clinical Aspects of feline retroviruses: A Review*. *Viruses*. 2012 Nov; 4(11): 2684–2710.Published online 2012 Oct 31. DOI: 10.3390/v4112684

Hartmann, K. (2012 b). *Feline leukemia virus infection*. In C.E. Greene (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat*. (4^oEd). United States of America: Elsevier. pág.108 - 136.

Harvey, J.,W. (2006). *Hemotropic Mycoplasmosis (Hemobartonellosis)*. In C.E. Greene (Ed.), *Infectious Diseases of Dog and Cat (3Ed.)*.St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. pág. 252-265.

Harvey, J.,W. (2008)*The erythrocyte: physiology, metabolism and biochemical disorders*. In: Kaneko, J., J, Harvey J., W., Bruss M.,L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 7(6°Ed). San Diego: Academic Press; 2008:173- 285.

Harvey, J., W. (2012). *Veterinary Hematology A Diagnostic Guide and Color Atlas*. (1Ed), Elsevier Saunders inc. Pág 18

Hayden, S., J., Albert, T., J., Watkins, T., R., Swenson, E., R. (2012), *Anemia in critical illness Insights into etiology, consequences, and management*.American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine Vol 185, 2012. Acedido dia 7 de Agosto de 2015 em: <http://www.atsjournals.org.sci-hub.org/doi/abs/10.1164/rccm.201110-1915CI>

Hisasue, M., Nagashima, N., Nishigaki, K., Fukuzawa I., Ura, S., Katae H., Tsuchiya, R., Yamada, T., Hasegawa, A., Tsujimoto, H. (2009). *Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat*. Int J Cancer. 2009;124:1133–1141. DOI: 10.1002/ijc.24050.

Hisasue, M., Okayama, H., Okayama, T., Sukuzi, T., Mizuno, T., Fujino, Y., Naganobu, K., Hasegawa, A., Watari, T., Matsuki, N, Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H. (2001).*Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes*.J Vet Intern Med 2001;15:471-477.

Hohenhaus, A.,E.(2004). *Importance of blood groups and blood group antibodies in companion animals*. Transfusion Medicine Reviews, v. 18, n. 2, pág. 117- 126, 2004.

Hohenhaus, A., E. (2010).*Blood transfusions, component therapy, and oxygen-carrying solutions*. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7°Ed). St. Louis, Missouri: Elsevier Inc. Pág. 537-544.

Hosie, M. J., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Horzinek, M. C. (2009). Feline immunodeficiency: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.006 *Journal of Feline Medicine e Cirurgia*. julho 2009 vol. 11 7 575-584

Jagannathan- Bogdan, M., Zon L., I. (2013) *Hematopoiesis Development* 140, 2463-2467 (2013) DOI:10.1242/dev.083147 Acedido dia 8 de junho de 2015 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666375/>

Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica Texto e atlas* (11º Ed). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. Pág – 221- 253

Kanbay, M, Perazella, M.,A., Kasapoglu, B., Koroglu, M., Covic, A. (2010). *Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management*. *Blood Purif* 2010; 29: 1–12.

Kelton, D., R., Holbrook, T., C., Gilliam, L., L., Rizzi, T., E., Brosnahan, M., Confer, A., W. (2008). *Bone marrow necrosis and myelophthisis: manifestations of T Cells linfoma in a horse*. *Vet Clin Pathol* DOI: 10.1111/ J.1939-165X.2008.00069.x

Kewish, K., E., Appleyard, G., D., Myers, S., L., Beverly, A., R., Jackson, M., L. (2004). *Mycoplasma haemofelis and mycoplasma haemominutum detection by polymerase chain reaction in cats from Saskatchewan and Alberta*. *Can Vet J*. 2004 Sept; 45 (9): 7449-752. Acedido dia 29 de Junho de 2015 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC545974/>

Kipar, A., May, H., Menger, S., Weber, M., Leukert, W., Reinacher, M. (2005). *Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis*. *Vet Pathol* 2005;42(3):321–30.

Klein, S.,C, Peterson, M.,E. *Canine hypoadrenocorticism: Part I.* The Canadian Veterinary Journal. 2010;51:63–69. Acedido dia 23 de Agosto de 2015 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sci-hub.org/pmc/articles/PMC2797351/>

Kohn, B., Goldschmidt, M.,H., Hohenhaus, A.,E., Giger, U. (2000) *Anemia, splenomegaly, and increased osmotic fragility of erythrocytes in Abyssinian and Somali cats.* J Am Vet Med Assoc. 2000;217:1483-1491.

Konh, B.,Weingart, C., Eckmann, V., ottenjann, M., Leibold, W. (2006) *Primary Immune-Mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004)* J vet intern med 2006; 20;159-166.Acedido dia 27 de junho de 2015 em: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02836.x/asset/j.1939-1676.2006.tb02836.x.pdf?v=1&t=ibh3t60k&s=0390e09c3afad46bfebaa442178384edc1abfe53>

Kohn, B., Fumi, C. (2008). *Clinical course of pyruvate kinase deficiency in Abyssinian nd Somali cats.*Journal of Feline Medicine and Surgery (2008).10. 145-153. DOI: 10.1016/j.jfms.2007.09.006.

Kohn, B. (2015), *Beyond the pale - Causes, investigation and management of anaemia.* Comunicação apresentada no International Society of Feline Medicine, Congresso Europeu 2015, Porto, Portugal.

Korman, R., M., Hetzel, N., Knowles, T., G., Harvey, A., M., Tasker, S. (2012). A retrospective study of 180 anaemic cats: features, aetiologies and survival data. Journal of feline medicine and surgery 15(2) 81-90.DOI: 10.1177/1098612X12461008

Kwack C, Balakrishnan VS. (2006). *Managing erythropoietin hyporesponsiveness.*Seminarsin Dialysis- vol 19, No. 2 (March - April2006; 19:146–51.

Lacerda, L., A., Oliveira, S., T., Guerra, T., A., Stein, G., G., González, F. (2008) *Prevalência dos tipos sanguíneos A, B e AB em gatos domésticos mestiços da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.* Acedido dia 28 de Junho de 2015 em:

http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/lacerda_tipagem_gatos.pdf

Lalor, S., M., Gunn-Moore, D., A, Cash, R., Foot, A. Reed, N., Mellanby, R., J. (2014) *Serum Cardiac Troponin I concentrations in cats with anaemia – a preliminar single- centre observational study*. Journal of small animal practice (2014) 55, 320-322 DOI: 10.1111/jsap.12210

Lai, M., M., C, Perlman, S, Anderson, L., J.(2007) *Coronaviridae*. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology, vol 1. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007. Pág.1305–35.

Lankhorst, C., E., Wish, J., B. (2009). *Anemia in renal diseases: diagnosis and management*. Blood Reviews 2009 DOI:10.1016/j.blre.2009.09.001

Leonel, R., Matsuno, R., Santos, W., Veronezi, A., Costa, D., Sacco, S. (2008). *Trombocitopenia em animais domésticos*. Revista científica eletrônica de medicina veterinária – ISSN: 1679-7353. Ano VI- Número 11 – Julho de 2008 - Periódico semestral

Levy, J., K., Scott, H., M., Lachtara, J., L. Crawford, P., C. (2006). *Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity*, J Am Vet Med Assoc 228:371, 2006.

Levy, J., Crawford, C., Hartmann, K., Hofmann-Lehmann, R., Little, S., Sundahl, E. Thayer V.(2008). *American association of feline Practitioners feline retrovirus management guidelines*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 10, 300 – 316.

Lillihook, L., Gunnarsson, L., Zakrisoon, G, Tvedten, H. (2000) *Diseases associated with pronounced eosinophilia: A study of 105 dogs in Sweden*. Journal of Small Animal Practice 42: 248-253.

Linthorst, G., E., Avis, H., J., Levi, M. (2010) *Uremic thrombocytopeny is not about urea*. J Am Soc Nephrol 2010;21: 753–55. DOI: 10.1681/ASN.2009111181

Lloret, A., Addie, D., D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Horzinek, M., Hhosie, M., J., Lutz, Marsilio, F., Pennisi, M., G., Radford, A., D., Thiry, E., Truyen, U., Mostl, K. (2015). *Cytauxzoonosis in cats ABCD guidelines on prevention and management*. *Journal of medicine and surgery* (2015) 17, 637- 641

Lopes, S.,T.,A., Maciel, R.,M., Franciscato, C., Emanuelli, M.,P., Rivera, R.,S., Mazzanti, A., Teixeira, L.,V. (2006). *Reticulócitos e hematócrito de cães pré e pós esplenectomia parcial*. *Ciência Rural*, v. 36, n.3, p. 1000-1003, mai-jun. 2006.

Lopes, L., (2013) *Hemoparasitoses em animais de companhia: erliquiose, babesiose e micoplasmose Estudo de casos*. Acedido dia 20 de Junho de 2015 em: file:///Users/SaraGancho/Documents/TESE%20/PESQUISA%20%20TESE%20/msc_lclopes.pdf

Lutz, H., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M. C. (2009). *Feline leukaemia ABCD guidelines on prevention and management*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 565 – 574

Mallofret, M. (2001). *Anemia hemolítica imunomediada en un gato con síndrome urológico feline*. *AVEPA Vol. 21 n° 1 2001*.

Marsh J.,C., Ball S.,E., Darbyshire P., Gordon- SmithC., E., Keidan, A., J., Martin, A., MacCann., S., R.,Mercieca, J., Oscier, D., Roques, A., Yin, J., A.(2003). *Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia*. *British Journal of Haematology* 123: 782–801. DOI: 10,1046 / j.1365-2141.2003.04721.x

Martins, T., S., O., (2011). *Detecção de Ehrlichia spp. Anaplasma spp., Rickettsia spp, Mycoplasma haemofelis e leishmania infantum em felinos errantes e sua relação com a presença de retrovirus e com a sintomatologia manifestada*. Acedido dia 1 de Julho de 2015 em:https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/3795/2/Detec%C3%A7%C3%A3o%20de%20Ehrlichia%20spp._Anaplasma%20spp.%2c%20Rickettsia%20spp.%2c%20Mycoplasma%20haemofelis%20e%20Leishmania%20infantum%20em%20felinos%20errantes%20e%20sua%20rel

a%C3%A7ao%20com%20a%20presen%C3%A7a%20de%20retrovirus%20e%20com%20a%20sintomatologia%20manifestada.pdf

McClellan, W., M., Flanders, W.,D., Langston, R.,D., Jurkovitz., C., Presley, R. (2002) *Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study*. J Am Soc Nephrol 2002;13:1928–36 DOI:10.1097/01.ASN.0000018409.45834.FA

Mccullough S.(2003). *Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2003;33(6):1295-315.

Means, J., R., Krantz, S., B. (2013).*Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease*. Blood Journal, American Society of Hematolog. Acedido dia 19 de Agosto em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/sci-hub.org/viewdoc/download?doi=10.1.1.319.2383&rep=rep1&type=pdf>

Messick, J., B., Harvey, J., W. (2012). *Hemotropic Mycoplasmosis (hemobartonellosis)* In C.E. Greene (2012) *Infectious diseases of the dog and cat*. (4Ed.). United States of America: Elsevier pág 310- 319

Mills, J., (2000) *Anaemia*. In: Day, M., Mackin, A., Littlewood, J. (2000) *BSAVA Manual of canine and feline Haematology and Transfusion Medicine* (1Ed), British Small Animal Veterinary Association, pág 29- 41

Montaño, P., Y. (2014). *Ocorrência de coinfeções em gatos domésticos anêmicos e não anêmicos*. Acedido dia 11 de Agosto de 2015 em <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/36263/R%20-%20D%20-%20PATRICIA%20YUKIKO%20MONTANO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Moraes, L., F., Takahina, R., k. (2013).*Avaliação dos distúrbios hemostáticos e dos diferentes marcadores de prognóstico clínico- laboratorial em cães com anemia hemolítica imuno-mediada*. ISSN impress 0102-5716 vet e zootec. 2013 mar.: 20(1): 10-19

Moreira, I., C., M. (2010) *Anemia em adolescentes, prevalência e factores associados: o papel do Helicobacter pylori*. Acedido dia 8 de Agosto em <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/55395/2/Dissertao%20Tese.pdf>

Morrison, W., B. (2012). *Inflammation and cancer: a comparative view*. J Vet Intern Med. 2012;26(1):18–31.

Myers S, Wiks K, Giger U. *Macrocytic anemia caused by naturally occurring folate-deficiency in the cat* (abstract). Vet Clin Pathol. 1996;25:30.

Naigamwalla, D., Z., Webb, J., A., Giger, U. (2012). *Iron Deficiency anemia. The Canadian veterinary journal, 2012, Mar; 53(3): 250-256*. Acedido dia 24 de Junho de 2015 em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280776/>

Nemeth, E., Valore, E., V., Territo, M., Schiller, G., Lichtenstein, A., Ganz, T., (2003) *Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein*. Blood. 2003;101(7):2461–2463 Acedido a 15 de Junho de 2015 em: <http://www.intrinsiclifesciences.com/wp-content/uploads/2013/08/Hepcidin-a-putative-mediator-of-anemia-of-inflammation-is-a-type-II-acute-phase-protein.pdf>

Nemeth, E, Tuttle M., S, Powelson, J, Vaughn, M, B., Donavan, a., Ward, D., M., Ganz, T., Kaplan, J. (2004) *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. Science. 2004;306(5704):2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742

Nemeth, E., Ganz T. (2009). *The role of hepcidin in iron metabolism*. Acta Haematol 2009; 122: 78–86. DOI: 10.1159/000243791

Noris M, Remuzzi G. *Hemolytic uremic syndrome*. J Am Soc Nephrol 16: 1035-1050, 2005. DOI: 10.1681/ASN.2004100861

Norris, J., M., Bosward, K., L., White J., D., White, J., D., Baral, R., M., Catt, M., J., Malik, R., (2005). *Clinicopathological findings in cats with infectious feline peritonitis in Sydney*,

Australia: 42 cases (1990-2002). Aust Vet J 2005;83(11):666-673

Olver, C., S.(2010) *Erythropoiesis In: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). Schalm's Veterinary Hematology (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley& Sons inc. Pág 36- 42*

Olver, C.,S., Gordon, A., A., Smith, J., E., Kaneko, J., J. (2010) The Erythrocyte Structure and function in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley& Sons inc. Pág 123- 130*

Ottenjann, M., Weingart, C., Arndt, G., Kohn, B. (2006). *Characterization of the Anemia of Inflammatory Disease in Cats With Abscesses, Pyothorax, or Fat Necrosis.* J Vet Intern Med 2006: 20:1143-1150

Paes, G., Paepe, D., Veldeman, J., Campos, M. Daminet, S. (2010) Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) in cats- part 1: a review. Acedido a 29 de junho de 2015 em: <http://vdt.ugent.be/sites/default/files/art79601.pdf>

Perlman, S, Dandekar, A., A. (2005) *Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS.* Nature Reviews Immunol 2005;5(12):917–27. DOI:10.1038/nri1732

Pedersen, N.,C. (2009) A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. J Feline Med Surg 2009;11(4):225–58 DOI: 10.1016/j.jfms.2008.09.008

Pinheiro, P. (2014). *7 Sintomas de anemia.* MD. Saúde. Acedido dia 8 de Setembro em: <http://www.mdsaude.com/2012/05/sintomas-da-anemia.html>

Plotnick, A. (2007). *Feline Chronic Renal Failure: Long-Term Medical Management.* Compend Contin Educ Vet, 29 (6), 342-4, 346-350.

Prittie, J., E. (2010). *Controversies related to red blood cell transfusion in critically ill patients.* Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 20(2), 167-176. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2010.00521.x

Polzin, D. J., Osborne, C. A., Ross, S. (2005). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6ªEd., Vol. 2, Philadelphia: Saunders. pág 1756-1785

Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, Phillips, J., D., Sabo, K., M., Sabath, D., E., Berg, C., L., Sassa, s., Madeira, B., L., Abkowitz, J., L. (2004) Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell*. 2004;118:757-766. Acedido a 27 de junho de 2015 em: http://courses.washington.edu/conj514/readings/abkowitz_reading1.pdf

Randolph, J.,F, Scarlett, J.,M, Stokol, T., MacLeod J.,N. (2004). Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J Vet Intern Med*2004; 18: 81–91.

Ruilope, L., M., Van Veldhuisen, D.,J., Ritz, E., Luscher, T.,F.(2001)*Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile*. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782–7

Sacher, R., A., McPherson, R., A. (2002). *Widmann's Clinical Interpretation of Laboratory Tests* (11 Ed).Washington: Manole; 2002.

Santos, N., Veiga, P., Andrade, R. (2010) *Importância da anamneses e do exame físico para o cuidado do enfermeiro*. *Revista brasileira de enfermagem*. Acedido eia 18 de Agosto em: <http://www.redalyc.org/pdf/2670/267019461021.pdf>

Satoh, M., Mercado, M., Chan, E., K., L.(2009). *Clinical interpretation of antinuclear antibody test in systemic rheumatic diseases*. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(3): 219-228 2009 Mar 10 DOI: 10.1007/s10165-009-0155-3. Acedido dia 22 de Agosto em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876095/>

Segel, G.,B., Lichtman, M.,A. (2006). Aplastic anemia. In: *Williams Hematology*. Lichtman, M.,A., Beutler, E., Kipps, T.,J., Seligsohm, U., Kaushansky, K., Prchal, J.,T., eds, (7Ed). New York: McGraw-Hill Medical. pág. 419–436

Scherck, M., A., Ford, R., B., Gaskell, R., B., Hartmann, K., Hurley, K., F., Lappin, M., R., Levy, J., K., Little, S., E., Nordone, S., K., Sparkes, A., H. (2013). *Disease information fact sheet: feline immunodeficiency vírus*. *Jornal of eline medicine and surgery* (2013). Acedido dia 27 de junho de 2015 em: http://jfm.sagepub.com/content/suppl/2013/08/14/15.9.785.DC1/6_Fact_sheet_6.pdf

Schnelle, A., N., Barger, A., M., (2012). *Neutropenia in dogs and cats: Causes and consequences*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 42:111-122.

Schmidt, S. (2015). Top 5 leukogram patterns. *clinicianbrief.com*. acedido a 9 de Setembro em <http://www.cliniciansbrief.com/article/top-5-leukogram-patterns>

Sellon, R. K., Hartmann, K. (2012). Feline immunodeficiency virus infection. In C.E. Greene (2012) *Infectious diseases of the dog and cat*. (4Ed.). United States of America: Elsevier. pág.136 - 149.

Semenza, G.,L. (2009) *Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1*. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:97–106. DOI: 10.1152/physiol.00045.2008

Shimoda, T., Shiranaga, N., Mashita, T., Hasegawa, A. (2000) *A hematological study on thirteen cats with myelodysplastic syndrome*. *Journal of Veterinary Medical Science*, DOI: 10.1292/jvms.62.59 - 64.

Silvestre-Ferreira, A., C., Pastor, J. (2010). *Feline Neonatal Isoerythrolysis and the importance of feline blood types*. *Vet Med Int*: 2010; 2010: 753726 DOI: 10.4061/2010/753726.

Simon, H., Zieve, D. (2013) *Anemia In- Depth Report*, The new york Times. Acedido em 8 de Agosto de 2015 em <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/anemia/print.html>

Simpson, K.,W., Fyfe, J., Cornetta, A, Sachs, A. Strauss-Ayali, D., Lamb, S., V., Reimers, T. (2001). *Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease*. *J Vet Intern Med*. 2001;15(1):26–32. DOI/10.1111/j.1939-

1676.2001.tb02293.

Sirois, M., (2015). *Laboratory Procedures for Veterinary Technicians*. (6Ed), Elseviers Mosby in. Pág 45-83; 141

Snider, T.,A., Confer, A.,W., Payton., M., E. (2010). *Pulmonary histopathology of Cytosporidium felis infections in the cat*. Vet Pathol 2010; 47: 698–702.

Steinrigl, A., Ertl, R., Langbein, I., & Klein, D. (2010). *Phylogenetic analysis suggests independent introduction of feline immunodeficiency virus clades A and B to Central Europe and identifies diverse variants of clade B*. Veterinary Immunology and Immunopathology, DOI 10.1016 / j.vetimm.2009.10.013. 134, 82 -89

Stockholm, S.,L., Scott, M.,A.(2002). *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. (2Ed). Ames, Iowa: Blackwell Publishing; 2002. pág. 105–150.

Stokol, T., (2010) *Immune-mediated anemia in cats* in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). Schalm's Veterinary Hematology (6ªEd) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág 226-232

Sykes, J., E., (2010). *Feline hemotropic mycoplasmas*. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010Nov; 40(6): 1157-70. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.07.003.

Sykes, J. E. & Hartmann, K. (2013). Feline leukemia virus infection. In J. E. Sykes (ed.) *Canine and Feline Infectious Diseases*. (1ªEd) Missouri: Elsevier. pág. 224 – 238

Stützer B., Muller F., Majzoub M., Lutz H., Greene C.E., Hermanns W., Hartmann K. (2010). *Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats*. J Vet Intern Med. 2010;24:192–197. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x

Taniwaki, S., A. (2012). *Desenvolvimento e validação de testes sorológicos para o diagnóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) utilizando antígenos recombinantes*.

Acedido dia 6 de Outubro de 2015 em:

http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/101271/taniwaki_sa_dr_botfmvz.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Tanner, H., Moschovitis, G., Kuster, G.,M., Hullin, R., Pfiiffner, D., Hess, O.,M., Mohacsi, P. (2002) *The prevalence of anemia in chronic heart failure*. Int J Cardiol 2002;86:115–21.

Tasker, S. (2006) *The Diferencial Diagnosis of Feline Anaemia*.2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA.Acedido dia 27 de Junho de 2015, em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Tasker1.pdf?LA=1>

Tasker, S., Lappin, M.,R. (2002). *Haemobartonella felis: Recent developments in diagnosis and treatment*. Journal of Feline Medicine and Surgery, 4, 3-11.

Tasker, S., Lappin, M.,R. (2006). *Update on hemoplasmosis*. In August, J.R. (Ed.), Consultations in feline internal medicine. China: Elsevier Saunders Vol. 5, pág. 605-609

Tasker, S., Murray, J.,K., Knowles, T., g., Day, M., J. (2010). *Coombs' haemoplasma and retrovirus testing in feline anaemia*.Journal of Small Animal Praticce (2010). 51, 192-199 DOI: 10.1111/j.1748-5827.2009.00869.x

Tasker, S. (2010) *Haemotropic mycoplasmas: what's their real significance in cats?* J Feline Med Surg 2010;12:369-381. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.03.0011

Tasker, S., (2012).*Diagnsotic approach to anaemia in cats*. Companion animal praticce, in Practice, vol. 34/ 370-381 DOI: 10.1136/inp.e44889

Tefferi, A. (2003) *Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis*. Mayo Clin Proc2003 Oct;78(10):1274-80.

Tefferi, A, Vardiman, J.,W. (2009).*Myelodysplastic syndromes*. New England Journal Medicine. 2009;361(19):1872–1885

Thrall, M., A. (2012). Thrall, M., A., Weiser, G., Allison R., W., Campbell, T., W., (2012). *Veterinary Hematology and Chemistry* (2ª Ed), Wiley- Blackwell, John Wiley & sons, inc. Pág 61-113

Tocci, L., J. (2010). *Transfusion medicine in small animal practice*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(3), 485-494. DOI:10.1016/j.cvsm.2010.02.005

Tritschler, C., Mizukami, K., Raj, K., Giger, U. (2015). *Increased erythrocytic osmotic fragility in anemic domestic shorthair and purebred cats*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. DOI:10.1177/1098612X15587574.jgms.com

Tvedten, H. (2010) in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág 152-161; 1067-1073.

Vail, D., M. (2007) Feline Lymphoma and Lymphoid leukemias. In Withrow, S., J., Macewen, E., G. *Small animal Clinical Oncology*. (4ª Ed). Editora W. B. Saunders company, 2007, capítulo 31. Pág 733-752.

Valenciano, A., C. Decker, L., S., Cowell, R., L., in , D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág 321- 335.

Villiers, E., Blackwood, L. (2005). *BSAVA Manual of Canine and Feline clinical Pathology* (2ª Ed) British Small Animal Veterinary Association. Pág 33-56

Vogt, A., H., Rodan, I., Brown M., Brown, S., Buffington, C., A., T., Forman, M., J., L., Neilson, J., Sparkes, A. (2010) *AAFP-AAHA Feline Life Stage Guidelines*. *Journal of feline Medicine and surgery* 2010 12:43 DOI: 10.101016/J.JFMS.2009.12.006

Wardrop, K., J. (2005) *The Coombs' test in veterinary medicine: past, present, future*. *Veterinary Clinical Pathology* 34, 325-334 acedido dia 22 de Agosto em: <http://onlinelibrary.wiley.com/sci-hub.org/doi/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00057.x/full>

Webb, J., L., Latimer, K., S. (2011). *Leukocytes* in Duncan and Prasse's veterinary laboratory

medicine: clinical pathology(5ªEd.)Wiley- Blackwell, John Wiley and Sons, Inc. Pág 45- 144.

Weiser, G., (2012). In: Thrall, M., A., Weiser, G., Allison R., W., Campbell, T., W., (2012). *Veterinary Hematology and Chemistry* (2ªEd), Wiley- Blackwell, John Wiley & sons, inc. Pág 3-39; 127; 139.

Weiskopf, R., B., Viele, M., K., Feiner, J., Kelley, S., Lieberman, J., Noorani, M., Leung, J., M., Fisher, D., M., Murray, W., R., Toy, P. Moore, M., A. (1998). *Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia*. JAMA 1998;279:217-221.

Weiss, G. (2000). *Advances in the diagnosis and management for the anemia of chronic disease*. Hematology 2000. 2000; 42-45.

Weiss, D., J. (2006) *Aplastic anemia in cats – clinicopathological features and associated disease conditions 1996- 2004*. Journal of feline medicine and surgery (2006) 8, 203- 206 DOI: 10.1016/j.jfms.2005.11.002

Weiss D.,J. (2008). *Bone marrow pathology in dogs and cats with non-regenerative immunemediated haemolytic anaemia and pure red cell aplasia*. J Comp Pathol. 2008;138: 46-53.

Weiss D., J. (2010) in: Weiss, D., J., Wardrop K., J. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology* (6ª Ed) Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons inc. Pág.167- 171; 251 –260.

White, C., Reine, N.,(2009a). *Feline nonregenerative anemia: Diagnosis and treatment*. Compendium Continuing Education for Veterinarians. Acedido dia 2 de Junho de 2015 em:https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/mmah/4a/c53d3e3b534c7ea987cf0544629584/filePV0609_white_p2.pdf

White C, Reine, N. (2009 b). *Feline nonregenerative anemia: Pathophysiology and etiologies*. Compendium Continuing Education for Veterinarians. Acedido em 21 de Junho de 2015 em: <http://www.compendiumVet.com/2009/June>.

Whitehead, V.,M. (2006). *Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children*. British Journal of Haematology. 2006;134(2): 125–136. DOI: 10.1111/j.13655-2141.2006.06133.x

Willi, B, Boretti, F.,S., Baumgartner ,C., Tasker, S., Wenger, B., Cattori, V., Meli, M., Reusch, C., E., Lutz, H., Hofmann-Lehman, R.(2006). *Prevalence, risk factor analysis, and follow-up of infections caused by three feline hemoplasma species in cats in Switzerland*. J Clin Microbiol 2006 Mar; 44 (3): 961-969.DOI: 10,1128 / JCM.44.3.961-969.2006

Willi, B., Boretti, F.S., Tasker, S., Meli, M.L., Wengi, N., Reusch, C.E., Lutz, H. Lehmann, R.H. (2007). *From Haemobartonella to hemoplasma: Molecular methods provide new insights*. Veterinary Microbiology, 125, 197–209. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.06.027

Wilson, H., Jasani, S., Wagner, T., Benigni, L., Milne, J., Stokes, A., Luis-Fuertes, V. (2010). *Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats*. Journal of Feline Medicine And surgery (2010)12, 904-909 DOI: 10.1016/j.jfms.2010.06.010

Wondratschek, C., Weingart, C., Kohn, B. (2010). *Primary immune-mediated thrombocytopenia in cats*. Journal of the American Animal Hospital Association 2010; 46: 12-19.

Woods, J.,E., Brewer, M.,M., Hawley, J.,R, Lappin, M., R., (2005) *Evaluation of experimental transmission of Candidatus Mycoplasma haemominutum and Mycoplasma haemofelis by Ctenocephalides felis to cats*. Am J Vet Res 2005;66:1008-1012.

Yohannes, A., M., Ershler, W., B., (2011) *Anemia in COPD: A Systematic Review of the prevalence, quality of Life and Mortality*. Respiratory Care, May 2011 Vol 56, No, 5. Acedido dia 8 de Agosto em <http://rc.rcjournal.com.sci-hub.org/content/56/5/644.short>

Young B, Zaritsky J. (2009) *Hepcidin for clinicians*. Clin J Am Soc Nephrol 4: 1384 –1387, 2009. DOI: 10.2215/CJN.02190309

Zini, E, Hauser, B, Meli, M.,L., Noel, T., M. (2007) *Immune-mediated erythroid and*

megakaryocytic aplasia in a cat. J Am Vet Med Assoc 2007;230:1024–10