



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASOS**

Isabella Rocha Tucholski

Orientador (a): Prof^ª. MSc Christine Souza Martins

BRASÍLIA – DF

DEZEMBRO/2018



ISABELLA ROCHA TUCHOLSKI

ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASOS

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientador (a): Prof^a. MSc Christine Souza Martins

BRASÍLIA – DF
DEZEMBRO/2018

Tucholski, Isabella Rocha

Anemia na doença renal crônica: revisão de literatura e relato de casos; orientação de Christine Souza Martins. – Brasília, 2018.

98 p.: il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2018.

Cessão de direitos

Nome do autor: Isabella Rocha Tucholski

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Anemia na doença renal crônica: revisão de literatura e relato de casos.

Ano: 2018

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Folha de Aprovação

Nome do autor: TUCHOLSKI, Isabella Rocha

Título: Anemia na doença renal crônica: revisão de literatura e relato de casos.

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

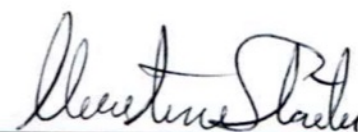
Aprovado em: 07/12/2018

Banca Examinadora

Professora MSc Christine Souza Martins

Instituição: Universidade de Brasília

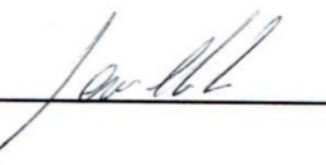
Julgamento: Aprovada

Assinatura: 

Professor Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

Instituição: Universidade de Brasília

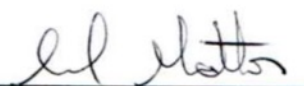
Julgamento: Aprovado

Assinatura: 

MV MSc Andrea Helena Anicet Fischer Mattos

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: Aprovada

Assinatura: 

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE QUADROS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 UFPR – Universidade Federal do Paraná.....	18
2.1 Atendimento e estrutura física	18
2.2 Atividades desenvolvidas.....	22
2.3 Casuística	25
2.4 Discussão	33
3 UnB – Universidade de Brasília.....	35
3.1 Atendimento e estrutura física	35
3.2 Atividades desenvolvidas.....	38
3.3 Casuística	39
3.4 Discussão	46
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47

PARTE II – ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

1 INTRODUÇÃO	49
2 REVISÃO DE LITERATURA	50
2.1 Anemia.....	50
2.1.1 Eritropoiese	52
2.1.2 Classificação das anemias.....	54
2.2 Anemia na doença renal crônica	57
2.2.1 Diminuição da eritropoiese.....	59
2.2.2 Redução da sobrevivência dos eritrócitos	64
2.2.3 Aumento das perdas sanguíneas.....	65

2.2.4 Diagnóstico.....	67
2.2.5 Tratamento	70
3 RELATO DE CASOS.....	79
3.1 Discussão	90
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

LISTA DE FIGURAS

Parte I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO

FIGURA 1 – (A e B) Vista externa do HV-UFPR.....	19
FIGURA 2 – HV-UFPR. (A) Recepção; (B) Local de espera para atendimento....	20
FIGURA 3 – HV-UFPR. (A) Ambulatório de triagem; (B) Ambulatório para atendimento de cães e gatos	20
FIGURA 4 – (A e B) Internamento geral de cães do HV-UFPR	20
FIGURA 5 – HV-UFPR. (A) Internamento para cães com doenças infectocontagiosas; (B) Internamento de felinos	21
FIGURA 6 – HV-UFPR. (A) Farmácia; (B) Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ...	21
FIGURA 7 – HV-UFPR. (A) Sala de coleta de exames complementares; (B) Sala de preparo para exames de imagem.....	21
FIGURA 8 – HV-UFPR. (A) Sala de ultrassonografia; (B) Sala de ultrassonografia e ecocardiograma.....	22
FIGURA 9 – (A e B) Modelo de membro torácico felino e canino, respectivamente, para punção venosa e cateterização do HV-UFPR; (C) Modelo de simulação da ocorrência de leptospirose do projeto Mini-hospital Veterinário da UFPR	24
FIGURA 10 – Proporção entre cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.....	25
FIGURA 11 – Proporção entre machos e fêmeas caninos (esquerda) e felinos (direita) acompanhados durante o estágio no HV-UFPR	26
FIGURA 12 – Comparativo entre os sexos de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.....	26
FIGURA 13 – Comparativo entre a proporção de idade, por faixa etária, de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR	27
FIGURA 14 – Proporção das raças dos cães acompanhados durante o estágio no HV-UFPR. SRD = sem raça definida.....	28
FIGURA 15 – Raça dos gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR, ilustrando unanimidade da população como sem raça definida (SRD)	28
FIGURA 16 – Proporção comparada entre cães e gatos dos casos clínicos acompanhados, separados por sistemas acometidos durante o estágio no HV-UFPR.....	32
FIGURA 17 – (A e B) Vista da área externa do HVet-UnB	36
FIGURA 18 – HVet-UnB. (A) Recepção; (B) Corredor de acesso aos consultórios	36
FIGURA 19 – HVet-UnB. (A) Consultório para atendimento de cães; (B) Consultório para atendimento de gatos.....	37
FIGURA 20 – HVet-UnB. (A) Sala de ultrassonografia e ecocardiografia; (B) Sala do banco de sangue canino	37
FIGURA 21 – HVet-UnB. (A) Farmácia; (B) Sala para atendimento de cães com suspeita de doença infectocontagiosa	37
FIGURA 22 – Proporção entre cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB	40

FIGURA 23 – Proporção entre machos e fêmeas caninos (esquerda) e felinos (direita) acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.....	40
FIGURA 24 – Comparativo entre os sexos de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.....	41
FIGURA 25 – Comparativo entre a proporção de idade, por faixa etária, de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.	41
FIGURA 26 – Proporção das raças dos cães acompanhados durante o estágio no HVet-UnB. SRD = sem raça definida	42
FIGURA 27 – Raça dos gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB ..	42
FIGURA 28 – Proporção comparada entre cães e gatos dos casos clínicos acompanhados, separados por sistemas acometidos durante o estágio no HVet-UnB	45

Parte II – ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

FIGURA 29 – A anemia desencadeia uma série de processos a fim de compensar a baixa entrega de oxigênio e a hipóxia tecidual. Adaptado de <i>Fishbane</i> (2008)	51
FIGURA 30 – O ferro ingerido é absorvido pelos enterócitos no lúmen duodenal por meio do transportador de metal divalente (DMT-1). Na ausência da hepcidina, o ferro sai do enterócito via ferroportina (célula A). A apotransferrina ligada ao ferro chama-se transferrina, sendo este o principal meio de transporte do ferro na corrente sanguínea. A hepcidina se liga à ferroportina, causando sua rápida internalização e degradação (célula B). Sem a ferroportina, a saída do ferro de dentro da célula é impedida (célula C). Adaptado de Chalhoub <i>et al.</i> (2011)	60
FIGURA 31 – Fluxograma de decisão para o uso de AEE. Adaptado de Chalhoub <i>et al.</i> (2011) e Quimby (2016).....	75
FIGURA 32 – Valores do hemograma do paciente. TS = transfusão sanguínea..	80
FIGURA 33 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; DN = decanoato de nandrolona.....	81
FIGURA 34 – Valores do hemograma do paciente. E- = tratamento com rHuEPO prescrito mas não realizado	82
FIGURA 35 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea.....	83
FIGURA 36 – Valores do hemograma do paciente. E- = tratamento com rHuEPO prescrito mas não realizado; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados.....	84
FIGURA 37 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano	85
FIGURA 38 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea.; F = ferro-dextrano	86
FIGURA 39 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados.....	87

FIGURA 40 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados	88
FIGURA 41 – Valores do hemograma do paciente	89
FIGURA 42 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano; B = vitamina B12.....	90

LISTA DE QUADROS

Parte I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO

QUADRO 1 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos cães acompanhados durante o estágio no HV-UFPR	29
QUADRO 2 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos felinos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR	31
QUADRO 3 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos cães acompanhados durante o estágio no HVet-UnB	43
QUADRO 4 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos felinos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB	44

Parte II – ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

QUADRO 5 – Achados hematológicos em pacientes com deficiência de ferro e anemia da inflamação. Adaptado de White & Reine (2009a)	70
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

[Hb]	Concentração de Hemoglobina
Ac-SDKP	N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina
AEE	Agentes Estimuladores da Eritropoiese
AHIM	Anemia Hemolítica Imunomediada
APCV	Aplasia Pura de Células Vermelhas
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CTLF	Capacidade Total de Ligação do Ferro
DMT-1	Transportador de Metal Divalente
DRC	Doença Renal Crônica
DTUIF	Doença do Trato Urinário Inferior dos Felinos
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ESA	<i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i>
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
Hg	Hemograma
HIF-1 α	Fator Indutor de Hipóxia 1
HSR	Hiperparatireoidismo Secundário Renal
HVet-UnB	Hospital Veterinário da Universidade de Brasília
HV-UFPR	Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IFN- γ	Interferon-gama
IRA	Injúria Renal Aguda
IRIS	<i>Internacional Renal Interest Society</i>
LPS	Lipopolissacarídeo
PKD	Doença do Rim Policístico
PTH	Hormônio Paratireoidiano
rcEPO	Eritropoietina Recombinante Canina
rHuEPO	Eritropoietina recombinante humana
SMF	Sistema Mononuclear Fagocitário
SRD	Sem Raça Definida
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UFC-E	Unidade Formadora de Colônia Eritroide
UFE-E	Unidade Formadora de Explosão Eritroide
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UnB	Universidade de Brasília
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCM	Volume Corpuscular Médio
VG	Volume Globular

RESUMO

TUCHOLSKI, I. R. Anemia na doença renal crônica: revisão de literatura e relato de casos. *Anemia in chronic kidney disease: literature review and cases report*. 2018. Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

A doença renal crônica é uma das afecções mais frequentes a acometer pacientes caninos e felinos idosos e geriatrias, principalmente, e a anemia é um achado corriqueiro. A anemia da doença renal caracteriza-se por arregenerativa, normocítica, normocrômica e está diretamente relacionada a qualidade de vida, mas é incerto associá-la a um prognóstico desfavorável nos pacientes afetados. Cães e gatos com doença renal podem desenvolver quadro anêmico por diversas razões, sendo a deficiência da produção de eritropoietina pelos rins a mais comumente associada. Outrossim, a presença de toxinas urêmicas circulantes afetam significativamente a sobrevivência das hemácias, além de estarem envolvidas no desenvolvimento de microsangramentos no trato gastrointestinal. O desenvolvimento de anemia leva a hipóxia tecidual, o que provoca uma série de mecanismos compensatórios no organismo, incluindo alterações cardiovasculares. Tratar essa afecção com agentes estimuladores de eritropoiese (AEE), como a eritropoietina recombinante humana (rHuEPO), tem se tornado frequente, mas sua utilização não está isenta de efeitos colaterais e devem ser administrados corretamente. Entretanto, a correção do quadro anêmico nos pacientes doentes renais tem se mostrado de grande valia na melhora da sintomatologia clínica associada. Este trabalho ainda visa relatar brevemente 11 casos de anemia secundária à doença renal crônica em cães e gatos atendidos no Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília.

Palavras-chave: Eritropoietina recombinante, hepcidina, toxinas urêmicas, hiperparatireoidismo secundário renal.

ABSTRACT

TUCHOLSKI, I. R. *Anemia in chronic kidney disease: literature review and cases report*. 2018. Trabalho de conclusão de curso de Medicina Veterinária – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Chronic kidney disease is one of the most common diseases to affect elderly and geriatrics canines and felines patients, especially, and anemia is a common finding. Anemia of kidney disease is characterized by arregenerative, normocytic, normochromic and is directly related to quality of life, but it is uncertain to associate it with an unfavorable prognosis in affected patients. Dogs and cats with kidney disease may develop anemic picture for a variety of reasons, which the deficiency of erythropoietin production by the kidney is the most commonly associated. Furthermore, the presence of circulating uremic toxins significantly affects the survival rate of red blood cells, in addition to being involved in the development of microbleeds in the gastrointestinal tract. The development of anemia leads to tissue hypoxia, which causes a number of compensatory mechanisms in the organism, including cardiovascular changes. Treating this condition with erythropoiesis stimulating agents (ESA), such as recombinant human erythropoietin (rHuEPO), has become common, but its use is not free of side effects and must be administered properly. However, corrections of anemia in renal disease patients have been shown to be of great value in improving the associated clinical symptomatology. This work aims to report briefly 11 cases of anemia secondary to chronic kidney disease in dogs and cats taken care of at the Veterinary Hospital of Small Animals of the University of Brasília.

Key words: Recombinant erythropoietin, hepcidin, uremic toxins, renal secondary hyperparathyroidism.

Dedico este trabalho à Deus aos meus pais e aos meus animais de companhia, principalmente ao Snoopy, o principal responsável pela escolha deste curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, porque sem Ele eu não estaria aqui.

Agradeço profundamente aos meus pais por tudo, aqui por me proporcionarem o início da minha graduação em Medicina Veterinária na UPIS e por me apoiarem em todas as minhas escolhas, em especial aquela de transferir para a UnB.

Agradeço a todos os meus amigos que sempre me ajudaram em qualquer situação, principalmente a passar por cada fase da graduação, aos trancos e barrancos, sem eles eu não chegaria até aqui. Em especial, agradeço aqueles que vieram comigo da UPIS para a UnB, Paola, Thaís e Vinícius, a parceria deles foi essencial durante esta etapa, e ao Bruno, por estar ao meu lado desde o início dessa nova etapa.

Agradeço aos professores e médicos veterinários, de ambas as faculdades, por todos o conhecimento transmitido, inspiração e incentivos.

Agradeço a minha orientadora Christine pela disponibilidade, paciência e orientação durante essa fase, mais ainda por ter me ensinado o quanto os gatos são animais incríveis e ter despertado meu crescente interesse pela medicina felina.

Aos meus animais de companhia, a presença deles fez com que tudo fosse mais fácil.

A todos, o meu eterno obrigada.

Parte I

Relatório de estágio curricular

1. INTRODUÇÃO

A disciplina Estágio Supervisionado Obrigatório presente no último semestre do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Brasília – UnB foi realizada na área de Clínica Médica de Animais de Companhia e dividida em duas etapas. A primeira ocorreu no período de 01/08/2017 à 12/09/2017, totalizando 240 horas, e realizou-se no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná – Setor de Ciências Agrárias (HV-UFPR), sob supervisão do professor Fabiano Montiani Ferreira. Posteriormente, a segunda etapa foi realizada no Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília (HVet-UnB), sob supervisão da professora Christine Souza Martins, durante o período de 17/09/2017 à 26/10/2017, totalizando 240 horas de estágio.

O estágio proporciona ao discente uma melhor vivência da rotina de um médico veterinário, permitindo o ganho de grandes experiências e a oportunidade de colocar em prática todo o aprendizado obtido durante os anos de graduação, além de caracterizar a importância da profissão e a responsabilidade que esta exige.

A convivência diária na rotina hospitalar, acompanhada dos residentes e dos professores, permite praticar o raciocínio clínico perante o quadro do paciente sem medo de errar, pelo contrário, aprendendo com os erros da forma mais proveitosa possível. Ademais, permite ainda trabalhar a abordagem aos tutores, aprendendo a lidar com cada situação de forma individual e encontrando a conduta clínica mais adequada para cada paciente.

2. HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (HV-UFPR)

2.1 Atendimento e estrutura física

O Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR) está localizado no Setor de Ciências Agrárias localizado no bairro Juvevê, Rua dos Funcionários, número 1.540, na cidade de Curitiba, Paraná, mas possui outra unidade na cidade de Palotina. O hospital conta com um prédio principal, onde estão presentes os setores de pequenos animais, grandes animais e animais silvestres, além dos laboratórios de diagnóstico por imagem (radiologia, ultrassonografia, ecocardiografia e eletrocardiografia), patologia clínica, anatomia patológica, parasitologia e nutrição, e lavanderia; em outros prédios adjacentes localizam-se o laboratório de microbiologia, algumas salas de aula e a sala dos professores do curso de Medicina Veterinária.

No setor de pequenos animais realizam-se atendimentos nas áreas de clínica médica, clínica cirúrgica, dermatologia, oftalmologia, oncologia, odontologia e anestesiologia. No setor de grandes animais e de animais silvestres são oferecidos atendimentos nas áreas de clínica médica e cirúrgica, compartilhando algumas instalações com o setor de pequenos animais.

A estrutura relacionada ao atendimento de cães e gatos conta com uma recepção com sala de espera, sete ambulatórios, sendo um para triagem, um para clínica cirúrgica, um para oncologia, um para oftalmologia, e os outros três são divididos entre o atendimento de clínica médica, anestesiologia, dermatologia e odontologia, quatro salas de internamento (um geral para cães, um geral para gatos, um cirúrgico e um para pacientes com doenças infectocontagiosas), sala de coleta, Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e farmácia, além de um bloco cirúrgico contendo vestiários masculino e feminino, sala de preparo, área de antissepsia pré-cirúrgica, estocagem de material cirúrgico e três centros cirúrgicos (figuras de 1 a 8).

O atendimento de pequenos animais no HV-UFPR ocorre das 7h 30min às 19h 30min, durante todos os dias da semana, exceto fins de semana e feriados, mas possui serviço de plantão 24h, onde estão presentes dois

residentes, estes podem ser de qualquer uma das áreas de pequenos animais ou da saúde do coletivo, e um auxiliar de veterinário.

O serviço de clínica médica conta com seis residentes, três do primeiro ano e três do segundo, que revezam diariamente entre internamento, atendimento de senhas e triagem, nesta última também entram na escala as áreas de clínica cirúrgica, oncologia, odontologia e oftalmologia. O atendimento é feito por ordem de chegada, mas primeiro cada paciente passa pelo serviço de triagem, no qual é realizada uma breve anamnese e exame físico, e em seguida o mesmo é encaminhado para a área mais adequada conforme a queixa principal; em casos de emergência, os primeiros socorros são realizados no mesmo ambulatório, o qual é equipado com carrinho de emergência contendo todo o material necessário para abordagem emergencial, cilindro de oxigênio, monitor multiparamétrico e desfibrilador. Cada residente da clínica médica escalada no atendimento é responsável por três senhas no período da manhã e três no período da tarde.



FIGURA 1 – (A e B) Vista externa do HV-UFPR.

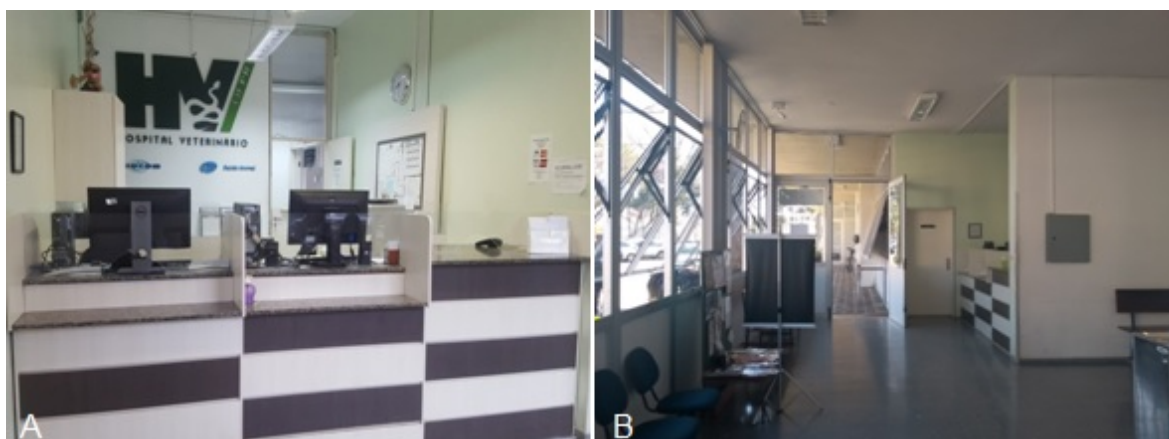


FIGURA 2 – HV-UFPR. (A) Recepção; (B) Local de espera para atendimento.

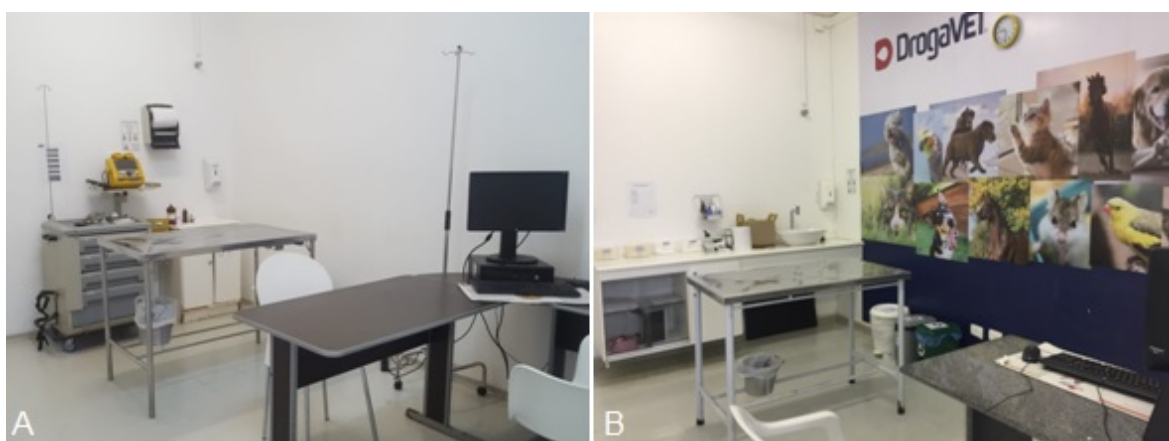


FIGURA 3 – HV-UFPR. (A) Ambulatório de triagem; (B) Ambulatório para atendimento de cães e gatos.

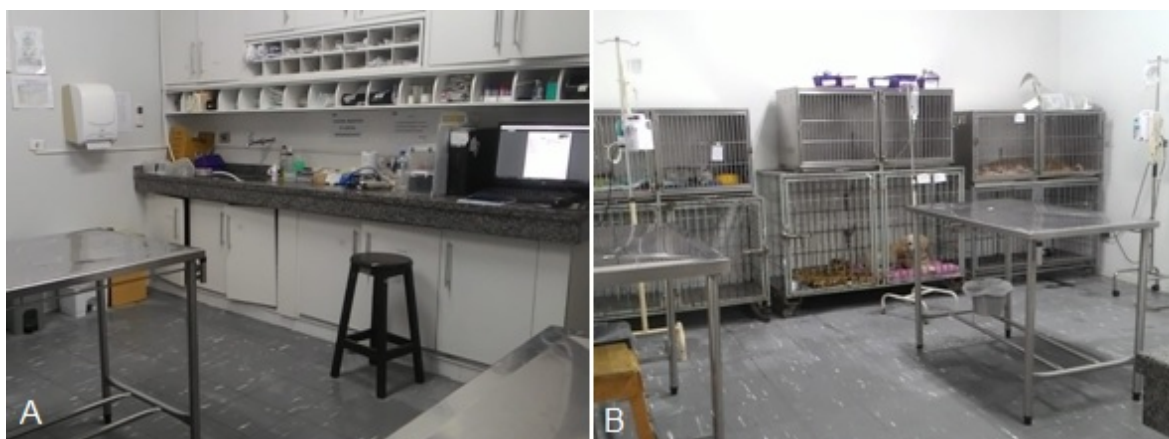


FIGURA 4 – (A e B) Internamento geral de cães do HV-UFPR.



FIGURA 5 – HV-UFPR. (A) Internamento para cães com doenças infectocontagiosas; (B) Internamento de felinos.



FIGURA 6 – HV-UFPR. (A) Farmácia; (B) Unidade de Terapia Intensiva (UTI).



FIGURA 7 – HV-UFPR. (A) Sala de coleta de exames complementares; (B) Sala de preparo para exames de imagem.

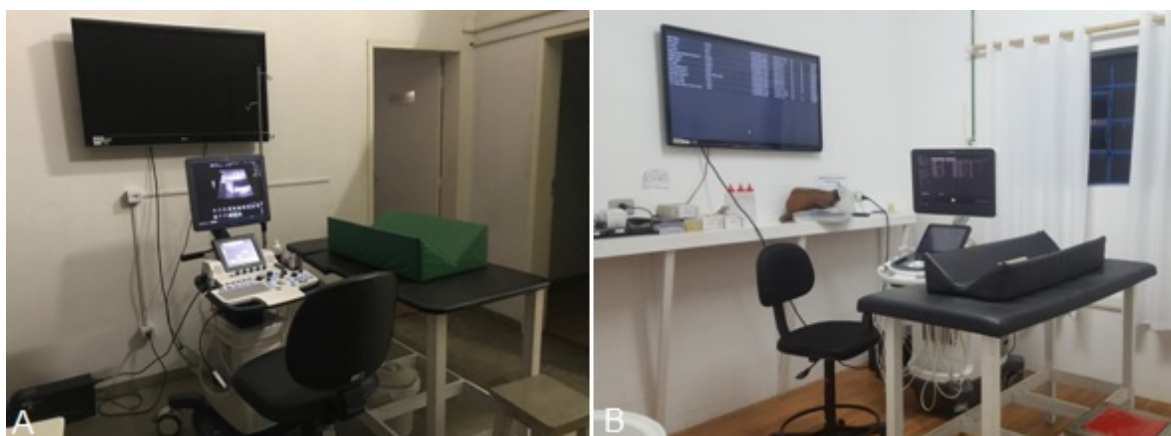


FIGURA 8 – HV-UFPR. (A) Sala de ultrassonografia; (B) Sala de ultrassonografia e ecocardiograma.

2.2 Atividades desenvolvidas

No hospital, os estagiários eram escalados diariamente nos setores de atendimento clínico, dividido em atendimento de senhas e retornos, internamento e triagem/emergência. Ao chegar, todos auxiliavam no que fosse necessário no internamento até o início do atendimento das senhas.

Nos dias em que a estagiária estava no internamento foram acompanhadas e/ou realizadas atividades como: contenção dos pacientes, aferição dos parâmetros vitais (avaliação de mucosas, tempo de preenchimento capilar, estado de hidratação, frequências cardíaca e respiratória, pulso, temperatura retal, glicemia, pressão arterial sistólica e diastólica), cálculo de medicações e taxa de fluidoterapia intravenosa de reposição e manutenção, administração das medicações prescritas (via oral, intravenosa, subcutânea ou intramuscular), cateterismo venoso, punção venosa, abdominocentese, alimentação (oferta de ração seca/pastosa ou administração via sonda nasogástrica/esofágica), nutrição parenteral, mensuração de débito urinário, artrocentese, coleta de líquido e coleta de sangue para hemocultura, além das condutas necessárias em situações de emergência, todas as atividades realizadas eram supervisionadas pelo médico veterinário residente responsável.

Quando escalada no atendimento, a estagiária acompanhava e/ou realizava atividades como: anamnese, exame físico geral (avaliação de mucosas,

tempo de preenchimento capilar, estado de hidratação, auscultação e frequência cardíaca e pulmonar, pulso, palpação abdominal e dos principais linfonodos, temperatura retal, inspeção de olhos, ouvidos, cavidade oral, pele, mamas, testículos e genitálias), aferição de pressão arterial sistêmica e glicemia, obtenção de materiais para exames laboratoriais complementares (punção venosa, punção aspirativa com agulha fina de nódulos cutâneos, raspado de pele, *swab* de secreções oculares ou otológicas, por exemplo) e vacinação, sempre com permissão e supervisão do médico veterinário residente responsável, além de contenção dos pacientes durante exames complementares como ultrassom, eletrocardiograma e ecocardiograma. Todas as quartas-feiras pela manhã eram acompanhadas as reuniões clínicas, com a presença das residentes do atendimento e dos professores responsáveis pelo setor de clínica médica de pequenos animais, onde eram realizadas discussões de casos clínicos e assistidas palestras de apresentação de produtos veterinários e/ou rações. Durante as discussões clínicas, era permitida a colaboração dos estagiários com suspeitas clínicas e tratamentos a serem realizados, além da retirada de possíveis dúvidas relacionadas aos casos acompanhados.

Durante o acompanhamento da triagem, a estagiária acompanhava ou realizava breve anamnese e exame físico geral, conforme descritos anteriormente, e quando necessário, aferição de pressão arterial sistêmica e glicemia; nos casos emergenciais eram tomadas as condutas necessárias para a abordagem primária do paciente, e em seguida, os pacientes eram encaminhados de acordo com a área relacionada à queixa principal.

A estagiária devia estar presente no hospital no período das 08h00 às 17h00, tendo uma hora de almoço devido ao grande fluxo de estagiários, onde era feito revezamento entre 11h30min e 13h30min, dependendo do ritmo das atividades. A mesma era frequentemente questionada sobre cada paciente, desde a suspeita clínica, exames diagnósticos e tratamentos a serem realizados. Todas as atividades que foram realizadas pela estagiária foram permitidas e supervisionadas pelo médico veterinário residente responsável. Cada estagiário devia trajar jaleco branco, ter sempre disponível um termômetro, um estetoscópio, uma caneta e um caderno de anotações.

Além disso, a estagiária também teve a oportunidade de participar de uma aula prática de punção e cateterismo venoso, sob supervisão de mestrandos e da professora responsável pela área de clínica médica de pequenos animais, onde foi possível treinar a realização de punção e cateterismo venoso em modelos de membros de cães e gatos, além de punção venosa em modelo de jugular de cão e coleta de sangue à vácuo, todos feitos com equipo macrogotas acoplado a pelúcias que simulavam perfeitamente as veias dos animais. Ademais, outra oportunidade foi a participação da estagiária no projeto Mini-hospital Veterinário da UFPR, que tem como objetivo transmitir os conhecimentos de guarda responsável, cuidado com os animais e conhecimento de zoonoses ao público infantil, através de visitas às escolas públicas da cidade com a execução de simulações de alguns ambientes internos de um hospital veterinário (isolamento de doenças infecciosas, centro cirúrgico, ambulatório e laboratório), de situações passíveis de ocorrer nas próprias casas, como presenciar morcegos ou ratos próximos dos canis dos animais, abandono de animais, entre outros. O projeto conta com a participação direta das crianças na execução das tarefas e resolução dos problemas, aprendendo como agir e como não agir diante cada situação apresentada (figura 9).

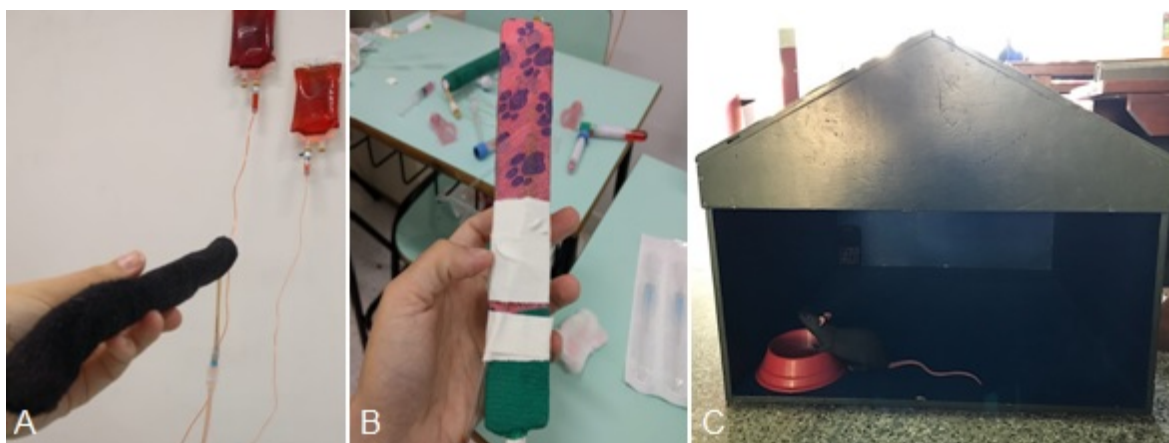


FIGURA 9 – (A e B) Modelo de membro torácico felino e canino, respectivamente, para punção venosa e cateterização do HV-UFPR; (C) Modelo de simulação da ocorrência de leptospirose do projeto Mini-hospital Veterinário da UFPR.

2.3 Casuística

No decorrer do período de 01 agosto a 12 de setembro de 2018, em que a estagiária acompanhou a rotina do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, foram acompanhados 163 pacientes, sendo que destes 127 (78%) eram cães e 36 (22%) eram gatos. Com relação ao sexo dos animais, 58 (46%) cães eram machos e 69 (54%) eram fêmeas. Dentre os felinos, 16 (44%) eram machos e 20 (56%) eram fêmeas (figuras 10, 11 e 12).

As proporções de faixa etária dos cães estão representadas na figura 13. As raças de cães e gatos atendidos estão representadas nas figuras 14 e 15. Os diagnósticos e/ou suspeitas clínicas dos pacientes caninos e felinos estão listados nos quadros 1 e 2. A figura 16 mostra a proporção dos sistemas acometidos nos pacientes caninos e felinos.

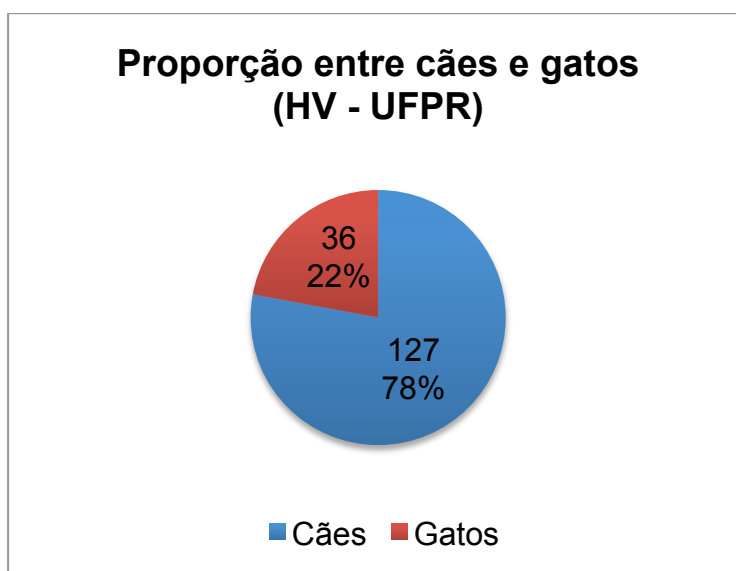


FIGURA 10 – Proporção entre cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

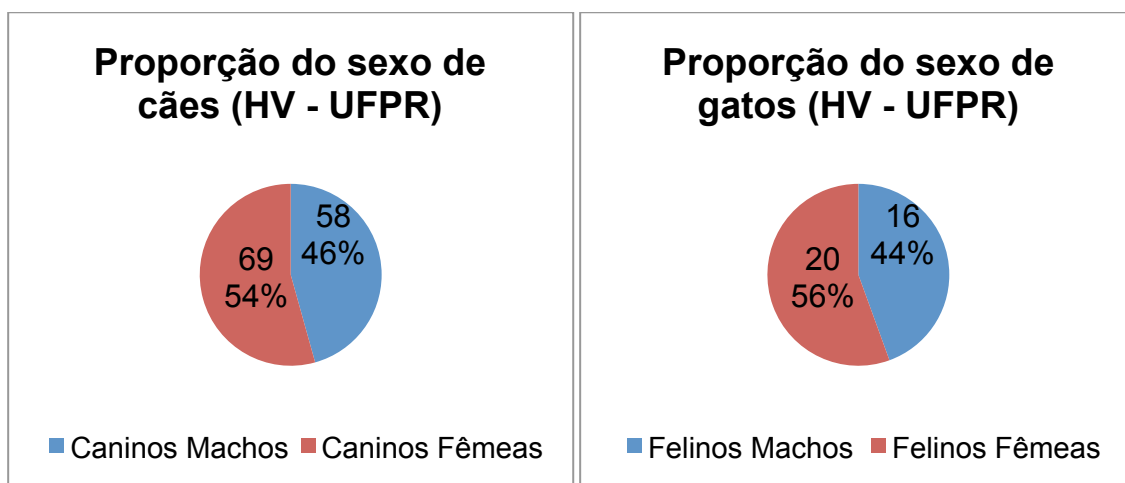


FIGURA 11 – Proporção entre machos e fêmeas caninos (esquerda) e felinos (direita) acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

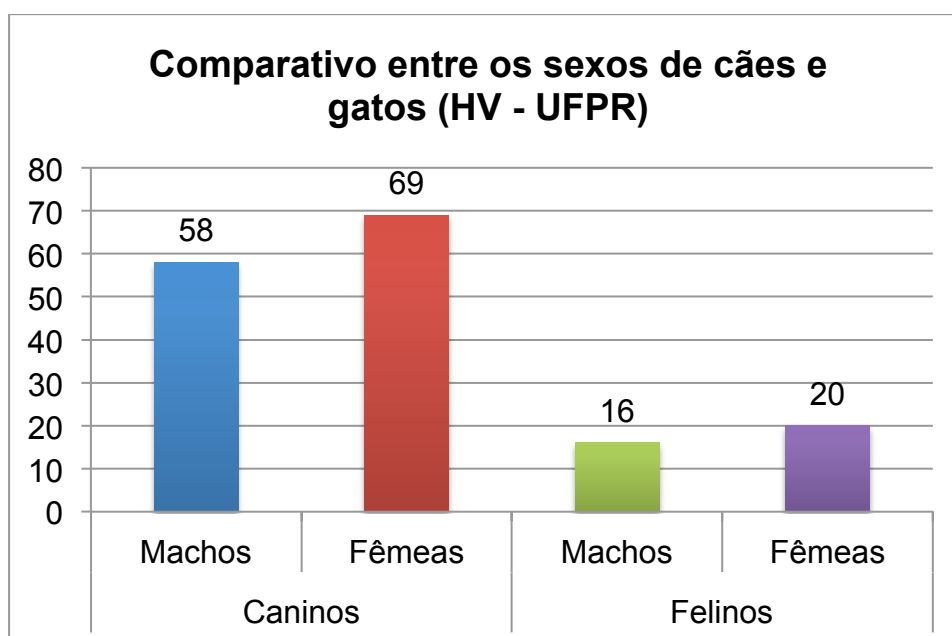


FIGURA 12 – Comparativo entre os sexos de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

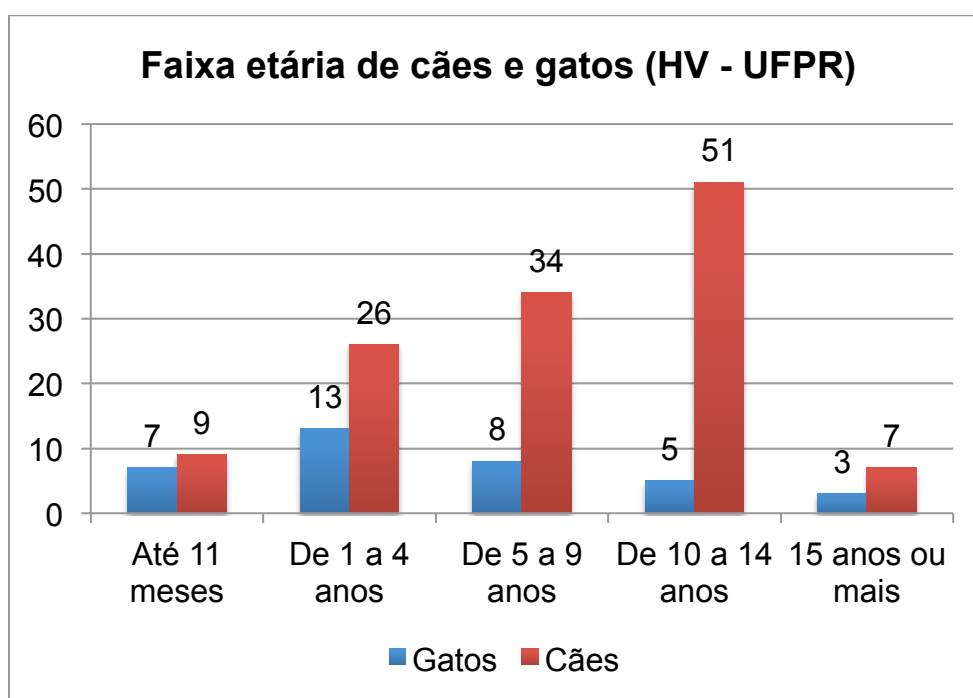


FIGURA 13 – Comparativo entre a proporção de idade, por faixa etária, de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

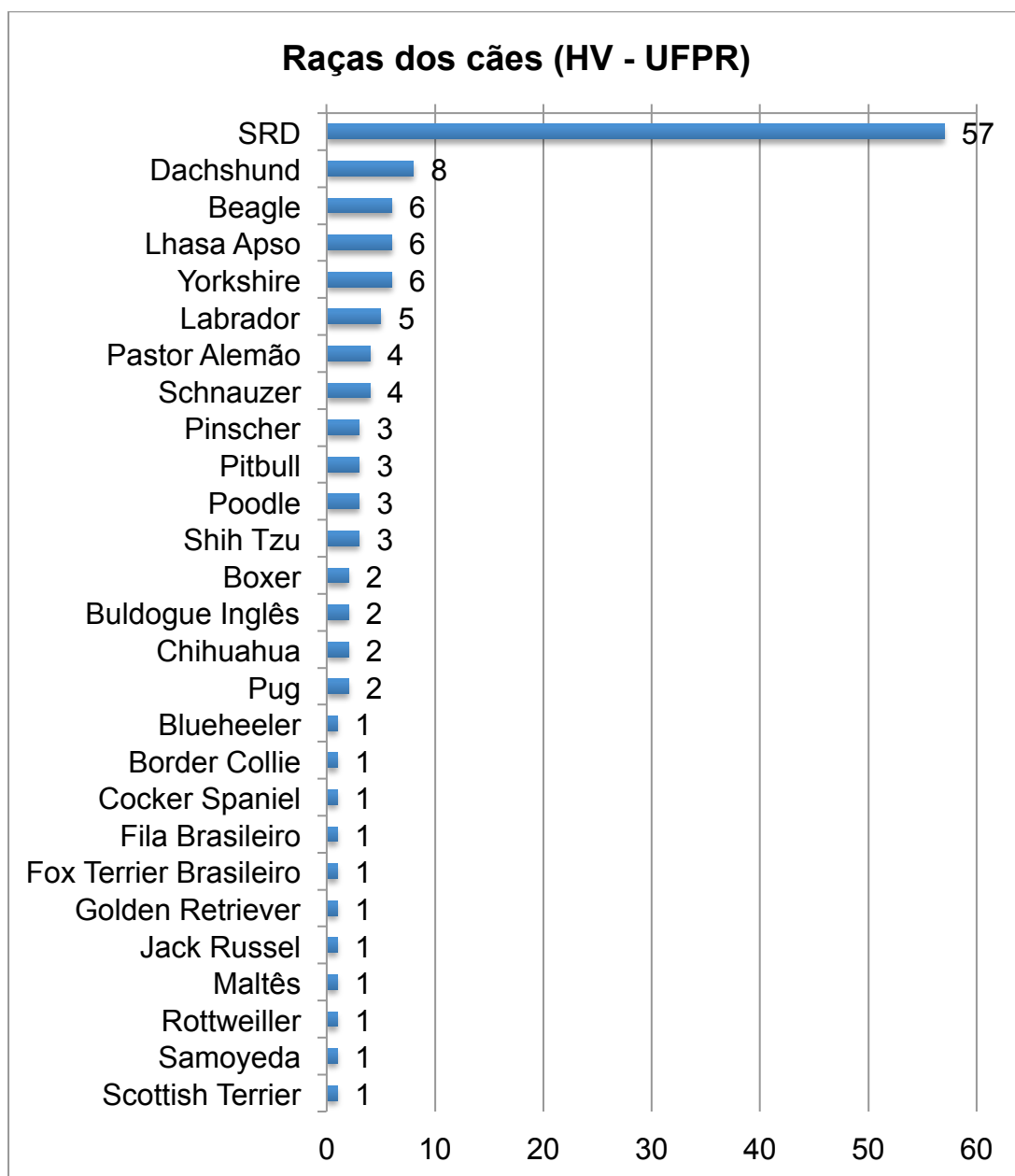


FIGURA 14 – Proporção das raças dos cães acompanhados durante o estágio no HV-UFPR. SRD = sem raça definida.

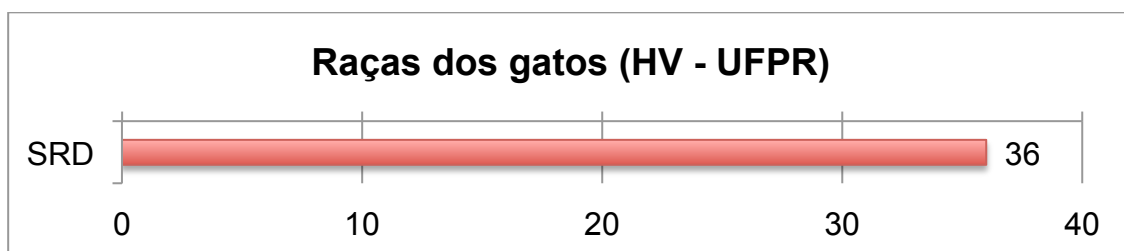


FIGURA 15 – Raça dos gatos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR, ilustrando unanimidade da população como sem raça definida (SRD).

QUADRO 1 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos cães acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

Diagnóstico/Suspeita	Nº de casos
Cardiovascular	
Edema pulmonar cardiogênico	3
Endocardiose	3
Endocardite	3
Displasia de tricúspide	1
Insuficiência cardíaca congestiva direita	1
Miocardite	1
Tromboembolismo pulmonar	1
Valvulopatia	1
Endócrino	
Hipotireoidismo	6
Hiperadrenocorticismo	5
Diabetes mellitus	4
Cetoacidose diabética	3
Hipoadrenocorticismo	1
Gastrointestinal	
Pancreatite	5
Parvovirose	3
Giardíase	2
Corpo estranho gástrico e intestinal	1
Doença intestinal inflamatória	1
Enterite	1
Gastroenterite à esclarecer	1
Linfangiectasia intestinal	1
Megaesôfago	1
Úlcera gástrica	1
Hemolinfático/Infeccioso	
Erliquiose	3
Babesiose	2
Anemia e trombocitopenia imunomediada	1
Anemia hemolítica	1
Artrite séptica	1
Cinomose	1
Discoespondilite por bactéria gram negativa	1
Sepse	1
Vaginite por <i>Klebsiella</i> sp.	1

Musculoesquelético	
Doença do disco intervertebral	2
Artrite	1
Síndrome cervical	1
Nervoso	
Convulsão à esclarecer	8
Epilepsia idiopática	3
Odontologia	
Doença periodontal grave	1
Oftalmologia	
<i>Cherry eye</i>	1
Perfuração ocular por glaucoma	1
Oncologia	
Mastocitoma	2
Hemangiossarcoma em baço	1
Linfoma	1
Linfoma alimentar	1
Massa em baço à esclarecer	1
Massa hepática e esplênica	1
Massa perianal	1
Neoplasia em coluna vertebral	1
Neoplasia em prepúcio	1
Neoplasia em tórax à esclarecer	1
Neoplasia hepática	1
Neoplasia mamária	1
Verruga	1
Outros	
Ascite	1
Peritonite	1
Retirada de espinho de ouriço	1
Tríade do neonato	1
Preventivo	
Vacina	13
<i>Check-up</i>	4
Primeira consulta	1
Reprodutor	
Piometra	4
Conteúdo uterino pós-cio	1
Mastite	1

Respiratório	
Pneumonia	4
Colapso de traqueia	3
Traqueobronquite infecciosa	3
Dispneia à esclarecer	2
Traqueíte	2
Broncopneumonia	1
Edema pulmonar	1
Hipertensão pulmonar	1
Tegumentar	
Otite	6
Dermatite atópica	2
Alergopatias à esclarecer	1
Demodicose	1
Dermatite alérgica à picada de ectoparasitas	1
Dermatite úmida	1
Dermatofitose	1
Dermatopatia à esclarecer	1
Ferida em região anal	1
Fístula perianal autoimune	1
Infecção de glândula adanal	1

Necrose de pele por quimioterápico	1
Piodermite focal	1
Pododermatite	1
Pústula interdigital	1
Trauma	
Atropelamento	2
Ferimento por projétil balístico	1
Pneumotórax	1
Queda de laje	1
Urinário	
Doença renal crônica	6
Síndrome urêmica	3
Hematúria	2
Injúria renal aguda	2
Nefrolitíase	2
Cistite	1
Disúria à esclarecer	1
Obstrução mecânica da uretra por massa perianal	1
Urolitíase	1

QUADRO 2 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos felinos acompanhados durante o estágio no HV-UFPR.

Diagnóstico/Suspeita	Nº de casos		
Cardiovascular		Hemotórax	1
Displasia de tricúspide	1	Mordedura	1
Endócrino		Politrauma	1
Hipertireoidismo	1	Urinário	
Gastrointestinal		Doença renal crônica	3
Inapetência à esclarecer	2	Cistite	1
Colite	1	Disúria à esclarecer	1
Doença intestinal inflamatória	1	DTUIF obstrutiva	1
Hemolinfático/Infeccioso		Urolitíase	1
FeLV	6		
Anemia	1		
Esporotricose	1		
Neosporose	1		
Peritonite infecciosa felina	1		
Nervoso			
Esporotricose	1		
Oncologia			
Leiomioma intestinal	1		
Leucemia	1		
Linfoma	1		
Massa nasal	1		
Preventivo			
<i>Check-up</i>	4		
Vacina	4		
Primeira consulta	1		
Respiratório			
Bronquite/asma felina	1		
Dispneia por massa nasal	1		
Dispneia pós-quimioterapia	1		
Efusão pleural	1		
Secreção nasal crônica à esclarecer	1		
Tegumentar			
Esporotricose	1		
Ferida em pescoço	1		
Lesão de pele por <i>Corynebacterium</i> sp.	1		
Trauma			
Atropelamento	1		
Disjunção da sínfise mandibular	1		

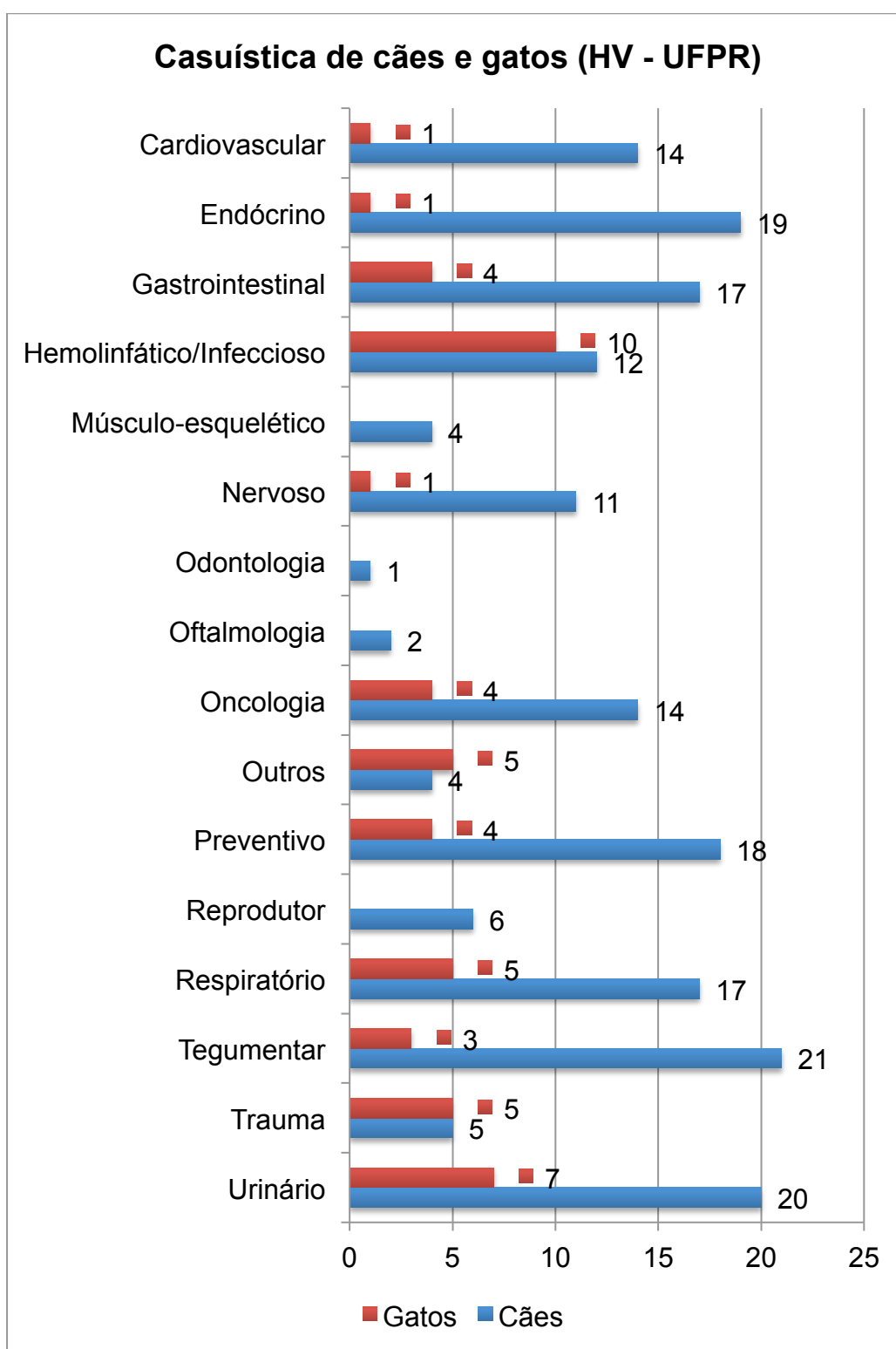


FIGURA 16 – Proporção comparada entre cães e gatos dos casos clínicos acompanhados, separados por sistemas acometidos durante o estágio no HV-UFPR.

2.4 Discussão

A possibilidade de estagiar em outro estado nos proporciona experiências diferentes daquelas as quais estamos acostumados, um dos exemplos foi o acompanhamento de um caso de esporotricose (houveram mais casos, mas devido a escala não foi possível acompanhar todos) e outro de neosporose, ambos em pacientes felinos. Quanto à esporotricose, esta tem se tornado uma doença emergente na cidade de Curitiba, no entanto, o HV-UFPR não costuma receber muitos casos visto que outra faculdade na cidade possui centro de pesquisa e tratamento de referência para esta enfermidade. Em relação ao caso de neosporose, diagnóstico obtido através de análise do líquido feito no laboratório de patologia clínica da universidade, foi um exuberante achado que causou surpresa em todos os envolvidos, uma vez que essa afecção é frequentemente relatada em cães e escassa de literatura do acometimento de felinos. A provável causa envolvida foi o fato de a paciente se alimentar de carne crua com frequência.

Após a análise dos dados apresentados, é possível observar que a proporção de cães supera significativamente a de felinos, uma das possibilidades para este fenômeno é que o HV-UFPR não é um hospital de referência para atendimento desta espécie, ainda mais pelo fato dos tutores de pacientes felinos tendem a ser bastante exigentes quanto ao serviço prestado visando o bem estar de seus animais.

A ocorrência de comorbidades foi algo frequente, tendo visto que o número de diagnósticos ultrapassou o número de animais acompanhados. Nos pacientes caninos, os sistemas mais acometidos foram tegumentar, urinário, endócrino e medicina preventiva, sendo as principais afecções otite, doença renal crônica, hipotireoidismo, além de vacinação, respectivamente. Já nos felinos, os mais afetados foram o sistema hemolinfático/doenças infecciosas e o sistema urinário, por FeLV e doença renal crônica, consecutivamente.

O HV-UFPR é um hospital de grande rotina e nos proporciona acompanhar diversos casos clínicos diariamente, a única desvantagem foi devido ao rodízio diário, que muitas vezes não nos permitia participar do caso até o final. No entanto, a rotina de plantão 24h que o hospital possui, possibilita o

internamento dos pacientes durante tempo prolongado e consequentemente o acompanhamento mais de perto desses casos ao longo dos dias. Contudo, os estagiários curriculares não eram autorizados a participar dos plantões noturnos devido a carga horária limitada e o seguro saúde não cobrir esse período.

3. HOSPITAL VETERINÁRIO DE ANIMAIS DE COMPANHIA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (HVET-UNB)

3.1 Atendimento e estrutura física

O Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília (HVet-UnB) localiza-se na via L4 norte, na altura da quadra 610 norte, no Campus Darcy Ribeiro, situado na cidade de Brasília, Distrito Federal. O hospital é constituído por três blocos, onde estão presentes no primeiro o laboratório de oftalmologia e setor de atendimento de animais silvestres, já o setor de pequenos animais, sala de alguns professores do curso, uma sala de aula, laboratório de anatomia e taxidermia no segundo, e por fim no último bloco, localizam-se os laboratórios de microbiologia, parasitologia, patologia clínica, anatomia patológica e uma sala de aula (figuras 17 a 21).

No setor de pequenos animais realizam-se atendimentos nas áreas de clínica médica, clínica cirúrgica, cardiologia, dermatologia, oftalmologia, odontologia, anestesiologia e neurologia. Ademais, o hospital conta com o serviço de diagnóstico por imagem que abrange radiografia, ultrassonografia e ecocardiografia, além de banco de sangue canino.

A estrutura relacionada ao atendimento de cães e gatos conta com uma recepção, sete consultórios, sendo três para clínica cirúrgica, que intercalam com os atendimentos de neurologia e oftalmologia, três para a clínica médica, que reveza com o serviço de dermatologia e um exclusivo para felinos, que apresenta também sala de espera separada para os tutores de pacientes desta espécie. Ainda, possui três centros cirúrgicos, sendo um deles específico para o serviço de odontologia, vestiários masculino e feminino, sala de preparo, sala de medicação pré-anestésica, sala de esterilização, uma internação para cães, uma internação para gatos, administração, farmácia, lavanderia e sala dos residentes.

O atendimento de cães e gatos no HVet-UnB ocorre das 08h00 às 18h00, durante todos os dias da semana, exceto fins de semana e feriados. A triagem é feita primeiramente das 7h30min até as 8h30, quando o tutor recebe uma ficha intitulada C.A.P.U.M. (cena, alergias, prenhez e cio, última refeição e medicações), a qual é preenchida com os dados do paciente, suas devidas

informações e queixa principal, porém, pacientes que chegam fora do horário predeterminado ou não e que se encontram em estado grave, são prontamente atendidos. Em seguida, o residente responsável pela triagem é responsável por realizar breve anamnese e exame físico no paciente, a fim de analisar o quadro de forma geral. O atendimento é prioritariamente por ordem de chegada, no entanto, a seleção dos animais do estado mais crítico ao mais estável também é priorizada. De acordo com a disponibilidade de senhas, os pacientes são distribuídos conforme queixa principal.



FIGURA 17 – (A e B) Vista da área externa do HVet-UnB.



FIGURA 18 – HVet-UnB. (A) Recepção; (B) Corredor de acesso aos consultórios.



FIGURA 19 – HVet-UnB. (A) Consultório para atendimento de cães; (B) Consultório para atendimento de gatos.

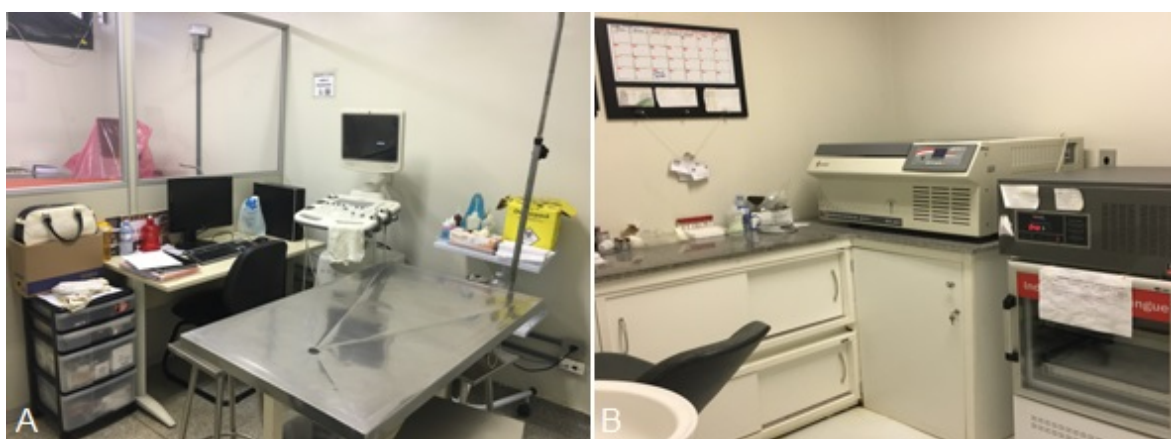


FIGURA 20 – HVet-UnB. (A) Sala de ultrassonografia e ecocardiografia; (B) Sala do banco de sangue canino.



FIGURA 21 – HVet-UnB. (A) Farmácia; (B) Sala para atendimento de cães com suspeita de doença infectocontagiosa.

3.2 Atividades desenvolvidas

No hospital, os estagiários eram escalados semanalmente nos setores de atendimento clínico, dividido em atendimento de cães, internação de cães, atendimento e internação de felinos e ultrassonografia.

Nos dias em que a estagiária estava na internação tanto de cães, quanto de gatos, foram acompanhadas e/ou realizadas atividades como: contenção dos pacientes, aferição dos parâmetros vitais (avaliação de mucosas, tempo de preenchimento capilar, estado de hidratação, frequências cardíaca e respiratória, pulso, temperatura retal, glicemia, pressão arterial sistólica e diastólica), aplicação de fluidoterapia subcutânea, administração das medicações prescritas (via oral, intravenosa, subcutânea ou intramuscular), punção venosa, alimentação (oferta de ração seca/pastosa ou administração via sonda nasogástrica/esofágica), punção de medula óssea, transfusão de plasma, preparação do paciente para quimioterapia além das condutas necessárias em situações de emergência, todas as atividades realizadas eram supervisionadas pelo médico veterinário residente responsável.

Quando escalada no atendimento tanto de cães quanto de gatos, a estagiária acompanhava e/ou realizava atividades como: anamnese, exame físico geral (avaliação de mucosas, tempo de preenchimento capilar, estado de hidratação, auscultação e frequência cardíaca e pulmonar, pulso, palpação abdominal e dos principais linfonodos, temperatura retal, inspeção de olhos, ouvidos, cavidade oral, pele, mamas, testículos e genitálias), aferição de pressão arterial sistêmica, obtenção de materiais para exames laboratoriais complementares (punção venosa, raspado de pele, *swab* de secreções oculares ou otológicas, por exemplo), sempre com permissão e supervisão do médico veterinário residente responsável. Além de contenção dos pacientes durante exames complementares como ultrassom e eletrocardiograma. Todas as terças-feiras durante o horário do almoço eram acompanhadas as reuniões clínicas, com a presença das residentes do atendimento e dos professores responsáveis pelo setor de clínica médica de pequenos animais, onde eram realizadas discussões de casos clínicos. Durante as discussões clínicas, era permitida a colaboração dos estagiários com suspeitas clínicas e tratamentos a serem

realizados, além da retirada de possíveis dúvidas relacionadas aos casos acompanhados.

Durante o acompanhamento do setor de ultrassonografia, a estagiária preparava os pacientes para o exame, acompanhava a execução do mesmo e do preenchimento dos laudos, além de auxiliar na contenção física dos pacientes.

A estagiária devia estar presente no hospital no período das 08h00 às 17h00, tendo uma hora de almoço devido ao grande fluxo de estagiários, onde era feito revezamento entre 11h30min e 13h30min, dependendo do ritmo das atividades. Todas as atividades que foram realizadas pela estagiária foram permitidas e supervisionadas pelo médico veterinário residente responsável. Cada estagiário devia trajar jaleco branco, ter sempre disponível um termômetro, um estetoscópio, uma caneta e um caderno de anotações.

3.3 Casuística

No decorrer do período de 17 de setembro a 26 de outubro de 2018, em que a estagiária acompanhou a rotina do Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília, foram acompanhados 121 pacientes, sendo que destes 84 (69%) eram cães e 37 (31%) eram gatos. Com relação ao sexo dos animais, 33 (39%) cães eram machos, 50 (60%) eram fêmeas e um (1%) era hermafrodita. Dentre os felinos, 16 (43%) eram machos e 21 (57%) eram fêmeas (figuras 22, 23 e 24).

As proporções de faixa etária dos cães estão representadas na figura 25. As raças de cães e gatos atendidos estão representadas nas figuras 26 e 27. Os diagnósticos e/ou suspeitas clínicas dos pacientes caninos e felinos estão listados nos quadros 3 e 4. A figura 28 mostra a proporção dos sistemas acometidos nos pacientes caninos e felinos.

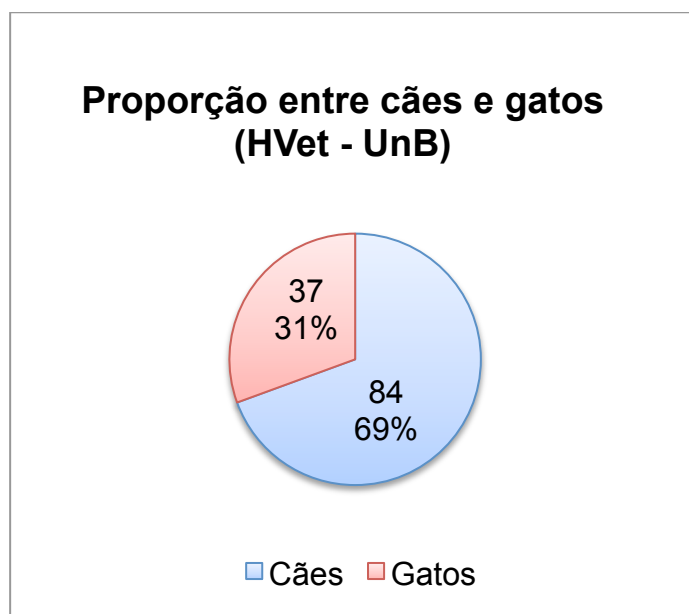


FIGURA 22 – Proporção entre cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

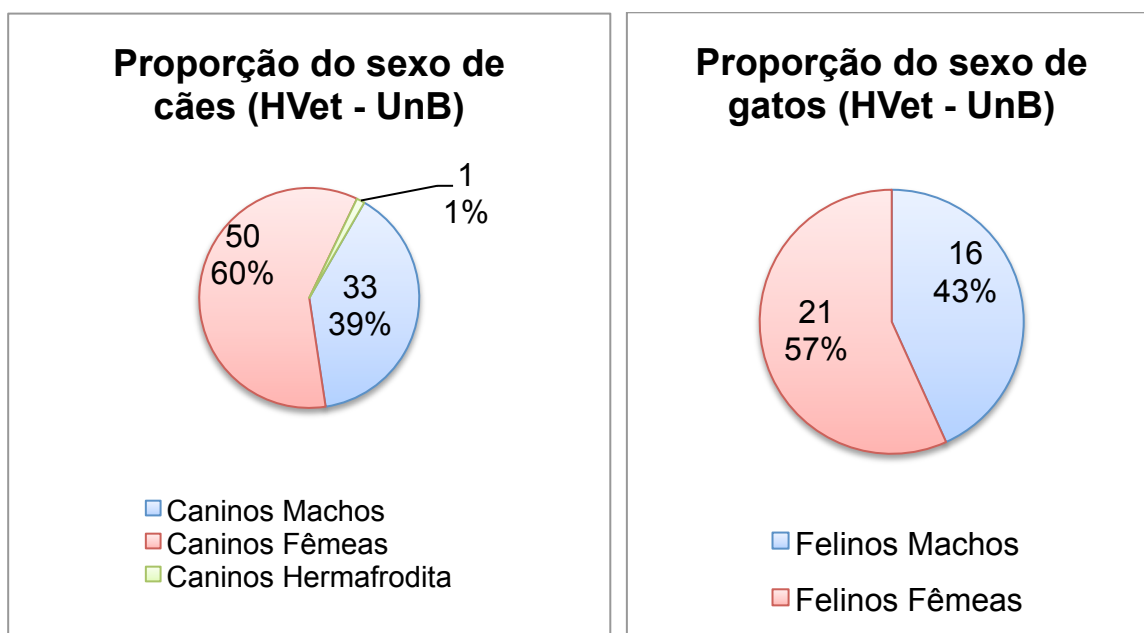


FIGURA 23 – Proporção entre machos e fêmeas caninos (esquerda) e felinos (direita) acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

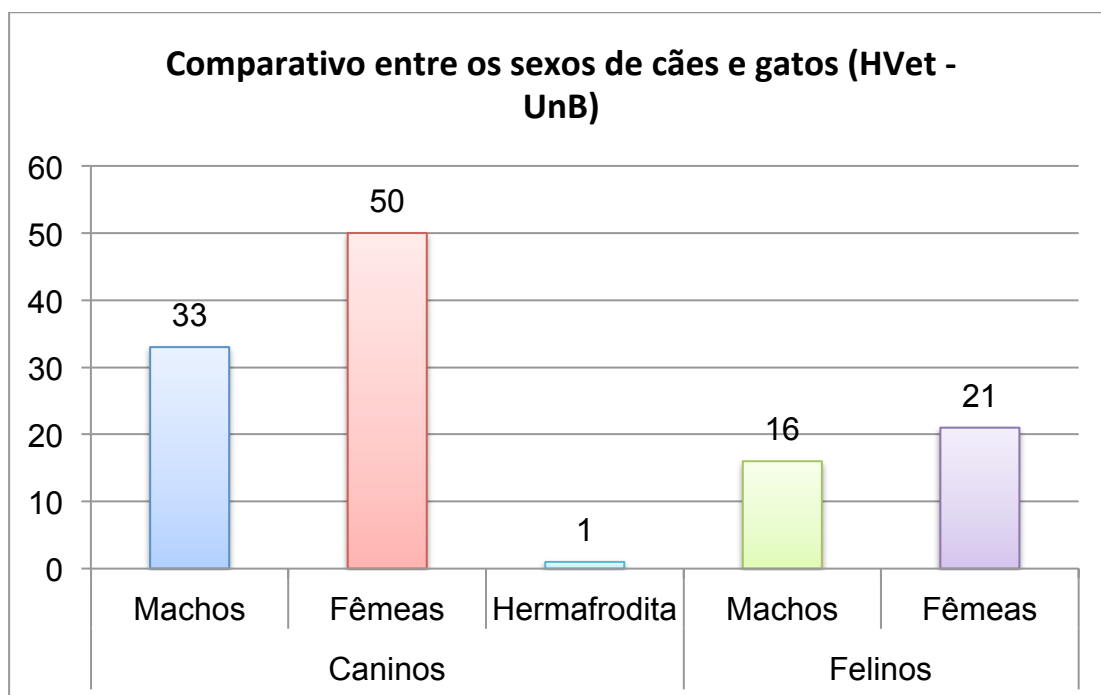


FIGURA 24 – Comparativo entre os sexos de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

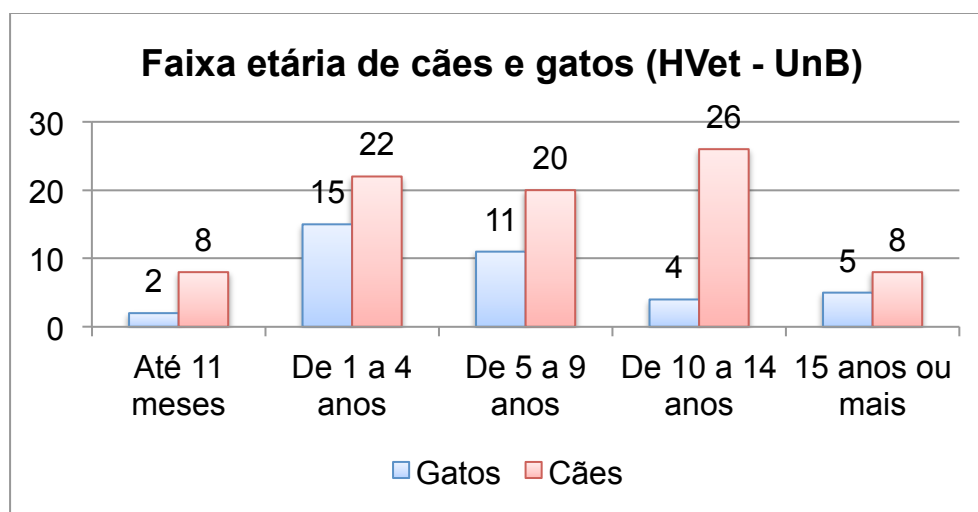


FIGURA 25 – Comparativo entre a proporção de idade, por faixa etária, de cães e gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

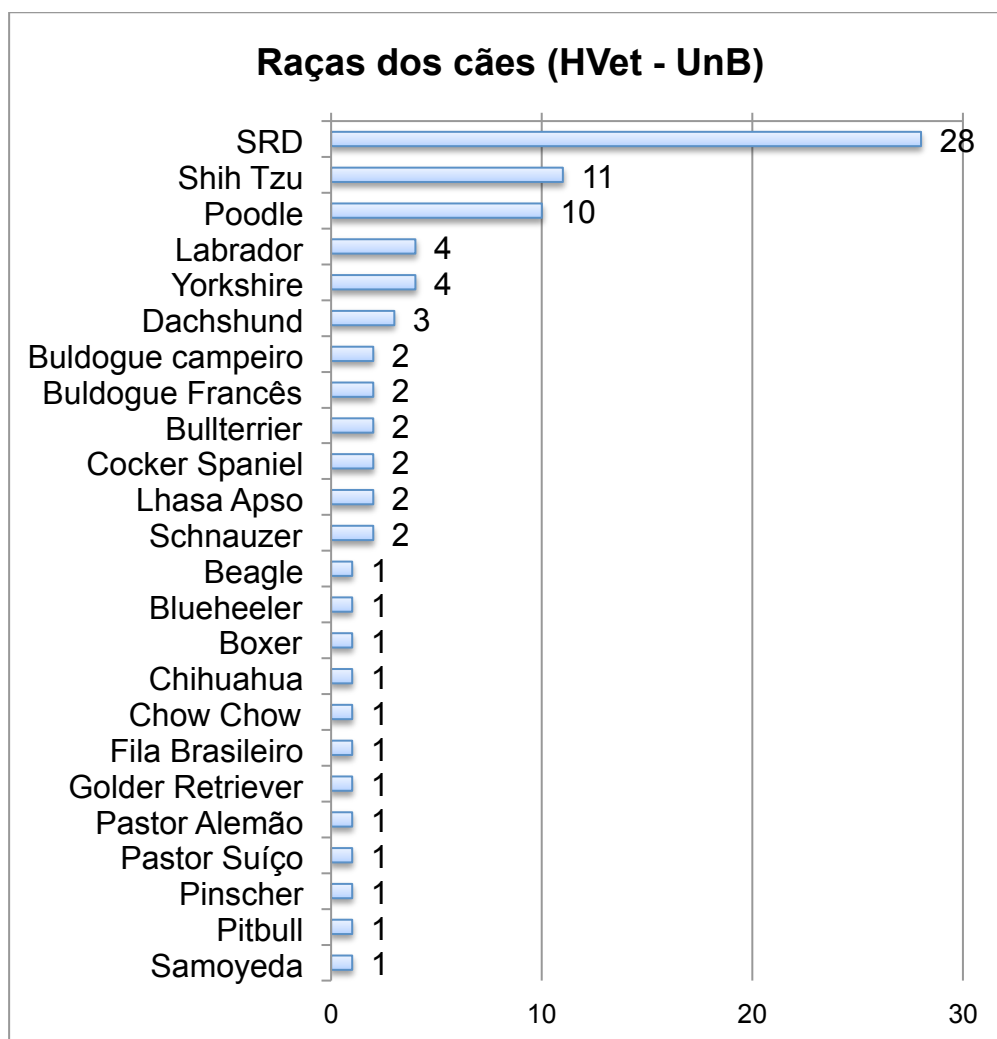


FIGURA 26 – Proporção das raças dos cães acompanhados durante o estágio no HVet-UnB. SRD = sem raça definida.

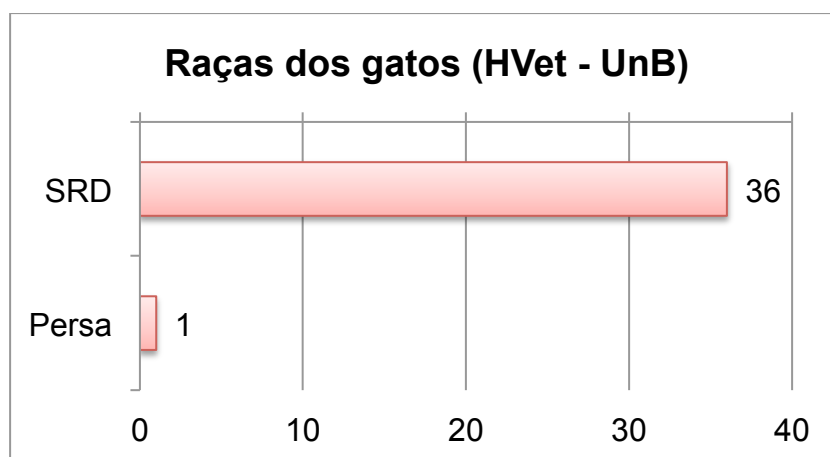


FIGURA 27 – Raça dos gatos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

QUADRO 3 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos cães acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

Diagnóstico/Suspeita	Nº de casos		
Cardiovascular		Massa intratorácica	1
Acidente vascular cerebral	1	Neoplasia hepática e esplênica	1
Edema pulmonar cardiogênico	1	Nódulo em bexiga à esclarecer	1
Endocardiose	1	Nódulos cutâneos à esclarecer	1
Hipertensão sistêmica	1	Pólipo em bexiga	1
Endócrino		Pólipo em vesícula biliar	1
Hipotireoidismo	3	Tumor venéreo transmissível	1
Diabetes mellitus	1	Preventivo	
Gastrointestinal		Check-up	8
Pancreatite	2	Pesquisa de metástase	1
Acompanhamento hepático por uso prolongado de cetoconazol	1	Reprodutor	
Doença intestinal inflamatória	1	Piometra	2
Giardíase	1	Avaliação gestacional	1
Suspeita de corpo estranho	1	Hermafroditismo	1
Hemolinfático/Infeccioso		Hiperplasia endometrial cística	1
Erliquiose	4	Hiperplasia prostática benigna	1
Leishmaniose	4	Ovário remanescente	1
Babesiose	1	Prostatite	1
Cinomose	1	Torção de testículo intra-abdominal	1
Sepse	1	Respiratório	
Nervoso		Edema pulmonar	2
Convulsão à esclarecer	1	Bronquite crônica	1
Oftalmologia		Efusão pleural	1
Úlcera de córnea	2	Pneumotórax	1
Uveíte	2	Tegumentar	
Blefarite estafilocócica	1	Dermatite atópica	6
Catarata	1	Otite	3
Cherry eye	1	Piodermite bacteriana	2
Esclerite	1	Dermatofitose	1
Oncologia		Fístula perianal autoimune	1
Neoplasia mamária à esclarecer	3	Furunculose	1
Acompanhamento de metástases	1	Lúpus eritematoso discoide	1
Leucemia mielomonocitoide	1	Trauma	
Linfoma	1	Atropelamento	2
Linfoma cutâneo	1	Fratura de mandíbula	1
Massa abdominal	1	Urinário	
		Doença renal crônica	9
		Formação de coágulo em	2

bexiga	
Incontinência urinária pós-castração	1
Injúria renal aguda	1

Nefrolitíase	1
Síndrome urêmica	1
Urolitíase	1

QUADRO 4 – Suspeitas e/ou diagnósticos dos felinos acompanhados durante o estágio no HVet-UnB.

Diagnóstico/Suspeita	Nº de casos
Endócrino	
Obesidade	1
Gastrointestinal	
Aumento de linfonodos mesentéricos à esclarecer	2
Êmese à esclarecer	1
Icterícia à esclarecer	1
Lipidose	1
Pancreatite	1
Suspeita de corpo estranho linear	1
Suspeita de doença intestinal inflamatória	1
Tríade felina	1
Hemolinfático/Infeccioso	
FeLV	9
Anemia	1
FIV	1
Micoplasmose	1
Odontologia	
Lesão de reabsorção odontoclástica felina	1
Oftalmologia	
Sinéquia	1
Úlcera de córnea	1
Uveíte	1
Oncologia	

Linfoma mediastínico	2
Linfoma alimentar	1
Linfoma medular	1
Linfoma nasal	1
Linfossarcoma mediastínico	1
Nódulos em aritenóide e tireoide	1
Outros	
Peritonite	1
Preventivo	
Check-up renal	3
Check-up geriátrico	2
Reprodutivo	
Avaliação gestacional	3
Apatia pós-parto à esclarecer	1
Tegumentar	
Alergopatias psicogênicas	2
Dermatite atópica	1
Dermatofitose	1
Intertrigo	1
Trauma	
Fratura de falange	1
Síndrome do gato voador	1
Urinário	
Doença renal crônica	9
Doença do rim policístico	1
Hidronefrose	1
Urolitíase	1

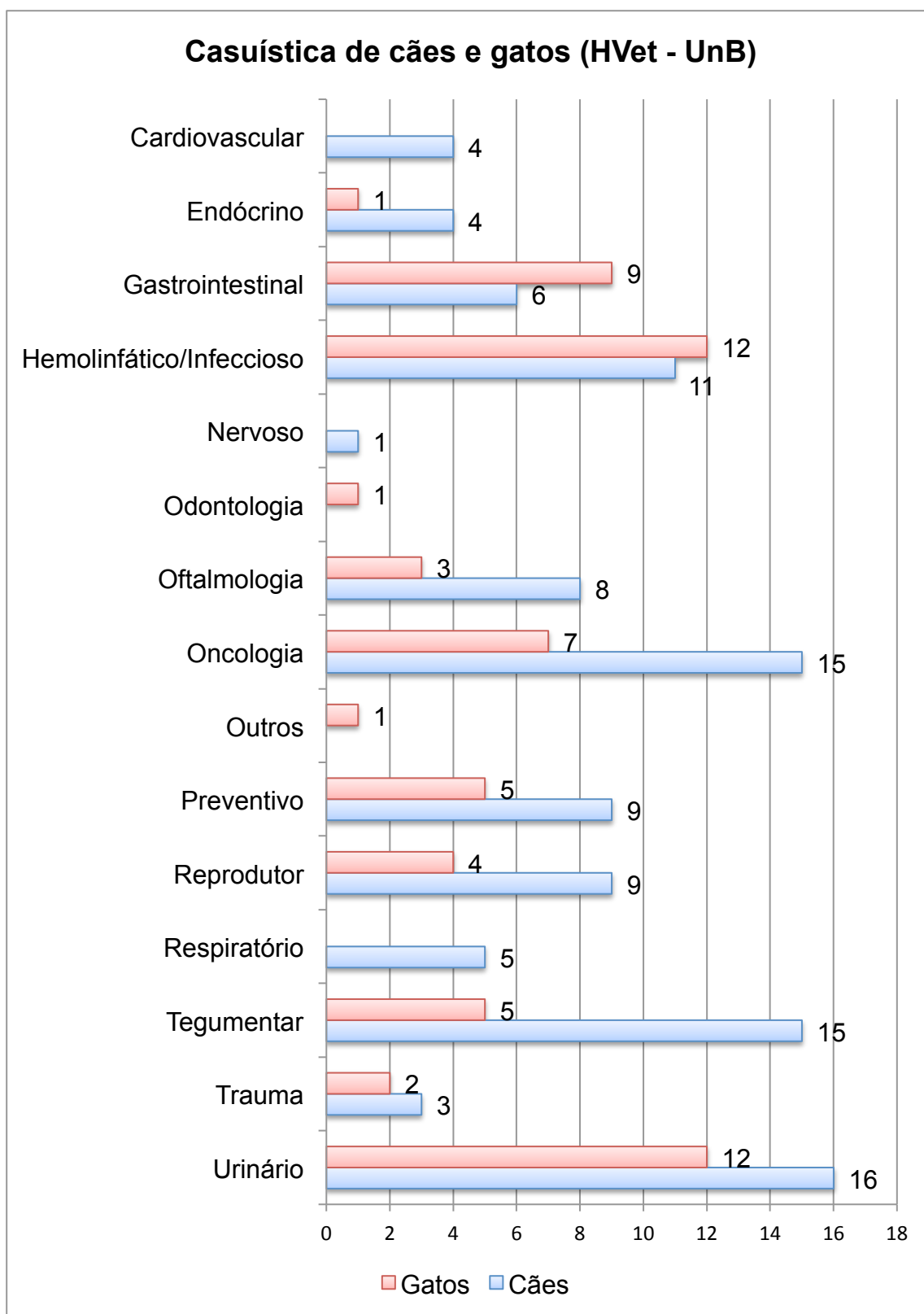


FIGURA 28 – Proporção comparada entre cães e gatos dos casos clínicos acompanhados, separados por sistemas acometidos durante o estágio no HVet-UnB.

3.4 Discussão

No decorrer do estágio no HVet-UnB constatou-se, novamente, que o número de atendimentos aos cães superou o do gatos na área de clínica médica. Apesar do hospital ser referência para atendimento da espécie felina, devido ao rodízio semanal dos estagiários o setor de cães foi acompanhado por mais tempo, o que pode contribuir para os valores expostos.

A ocorrência de comorbidades novamente foi algo frequente, tendo visto que o número de diagnósticos ultrapassou o número de animais acompanhados. Nos pacientes caninos, os sistemas mais acometidos foram urinário, tegumentar e oncológico, sendo as principais afecções doença renal crônica, dermatite atópica e neoplasia mamária, respectivamente. Já nos felinos, os mais afetados foram o sistema hemolinfático/doenças infecciosas e o sistema urinário, por FeLV e doença renal crônica, consecutivamente, idêntico ao exposto durante o estágio no HV-UFPR.

A grande quantidade de diagnósticos/suspeitas à esclarecer e *check-ups* se dá ao fato da estagiária ter acompanhado durante tempo mais prolongado o serviço de ultrassonografia do hospital, o que muitas vezes apenas direcionava a suspeita ou se tornava um *check-up* naqueles pacientes em que não foram encontrados nenhuma alteração.

Durante o período de estágio, foi possível acompanhar o diagnóstico de um caso de leucemia mielomonocitoide em uma cadela, uma afecção pouco relatada na literatura nessa espécie. Além de um caso de FIV em felino, nunca antes acompanhado pela estagiária, visto que esta afecção não é tão frequente no Distrito Federal em comparação com a FeLV.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possibilidade de realizar estágio em dois lugares nos traz experiências distintas e incríveis, cada lugar com a sua particularidade e casuística, expandindo o conhecimento clínico e epidemiológico de cada estado. A exemplo disso, foi a ausência de casos de leishmaniose na cidade de Curitiba, uma vez que esta afecção não é nada frequente na região e é endêmica no Distrito Federal, as suspeitas, em sua maioria, quando houveram, foram de pacientes que vieram do litoral ou de outros estados.

Primeiramente, foi possível analisar que a ausência de um espaço exclusivo de atendimento para os pacientes felinos e manejo *pet friendly* fazem toda a diferença para estes animais, principalmente em relação à necessidade de redução do estresse nesses pacientes, para que cada visita ao veterinário não se torne um trauma.

Em segundo lugar, o regime de plantão presente no HV-UFPR permitiu o acompanhamento de vários pacientes por tempo prolongado, o manejo internados e sua evolução perante o tratamento intensivo, trazendo grande aprendizado.

Por fim, ao mesmo tempo que o rodízio diário no HV-UFPR trazia a desvantagem de não poder acompanhar muitos casos mais de perto, também possibilitava a vivência nos setores intercalados por igual, uma vez que o rodízio semanal no HVet-UnB trouxe a desvantagem de acompanhar relativamente pouco os pacientes felinos, tendo em vista que esse é um hospital referência para atendimento e manejo dos mesmos.

Em suma, ambos os locais são hospitais escola e com isso possibilita o acompanhamento do caso até o seu diagnóstico e desfecho, visto que os residentes também estão ali para aprender mais sobre a vivência clínica na medicina veterinária e por contarem com a supervisão e auxílio de excelentes professores e veterinários contratados. Além do fato de ser mais acessível financeiramente à população, ainda ofertando um serviço de exímia qualidade. Com isso, o estágio curricular em ambas as instituições proporcionou enorme aprendizado à estagiária, possibilitando a vivência na rotina junto das residentes e absorvendo todo o conhecimento que lhe foi passado.

Parte II

Anemia na doença renal crônica: revisão de literatura e relato de casos

1. INTRODUÇÃO

Com o crescimento do interesse em animais de companhia, aumenta-se também os cuidados com os mesmos, e conseqüentemente a longevidade. A doença renal crônica é uma afecção que tem se mostrado cada vez mais recorrente na clínica médica de cães e gatos, principalmente entre os pacientes idosos e geriatras.

A anemia é uma das conseqüências mais comuns em pacientes renais crônicos, sendo então seu diagnóstico precoce e tratamento essenciais para a melhora da qualidade de vida destes animais. A anemia da doença renal comumente caracteriza-se como arregenerativa, normocítica e normocrômica. Em relação aos felinos, estes se mostram mais resistentes frente a quadros de anemia, tendo esta como um achado acidental por muitas vezes, já os cães costumam demonstrar os sinais de anemia muito mais agudamente que os gatos.

Anemia caracteriza-se por resultados de hematócrito (Hct) ou volume globular (VG), hemácias e hemoglobina abaixo do intervalo de referência. A diminuição destes componentes provoca a baixa entrega de oxigênio nos tecidos, levando a redução do metabolismo celular, que, em longo prazo, ocasiona a ativação de diversos mecanismos adaptativos do organismo, como aumento da liberação plasmática de norepinefrina, renina, angiotensina II e aldosterona, além do aumento da concentração eritrocitária de 2,3-difosfoglicerato, os quais conseqüentemente provocam alterações cardiovasculares.

Este trabalho tem por finalidade a descrição da anemia decorrente de doença renal crônica em cães e gatos por meio de revisão de literatura, além de apresentar breve relato de onze casos atendidos no Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anemia

Anemia pode ser definida de forma geral como a redução da massa eritrocitária abaixo do intervalo de referência para a espécie, mais especificamente, com a diminuição do hematócrito ou volume globular, contagem de hemácias e concentração de hemoglobina ([Hb]) em um animal com hidratação normal, sendo o hematócrito o mais utilizado para caracterização de anemia na medicina veterinária (BARGER, 2003; COUTO, 2015; THRALL, 2015; HOHENHAUS & WINZELBERG, 2017).

A redução dos eritrócitos e, conseqüentemente, da concentração de hemoglobina circulante, ocasiona a diminuição da entrega de oxigênio para os tecidos que leva a redução do metabolismo celular (FISHBANE, 2008; WHITE & REINE, 2009a; CHALHOUB et al., 2011; FLEISCHMAN, 2012). Essa alteração provoca a ativação de mecanismos adaptativos do organismo, como o aumento da liberação plasmática de norepinefrina, renina, angiotensina II e aldosterona, que por causarem aumento da resposta nervosa simpática, da contratilidade e frequência cardíaca, além do aumento da pressão arterial, se tornam prejudiciais em longo prazo (figura 29) (WHITE & REINE, 2009b; LANKHORST & WISH, 2010; BARROS et al., 2011; CHALHOUB et al., 2011; QUIMBY, 2016). Outra compensação do organismo diante da anemia, se dá com a elevação das concentrações eritrocitárias de 2,3-difosfoglicerato, o que provoca redução da afinidade oxigênio-hemoglobina, intensificando a oxigenação dos tecidos através do aumento do débito cardíaco, que melhora o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais (KING et al., 1992; THRALL, 2015). A ausência do tratamento da anemia por tempo prolongado pode ainda ocasionar alterações cardiovasculares em resposta à compensação hemodinâmica, como hipertrofia cardíaca esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (WHITE & REINE, 2009b; LANKHORST & WISH, 2010; BARROS et al., 2011; CHALHOUB et al., 2011; QUIMBY, 2016).

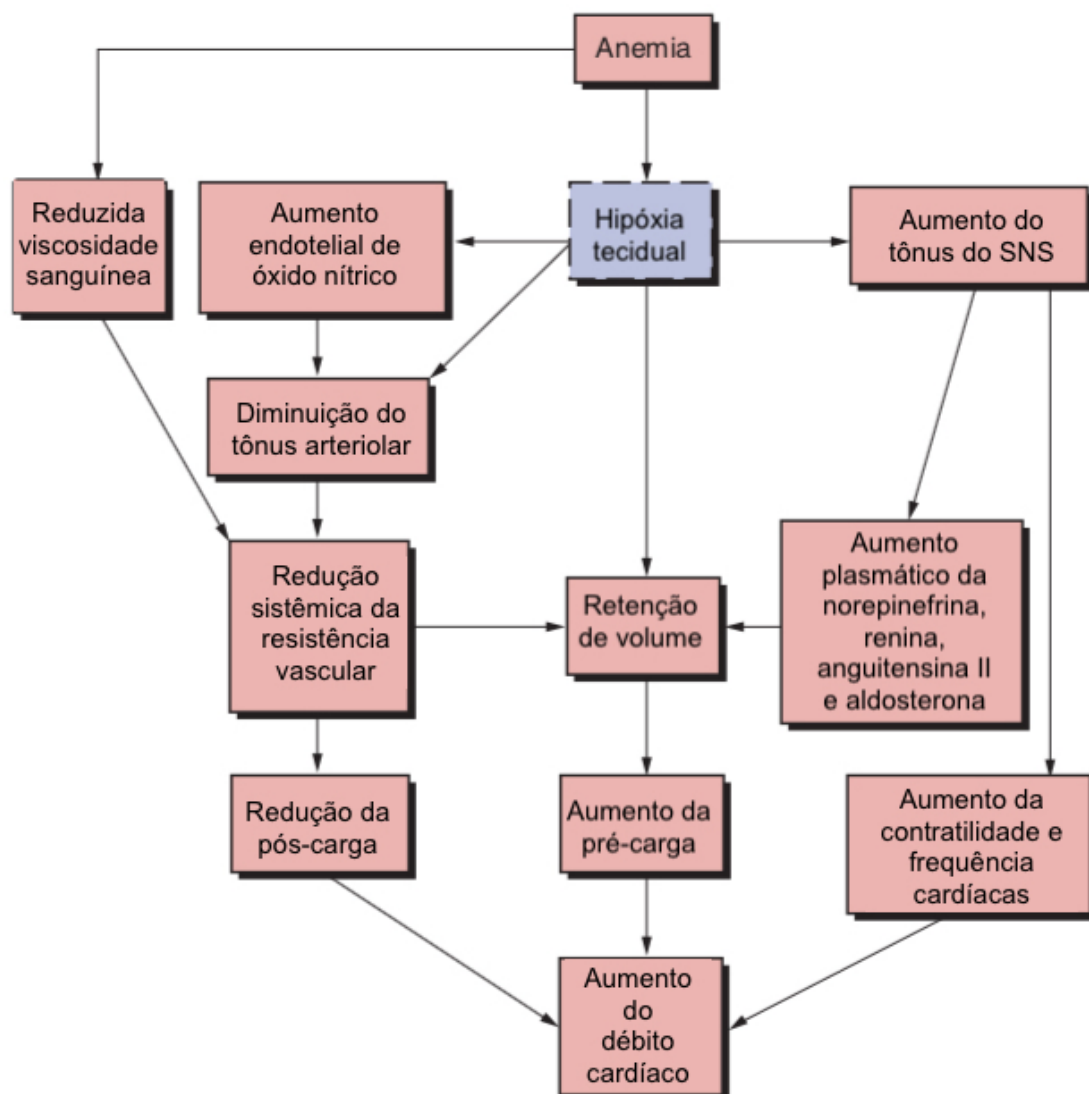


FIGURA 29 – A anemia desencadeia uma série de processos a fim de compensar a baixa entrega de oxigênio e a hipóxia tecidual. Adaptado de *Fishbane* (2008).

A anemia é uma das afecções mais encontradas na prática clínica veterinária, mas dificilmente como causa primária (por exemplo, anemia hemolítica imunomediada – AHIM), na maioria das vezes ela ocorre secundariamente a uma doença de base, como neoplasias ou doença renal crônica. Esta afecção pode manifestar-se de forma aguda, causada por hemorragias ou hemólise, onde ocorre rápida apresentação clínica dos sinais; ou crônica, por diminuição da produção pela medula óssea, o que pode acarretar na instalação dos mecanismos compensatórios, manifestando-se apenas em

estágios avançados. Os felinos são os principais exemplos de ocorrência de anemias crônicas, pois mostram-se muito tolerantes às reduções prolongadas do hematócrito, sem demonstrar sinais clínicos por um longo período, podendo a anemia ser detectada como um achado do exame clínico ou quando o VG atinge um percentual mais baixo que leva a agudização do quadro (COUTO, 2015; STOKOL, 2017).

2.1.1 Eritropoiese

A eritropoiese é um processo complexo altamente regulado, que possui várias etapas que abrangem a formação e maturação da linhagem sanguínea das células vermelhas, chamadas de eritrócitos ou hemácias. Nos animais adultos saudáveis, ela ocorre primariamente na medula óssea com a finalidade de repor as hemácias que são perdidas todos os dias por senescência para o sistema mononuclear fagocitário (SMF), responsável pela remoção destas células da circulação. A sobrevivência normal de um eritrócito em cães e gatos saudáveis é de 100 e 72 dias, respectivamente (FISHBANE, 2008; GRIMES & FRY, 2015; HOHENHAUS & WINZELBERG, 2017).

Uma compreensão básica da formação das hemácias pode auxiliar no entendimento das causas de anemia. A formação dos eritrócitos pode ser dividida em quatro fases ou compartimentos: células tronco, células progenitoras, células precursoras e eritrócitos maduros (WHITE & REINE, 2009a; FLEISCHMAN, 2012).

As células tronco hematopoiéticas são um pequeno grupo de células germinativas que podem dar origem a todos os tipos celulares presentes no sangue, como eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Afecções nesse compartimento são raras mas podem ocorrer, levando a um quadro de pancitopenia aplásica (anemia, leucopenia e trombocitopenia), quando afetadas as três linhagens sanguíneas concomitantemente (FLEISCHMAN, 2012; GRIMES & FRY, 2015).

A eritropoiese inicia-se com a ação de fatores de crescimento hematopoiéticos e algumas citocinas específicas que agem nas células tronco pluripotentes, induzindo-as a se transformarem em células progenitoras

específicas da linhagem dos eritrócitos. A eritropoietina é um hormônio glicoproteico, produzido primariamente nas células intersticiais peritubulares da cortical interna e da medular externa dos rins, e tem como principal função estimular a diferenciação e proliferação das células progenitoras eritroides. Outros produtores de eritropoietina são fígado, cérebro, útero, músculos, células endoteliais periféricas e células produtoras de insulina, porém em uma escala muito menor. Frente à hipóxia renal, ocorre a inibição da degradação do fator indutor de hipóxia 1 (HIF-1 α) que fica livre para se ligar aos elementos de resposta à hipóxia dos genes regulados pelo oxigênio, levando ao aumento da produção de eritropoietina, a fim de aumentar a quantidade de hemácias circulantes, e consequentemente, de oxigênio (KING et al., 1992; VITTORI et al., 1999; FISHBANE, 2008; WHITE & REINE, 2009a; LANKHORST & WISH, 2010; CHALHOUB et al., 2011; FLEISCHMAN, 2012; HOHENHAUS & WINZELBERG, 2017).

Em seguida, esse hormônio é transportado para a medula óssea e, em menor quantidade, para o baço. Na medula óssea, a eritropoietina inibe a apoptose das células progenitoras eritroides ao se ligar nos receptores presentes nelas, permitindo a sua diferenciação em células precursoras eritroides (FLEISCHMAN, 2012). Primeiramente, a eritropoietina se liga aos receptores das unidades formadoras de explosão eritroides (UFE-E), que são maturadas em unidades formadoras de colônia eritroides (UFC-E), e é nesta última que a eritropoietina exerce melhor sua função, pois apresentam a maior quantidade de receptores para esse hormônio (FISHBANE, 2008; CHALHOUB et al., 2011). Com a continuação do processo de diferenciação e maturação da linhagem eritrocitária, há eventual formação de reticulócitos, que são os primeiros a chegarem na corrente sanguínea, onde serão maturados em eritrócitos 24-48 horas depois (FISHBANE, 2008; GONZÁLEZ & SILVA, 2008; WHITE & REINE, 2009a; THRALL, 2015).

Existem algumas afecções capazes de atingirem apenas as células precursoras eritroides na medula óssea, quando isso ocorre, provoca-se um quadro de anemia arregenerativa conhecido como aplasia pura de células vermelhas (APCV) (FLEISCHMAN, 2012; GRIMES & FRY, 2015).

2.1.2 Classificação das anemias

As anemias podem ser classificadas de acordo com três fatores: tamanho das hemácias e teor de hemoglobina, resposta da medula óssea e fisiopatogenia (THRALL, 2015; STOKOL, 2017).

Laboratorialmente, a classificação da anemia se dá pela interpretação do hemograma, mais especificamente do VG ou Hct, contagem de hemácias, concentração de Hb, volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). O VCM indica o tamanho médio das hemácias, separando-as em microcíticas, normocíticas ou macrocíticas, quando apresentam tamanho menor, normal ou maior, respectivamente. A categorização da anemia em hipocrômica ou normocrômica se dá através da avaliação do CHCM, que indica o teor médio de hemoglobina dentro dos eritrócitos consecutivamente como baixo ou normal. Não existe anemia hipercrômica pois cada hemácia possui capacidade limitada de deposição de hemoglobina em seu interior, tornando impossível ultrapassar esse limite. Esse tipo de classificação morfológica não é específica em relação a causa, mas pode ser útil para formação de raciocínio clínico que auxilia na suspeita do mecanismo fisiopatológico (TASKER, 2006; THRALL, 2015). Conforme Couto (2015), as anemias podem ser graduadas após avaliação do hematócrito em: leves (30-36% em cães e 20-24% em gatos), moderadas (18-29% em cães e 15-19% em gatos) ou graves (<18% em cães e <14% em gatos).

Quanto a resposta da medula óssea, a anemia pode ser regenerativa ou arregenerativa. Anemia regenerativa indica que a medula óssea é capaz de responder apropriadamente aos estímulos, como o da eritropoietina, e restringe as causas entre perda sanguínea (hemorragias agudas ou crônicas) ou destruição eritrocitária (hemólise). Ausência de resposta sinaliza disfunção da medula óssea e pode sugerir escassez de eritropoietina, incapacidade de resposta à eritropoietina pelas células progenitoras ou defeito de maturação das células precursoras (TASKER, 2006; WHITE & REINE, 2009b; FLEISCHMAN, 2012; THRALL, 2015).

Os reticulócitos são liberados precocemente pela medula óssea como forma de resposta à hemorragia ou hemólise para repor os níveis sanguíneos

mais rapidamente. Essas células começam a aparecer na circulação entre dois a quatro dias após o início da afecção, apresentando seu pico depois de quatro a sete dias e começam a desaparecer com o passar de duas a três semanas em cães e nove a 13 dias em gatos, assumindo que a causa de anemia já tenha sido tratada (COWGILL et al., 2003; FLEISCHMAN, 2012; COUTO, 2015; THRALL, 2015). Alguns autores citam que o tempo de resposta medular varia de quatro a cinco dias ou de três a cinco dias conforme White & Reine (2009b) e Stokol (2017), respectivamente; já Hohenhaus & Winzelberg (2017) alegam três a sete dias para a liberação de células imaturas pela medula. Devido ao tempo que a medula óssea leva para responder ao estímulo, anemias causadas por hemólise ou hemorragias agudas podem apresentar-se como arregenerativas nos primeiros dias (WHITE & REINE, 2009b; FLEISCHMAN, 2012; COUTO, 2015; GRIMES & FRY, 2015; STOKOL, 2017).

Os felinos apresentam duas formas de reticulócitos, os ponteados e os agregados. Estes últimos são semelhantes aos reticulócitos dos cães e representam uma resposta mais recente da medula, uma vez que são maturados em ponteados entre 12 e 24 horas após sua liberação. Os ponteados refletem reações medulares antigas e não podem ser levados em consideração para classificação do quadro anêmico, visto que persistem na corrente sanguínea por até quatro semanas em gatos com anemias arregenerativas. Além disso, nos pacientes felinos saudáveis, podem apresentar-se em concentrações entre 1% e 17% na corrente sanguínea. Em virtude de que apenas os reticulócitos agregados refletem a capacidade de produção de células vermelhas pela medula óssea de forma recente, estes são os únicos a serem levados em conta para avaliação do paciente anêmico, seja ele cão ou gato. Porém se, diante análise do hemograma, a quantidade de ponteados superar a de agregados, pode indicar um processo de regeneração medular remoto, ou seja, cerca de nove a 20 dias do início da anemia (BARGER, 2003; COWGILL et al., 2003; TASKER, 2006; WHITE & REINE, 2009a, 2009b; FLEISCHMAN, 2012; THRALL, 2015; HOHENHAUS & WINZELBERG, 2017).

Pacientes saudáveis podem apresentar quantidades esperadas de reticulócitos circulantes, Barger (2003) e Cowgill et al. (2003) descrevem que cães normais podem ter no máximo 1% (ou 60.000 reticulócitos/ μ L de sangue), e gatos

até 0,4% (ou 40.000 reticulócitos/ μ L), sendo estes os valores mínimos para indicar eritropoiese ativa. Thrall (2015) diverge nestes valores apenas em relação aos felinos, ao afirmar que o mínimo de circulação normal de reticulócitos esperada nesses pacientes é de 0,5%. No entanto, considera-se a anemia como regenerativa quando a contagem de reticulócitos for superior a 60.000 reticulócitos/ μ L para cães ou gatos, e além disso, esta resposta deve ser proporcional à gravidade da anemia, pois se a presença de reticulócitos for de mínima a moderada diante quadro anêmico severo, esta pode ser entendida como arregenerativa, se passado o tempo necessário de reação medular (FLEISCHMAN, 2012; THRALL, 2015).

Em relação a fisiopatogenia da anemia, sua classificação é baseada na disfunção primária. Essencialmente são três as principais causas: hemorragia (perda sanguínea), hemólise (destruição de eritrócitos) e diminuição da produção, mas a sua origem também pode ser multifatorial, dificultando o diagnóstico da causa de base (THRALL, 2015; STOKOL, 2017). Anemias causadas por hemorragia ou hemólise são regenerativas, exceto nos primeiros dias, devido ao tempo que a medula óssea tem para responder ao estímulo, que pode ser chamada de fase pré-regenerativa (TASKER, 2012; GRIMES & FRY, 2015).

A hemorragia pode ser aguda ou crônica, e pode estar relacionada a traumas, distúrbios hemostáticos (coagulopatias hereditárias ou adquiridas) ou lesões hemorrágicas (úlceras gástricas ou parasitas gastrointestinais), quanto pode ser interna (ruptura do baço ou neoplasias) ou externa, como hematoquezia ou melena, por exemplo (FLEISCHMAN, 2012; TASKER, 2012; COUTO, 2015; THRALL, 2015; STOKOL, 2017).

Anemias hemolíticas decorrem de disfunções primárias (de origem hereditária como alterações de membrana ou de enzimas), ou secundárias (pela presença de hemoparasitas ou degradação imunomediada) e podem ser intravasculares (quando as células vermelhas são destruídas dentro da corrente sanguínea por anticorpos do sistema complemento, fármacos ou toxinas), extravasculares (os eritrócitos são removidos pelos macrófagos no baço, fígado ou medula óssea), sendo esta última o tipo mais comum, ou ambas. Destruição eritrocitária congênita inclui deficiências de membrana ou de enzimas específicas (piruvatoquinase, como exemplo), enquanto a adquirida abrange a ação de

hemoparasitas ou destruição imunomediada. A forma de anemia hemolítica mais comum é a anemia hemolítica imunomediada secundária a infecção por agentes como o vírus da leucemia felina (FeLV) ou *Ehrlichia* sp. AHIM primária é assim classificada quando a causa de hemólise imunomediada é idiopática (TASKER, 2006, 2012; FLEISCHMAN, 2012; COUTO, 2015; THRALL, 2015; STOKOL, 2017).

Quando a medula óssea não é capaz de repor corretamente as hemácias perdidas por senescência, temos um quadro de anemia arregenerativa, que pode ser devido a eritropoiese ineficiente ou diminuída. Desordens primárias usualmente levam a anemias moderadas a graves e têm como causa mielofibrose, mielodisplasia ou distúrbios mieloproliferativos, que provavelmente ocasionarão um quadro de pancitopenia aplásica pela diminuição da hematopoiese, não apenas da eritropoiese. Já as secundárias podem ser sequelas de várias afecções sistêmicas inflamatórias, infecciosas e traumáticas, ou até mesmo de neoplasias, gerando quadro anêmico leve e subclínico na maioria das vezes. A principal causa de anemia arregenerativa secundária é a anemia da doença inflamatória, referida anteriormente como anemia da doença crônica; outras causas frequentes incluem doença renal crônica, hipotireoidismo e infecção crônica por *Ehrlichia* sp. em cães, além de infecção pelo FeLV em gatos (CANÇADO & CHIATTONE, 2002; PÖPPL et al., 2004; SOUSA, 2006; TASKER, 2006, 2012; BORIN et al., 2009; WHITE & REINE, 2009b; CHALHOUB et al., 2011; FLEISCHMAN, 2012; DRUMOND, 2013; GRIMES & FRY, 2015).

2.2 Anemia na doença renal crônica

A anemia é um achado comum em pacientes com doença renal crônica (DRC), sendo descrita em humanos pela primeira vez por Richard Bright em 1836, após notar que a “coloração saudável do semblante desapareceu com o tempo” em um paciente com nefrite (KING et al., 1992; FISHBANE, 2008). Essa disfunção é apenas uma das várias complicações causadas pela DRC e é observada na maioria dos cães e gatos, principalmente naqueles entre os estágios III e IV definidos pela IRIS (*International Renal Interest Society*) em 2017

(POLZIN, 2011; IRIS STAGING OF CKD, 2017). Estudos em felinos estimam que 30-65% dos pacientes vão desenvolver anemia com a progressão da doença renal (CHALHOUB et al., 2011).

Ainda não é possível afirmar que a presença de anemia nesses pacientes pode ser considerada como um fator de prognóstico ruim, mas sabe-se que esta afecção representa grande impacto na redução da qualidade de vida, por afetar o organismo negativamente em diversas maneiras (FISHBANE, 2008; CHALHOUB et al., 2011). Um estudo realizado com 80 gatos doentes renais crônicos demonstrou que a média e a mediana dos tempos de sobrevivência dos pacientes que apresentavam anemia decorrente da doença renal foi de 160 e 84 dias, respectivamente, tempos considerados menores do que o do grupo como um todo (BARBER & ELLIOTT, 1998a). Por estas razões, o reconhecimento dos sinais e o diagnóstico precoce da anemia se tornam muito importantes para poder instituir a terapia adequada o mais precocemente possível, em vista de melhorar a qualidade de vida desses pacientes (FISHBANE, 2008; CHALHOUB et al., 2011).

As causas de anemia na doença renal são multifatoriais, mas esta está associada principalmente à falha na resposta dos rins para aumento da produção de eritropoietina perante estímulo de hipóxia tecidual. Além disso, são três as outras principais causas: o excesso de toxinas urêmicas circulantes que afetam a eritropoiese e as hemácias, a propensão a microsangramentos gastrointestinais crônicos e, por último, a redução da sobrevivência dos eritrócitos (ESCHBACH, 1989; KING et al., 1992; WHITE & REINE, 2009b; LANKHORST & WISH, 2010; CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011). Ademais, outro fator de grande importância que contribui para a ocorrência dessa disfunção é a inflamação, devido a própria DRC ser considerada um estado pró-inflamatório crônico, a produção de citocinas inflamatórias está aumentada nesses pacientes, afetando principalmente a eritropoiese por restringir a utilização do ferro (ZARITSKY et al., 2009; CHALHOUB et al., 2011; GRIMES et al., 2012; GRIMES & FRY, 2015).

A anemia na DRC é do tipo arregenerativa normocítica, normocrômica, e geralmente leve no estágio inicial, mas com o declínio da função renal o hematócrito tende a cair, podendo chegar a níveis severos (WHITE & REINE, 2009b). Para falar detalhadamente sobre os fatores que levam a sua ocorrência, podemos separá-los em três grupos conforme Chalhoub *et al.* (2011): diminuição

da eritropoiese, redução da sobrevivência dos eritrócitos e aumento das perdas sanguíneas.

2.2.1 Diminuição da eritropoiese

Existem diversos fatores que podem reduzir a formação de hemácias no doente renal crônico, sendo a principal delas a redução da produção endógena de eritropoietina pela massa renal diminuída, que não é capaz de atingir a demanda por novos eritrócitos em razão da perda por hemólise e hemorragias (BARROS et al., 2011; DIBARTOLA & WESTROPP, 2015). Outros elementos que estão envolvidos nessa manifestação são as citocinas inflamatórias, a deficiência absoluta e funcional de ferro, as toxinas urêmicas circulantes, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a ocorrência de hiperparatireoidismo secundário a doença renal e, por fim, mielofibrose (CHALHOUB et al., 2011).

Inflamação

A hepcidina é uma proteína de fase aguda produzida no fígado que apresenta-se elevada em estados inflamatórios agudos ou crônicos, como pode ser a doença renal, por exemplo. Sua produção é regulada pelo lipopolissacarídeo (LPS), sua transcrição por algumas citocinas inflamatórias, principalmente interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), e sua excreção é feita pelos rins. A sua função primordial é controlar a saída de ferro para o plasma através da regulação da proteína de membrana ferroportina, presente nos macrófagos, hepatócitos e enterócitos. Quando ingerido, este mineral é absorvido pelos enterócitos duodenais e entra na circulação por intermédio da ferroportina. A hepcidina circulante se liga à ferroportina, induzindo sua internalização e subsequente degradação, aprisionando o ferro dentro da célula, impedindo sua saída para o plasma (figura 30). Esse mecanismo está associado a proteção do organismo contra microorganismos patogênicos que utilizam o ferro como substrato (NEMETH & GANZ, 2009; WHITE & REINE, 2009b; CHALHOUB et al., 2011; GRIMES et al., 2012; BOHN, 2015; GRIMES & FRY, 2015).

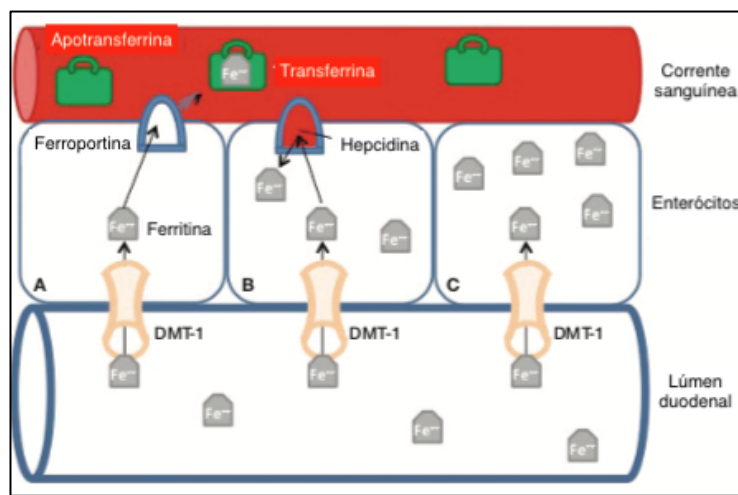


FIGURA 30 – O ferro ingerido é absorvido pelos enterócitos no lúmen duodenal por meio do transportador de metal divalente (DMT-1). Na ausência da hepcidina, o ferro sai do enterócito via ferroportina (célula A). A apotransferrina ligada ao ferro chama-se transferrina, sendo este o principal meio de transporte do ferro na corrente sanguínea. A hepcidina se liga à ferroportina, causando sua rápida internalização e degradação (célula B). Sem a ferroportina, a saída do ferro de dentro da célula é impedida (célula C). Adaptado de Chalhoub *et al.* (2011).

A maior parte do ferro presente no organismo está dentro dos eritrócitos. Em animais saudáveis, 60-70% dele está na forma de hemoglobina enquanto 20-30% está estocado nos macrófagos e hepatócitos na forma de ferritina (CANÇADO & CHIATTONE, 2002; GRIMES *et al.*, 2012; BOHN, 2015). Com a elevação da hepcidina, tanto pela inflamação quanto pela redução da excreção renal, e consequente sequestro do ferro dentro dos enterócitos (além dos macrófagos e hepatócitos), a absorção enteral de ferro também é reduzida. A combinação desses processos acarreta deficiência funcional do mesmo e como resultado há indisponibilidade do mineral para a eritropoiese, mais especificamente para a produção de hemoglobina (YOUNG & ZARITSKY, 2009; CHALHOUB *et al.*, 2011; GRIMES *et al.*, 2012).

Além da elevação da hepcidina, a inflamação também está relacionada à redução da responsividade da medula óssea frente a eritropoietina pelo aumento das citocinas inflamatórias (CANÇADO & CHIATTONE, 2002; YOUNG & ZARITSKY, 2009; CHALHOUB *et al.*, 2011). Segundo Cançado & Chiatton (2002), a eritropoiese pode ser aumentada de seis a oito vezes em uma medula

óssea normal após estímulo, porém isso não é observado em pacientes em estado inflamatório. A ativação de macrófagos e a liberação de citocinas inflamatórias é intensificada nesses animais, estudos mostram que, principalmente, IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ), são capazes de inibir a proliferação dos precursores da linhagem de eritrócitos, e até mesmo de induzir a apoptose das UFC-E, e consequentemente a eritropoiese (MEANS & KRANTZ, 1992; MACDOUGALL, 2001; CANÇADO & CHIATTONE, 2002; WHITE & REINE, 2009b; LANKHORST & WISH, 2010).

Zaritsky *et al.* (2009) monitoraram os níveis de hepcidina em humanos com DRC e realizaram uma análise multivariada comparando-os com outros indicadores de anemia, seus resultados sugeriram que os níveis elevados desta proteína contribuem para a anormalidade da eritropoiese e da regulação de ferro nessas pessoas.

Toxinas urêmicas

A presença de toxinas urêmicas na corrente sanguínea é algo frequente em pacientes com DRC e, nos últimos anos, alguns estudos têm se aprofundado quanto a seu papel no agravamento da anemia por doença renal (ESCHBACH, 1989; KING *et al.*, 1992; WHITE & REINE, 2009b; CHALHOUB *et al.*, 2011). King *et al.* (1992) demonstraram em estudo comparado com cães urêmicos e não-urêmicos, que nos últimos os níveis séricos de eritropoietina se elevavam proporcionalmente à anemia, enquanto naqueles em síndrome urêmica, as concentrações estavam baixas a normais (5-15 mUI/mL), independente do grau de anemia, ainda que relativamente mais altos que nos primeiros. No entanto, mesmo assim existem controvérsias quanto a especificidade de suas ações (ESCHBACH, 1989; WHITE & REINE, 2009b; CHALHOUB *et al.*, 2011).

Macdougall (2001) descreve as poliaminas, as citocinas inflamatórias e o hormônio paratireoideano (PTH) como os três principais agentes envolvidos em humanos. As poliaminas são uma série de cátions orgânicos que abrangem substâncias como a espermina, a espermidina e a cadaverina, e sabe-se que estas se acumulam no plasma de pacientes com DRC e podem reduzir a proliferação e maturação das células eritroides. Além disso, existem evidências que sugerem que estas podem exercer um efeito inibitório específico na medula

óssea, principalmente na linhagem dos eritrócitos, uma vez que leucopenia e trombocitopenia não são achados frequentes nesses pacientes. Estudos em camundongos mostraram que espermina e espermidina são potenciais inibidoras da incorporação de ferro estimulada pela eritropoietina. Ademais, inibidores urêmicos parecem ser antagonistas da ação da eritropoietina em humanos fazendo hemodiálise, uma vez que os níveis de eritropoietina em pacientes em síndrome urêmica estão mais elevados do que naqueles não anêmicos, mesmo que em níveis inapropriadamente baixos para o grau de anemia.

Macdougall (2001) também descreve as citocinas inflamatórias IL-1, TNF- α e IFN- γ como supressoras da eritropoiese, conforme dito anteriormente, mais além, relata que atuam na redução da resposta à terapia com eritropoietina em pacientes doentes renais em condições inflamatórias. O mesmo é afirmado por outros autores, visto que essas citocinas mediam a produção de hepcidina, elevando seus níveis em quadros inflamatórios, e a mesma está igualmente relacionada à resistência ao uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) (KWACK & BALAKRISHNAN, 2006; YOUNG & ZARITSKY, 2009; ZARITSKY et al., 2009; KANBAY et al., 2010).

Hiperparatireoidismo secundário renal

O hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) também é considerado como um fator que afeta a resposta da medula óssea frente a eritropoietina, e o PTH possui efeito deletério em múltiplos órgãos, podendo ser considerado a principal toxina urêmica (TZANNO et al., 1995; BARBER & ELLIOTT, 1998; BARTGES, 2012; DIBARTOLA & WESTROPP, 2015). O excesso de PTH parece ter efeito tóxico nas células progenitoras eritroides, mais especificamente nas UFE-E, além de induzir indiretamente a mielofibrose, o que amplia a hiporesponsividade à eritropoietina (ESCHBACH, 1989; PETRITES-MURPHY et al., 1989; KING et al., 1992; CHALHOUB et al., 2011). Estudos realizados em humanos passando por hemodiálise mostram que, após paratireoidectomia subtotal, apresentaram melhora significativa da anemia e redução da fibrose medular; outros demonstraram que a presença dessa comorbidade também é responsável pela resistência ao tratamento com eritropoietina exógena (ESCHBACH, 1989; KING et al., 1992; MACDOUGALL, 2001).

Além do HSR ser uma comorbidade importante em relação a toxicidade do PTH, esta afecção também é associada com o desequilíbrio das concentrações de cálcio e fósforo no organismo, e pode ter como efeitos adversos a osteodistrofia fibrosa, acarretando em cães principalmente, osteodistrofia mandibular, mais conhecida como “mandíbula de borracha” (BARTGES, 2012). Ainda que este distúrbio não seja frequente em felinos, quando comparado a ocorrência em cães, nesses, mais comumente encontra-se hiperplasia da glândula paratireoide e osteodistrofia renal (BARBER & ELLIOTT, 1998). No estudo realizado por estes mesmos autores, demonstrou-se a prevalência da ocorrência do hiperparatireoidismo secundário a doença renal em 80 felinos, tendo sido de 84%.

Outras causas

Alguns tratamentos utilizados em doentes renais crônicos são referidos como redutores da eritropoiese, o que é o caso dos inibidores da ECA e dos quelantes de fósforo contendo alumínio (CHALHOUB et al., 2011). A angiotensina II age diretamente nas células progenitoras eritroides aumentando a sua proliferação, e esta é a razão para acreditar que o uso de inibidores da ECA e de bloqueadores dos receptores de angiotensina provoquem hiporesponsividade à eritropoietina. Os mecanismos ainda não estão bem elucidados, mas incluem a inibição da liberação de eritropoietina induzida pela angiotensina II e o aumento dos níveis plasmáticos de N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP), a qual impede o recrutamento das células tronco hematopoiéticas pluripotentes (KWACK & BALAKRISHNAN, 2006; KANBAY et al., 2010).

O uso de hidróxido de alumínio como quelante de fósforo é rotineiro em pacientes com DRC apresentando hiperfosfatemia. Alguns estudos demonstraram que o alumínio, principalmente se administrado em altas doses, pode acumular nos tecidos, visto que este é eliminado primariamente pelos rins (VITTORI et al., 1999; SEGEV et al., 2008; BARTGES, 2012). A intoxicação por alumínio interfere no metabolismo do ferro, acarretando anemia microcítica irresponsiva a suplementação do mesmo, além de também causar certo grau de resistência à terapia com AEE (ESCHBACH, 1989; KWACK & BALAKRISHNAN, 2006; CHALHOUB et al., 2011). Vittori *et al.* (1999) demonstraram em um estudo

experimental com ratos saudáveis ingerindo alumínio, que altas concentrações séricas do mesmo afetam tanto a captação do ferro quanto a maturação das células progenitoras. Ademais, Segev *et al.* (2008) relataram casos de intoxicação de alumínio em dois cães com lesão renal utilizando hidróxido de alumínio como quelante de fósforo e passando por hemodiálise, onde ambos evidenciaram anemia microcítica acompanhada de sinais neurológicos, compatível com outros relatos em pacientes humanos mencionados neste mesmo artigo.

2.2.2 Redução da sobrevida dos eritrócitos

O tempo de vida das hemácias é encurtado em aproximadamente 50% comparado com animais saudáveis, e contribui diretamente para a perpetuação da anemia (DIBARTOLA & WESTROPP, 2015). A medula óssea saudável é perfeitamente capaz de corrigir essa alteração no tempo de vida dos eritrócitos, no entanto, em pacientes renais crônicos com deficiência na produção de eritropoietina a resposta medular está reduzida, tornando essa alteração um agravante na anemia desses animais (LANKHORST & WISH, 2010).

Os principais agentes envolvidos incluem as citocinas inflamatórias e as toxinas urêmicas, que podem acarretar certo grau de hemólise e remoção prematura pelo sistema mononuclear fagocitário (CHALHOUB *et al.*, 2011). Em estudo com humanos saudáveis, realizou-se transfusão sanguínea destes pacientes para outros apresentando anemia da inflamação, demonstraram que as hemácias tiveram seu tempo de vida reduzido e, quando executada a transfusão dos anêmicos para os saudáveis, as mesmas apresentaram sobrevida normal (GRIMES & FRY, 2015).

O mecanismo de como isso ocorre ainda não está bem definido e é certamente multifatorial, mas acredita-se que as citocinas inflamatórias circulantes provoquem um estado de hiperatividade do SMF, promovendo a remoção precoce das hemácias circulantes (CANÇADO & CHIATTONE, 2002; FISHBANE, 2008). Outra hipótese é que a presença das toxinas urêmicas cause peroxidação dos lipídeos da membrana dos eritrócitos estimulando a remoção precoce pelo SMF (FISHBANE, 2008; CHALHOUB *et al.*, 2011).

Vittori *et al.* (1999) demonstraram em estudo com ratos, que altas concentrações de alumínio podem reduzir a fragilidade osmótica das hemácias, além de induzir alterações morfológicas severas que podem levar a hemólise intravascular de grau moderado. King *et al.* (1992) descreveram que as toxinas urêmicas, principalmente o PTH, podem implicar em hemólise nos pacientes renais.

Kwack & Balakrishnan (2006) associaram a presença de estresse oxidativo em pacientes anêmicos devido a hipóxia tecidual e alterações no mecanismo das catecolaminas, esse fator pode promover peroxidação dos lipídios de membrana, aumentando a fragilidade dos eritrócitos e consequentemente reduzindo a sua sobrevivência. Além disso, o estresse oxidativo nesses pacientes também está relacionado a resistência ao tratamento com AEE. Buranakarl *et al.* (2009) também avaliaram a relação entre marcadores de estresse oxidativo com as características dos eritrócitos em cães azotêmicos e mostraram que existe correlação entre a gravidade da azotemia com o grau de fragilidade osmótica das hemácias.

2.2.3 Aumento das perdas sanguíneas

Relata-se que as perdas sanguíneas estejam diretamente relacionadas às causas de anemia na DRC, e podem trazer sérias complicações (BOCCARDO *et al.*, 2004). As principais razões para esta alteração são as toxinas urêmicas, que podem estar associadas às trombocitopatias e úlceras gastrointestinais recorrentes nos doentes renais, não obstante, outra causa que pode ser incluída é a colheita de sangue frequente a que esses pacientes são submetidos (TASKER, 2006; CHALHOUB *et al.*, 2011).

Os efeitos das toxinas urêmicas são diversos, dentre eles relata-se também duas complicações hemostáticas opostas: diátese hemorrágica e tendências trombóticas, apesar da quantidade de plaquetas se mostrar normal ou elevada (BOCCARDO *et al.*, 2004; FISHBANE, 2008). Estas alterações podem aparecer de várias formas, como equimoses, epistaxes, sangramentos mucocutâneos ou do local de punção venosa e até como sangramentos

gastrointestinais (ESCHBACH, 1989; BOCCARDO et al., 2004). Dentre as toxinas urêmicas, novamente o PTH é citado como o principal responsável pela disfunção plaquetária (BOCCARDO et al., 2004; FISHBANE, 2008).

Acredita-se que durante a uremia, pequenas substâncias que seriam eliminadas pelos rins funcionais acabam por acumular-se, provocando alguns efeitos adversos de disfunção plaquetária como alterações na suas funções e resposta à estímulos, nas interações plaqueta-endotélio vascular, além de lesão vascular, elevação dos níveis de óxido nítrico, que é um antagonista plaquetário importante, e desequilíbrio de fatores de coagulação responsáveis pelo funcionamento normal das plaquetas (FISHBANE, 2008; CHALHOUB et al., 2011). Estes defeitos plaquetários qualitativos são responsáveis pelo tempo de sangramento prolongado, por sangramentos crônicos em lesões ulcerativas do trato gastrointestinal causadas pela uremia, assim como também prejudicam a agregação plaquetária *in vitro* (ESCHBACH, 1989; FISHBANE, 2008; WHITE & REINE, 2009b).

Boccardo *et al.* (2004) relata que um dos principais mecanismos da ocorrência de trombocitopatias em humanos é o uso de anticoagulantes naqueles que fazem uso recorrente de hemodiálise, a fim de inibir a formação de coágulos no circuito extracorpóreo.

Fishbane (2008) descreve que a presença de anemia em si pode contribuir para a disfunção plaquetária durante a síndrome urêmica, visto que nesses casos as plaquetas circulam no centro do vaso, distantes das superfícies endoteliais, dificultando a sua ativação quando ocorrem lesões vasculares. Na ausência de quadro anêmico, as plaquetas são forçadas pelos eritrócitos a se manterem afastadas do centro do fluxo, ou seja, mais próximas do endotélio vascular, facilitando sua aderência.

Gastroenterite urêmica é uma manifestação comum na DRC, ocasionando pequenas úlceras que acabam por ser fontes discretas de perda de sangue, principalmente quando não identificadas (CHALHOUB et al., 2011). A gastrina é o hormônio responsável pela secreção de ácido clorídrico no estômago e é excretada pelos rins, portanto apresenta-se elevada em animais com DRC, podendo provocar hiperacidez e úlceras gástricas (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012). Esse tipo de afecção gástrica é mais comum

em cães do que em gatos, no entanto a gravidade e a ocorrência são proporcionalmente menores nestas espécies quando comparadas aos humanos (CHALHOUB et al., 2011; BARTGES, 2012; QUIMBY, 2016). Além disso, nos felinos com DRC as afecções gástricas mais prevalentes são fibrose e mineralização, contrapondo as gastrites e úlceras gástricas em cães e humanos. Ademais, as hemorragias gastrointestinais decorrentes da DRC em cães e gatos, quando presentes, devem ser primariamente atribuídas às trombocitopatias urêmicas, ao invés de lesões ulcerativas, as quais são relativamente menos frequentes (QUIMBY, 2016). Estas alterações gastrointestinais podem contribuir para deficiência funcional de ferro no organismo (POLZIN, 2011; QUIMBY, 2016).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da anemia causada pela doença renal crônica deve ser preciso e rápido, visto que esta afecção apresenta grande impacto na qualidade de vida do paciente, além de provocar diversos mecanismos compensatórios que podem ser prejudiciais quando esta persiste por tempo prolongado (FISHBANE, 2008).

A abordagem diagnóstica deve incluir anamnese geral, histórico completo, exame físico detalhado e exames laboratoriais complementares (WHITE & REINE, 2009a).

Os animais com doença renal crônica são pacientes frequentes na rotina, visto que após o diagnóstico da injúria renal, estes devem ser acompanhados periodicamente. A anamnese geral e o histórico completo devem visar quaisquer alterações no comportamento desses animais que possam sugerir a presença de alguma comorbidade. Durante essa avaliação, também é necessário obter informações sobre outras possíveis causas de anemia, como exposição à pulgas e carrapatos, histórico de medicações utilizadas, de doenças infecciosas ou traumas, dieta, atualização de vacinas e vermífugos, além da natureza e duração dos sinais clínicos (WHITE & REINE, 2009a; GANCHO, 2015). É de suma importância o questionamento sobre testes para FIV (vírus da imunodeficiência felina) e FeLV para os tutores de pacientes felinos (WHITE &

REINE, 2009a; DIBARTOLA & WESTROPP, 2015). A diferenciação de possíveis causas de anemia é importante dado que a deficiência de eritropoietina é diagnóstico de exclusão, mesmo em pacientes com DRC (LANKHORST & WISH, 2010).

Os sinais clínicos associados a anemia incluem palidez das mucosas, lembrando que para esta avaliação deve ser levado em conta a diferença da coloração normal entre cães e gatos, anorexia, fraqueza muscular, colapso, letargia, intolerância ao exercício, taquipneia, taquicardia, redução do pulso femoral e *pica* (em gatos) (RAMSEY & GOULD, 1999a; LUSTOZA & KOGIKA, 2003; WHITE & REINE, 2009a; KORMAN et al., 2013; COUTO, 2015). A maioria dos sinais está ligada a hipóxia e aos mecanismos compensatórios relacionados a ela, os quais também podem acarretar em sopro sistólico devido ao fluxo cardíaco turbulento resultado da redução da viscosidade sanguínea e no aumento da pressão sanguínea (WHITE & REINE, 2009a; LANKHORST & WISH, 2010; CHALHOUB et al., 2011). A presença de hematoquezia ou melena não é algo muito consistente nesses pacientes, apesar dos microssangramentos gastrointestinais frequentes, sendo mais comum em cães do que em gatos (POLZIN, 2011; DIBARTOLA & WESTROPP, 2015). A apresentação de sinais relacionados a anemia pode aumentar a gravidade da síndrome urêmica (AMADOR, 2016).

Couto (2015) afirma que os felinos com anemia crônica costumam apresentar sinais clínicos agudos, posto que esses pacientes conseguem se adaptar mais facilmente ao Hct reduzido por deslocarem a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a direita, o que possibilita a liberação de oxigênio para os tecidos de forma mais rápida. Essa espécie se mostra clinicamente estável até os níveis do Hct reduzirem a um ponto determinado, quando irão apresentar os sinais agudos.

O diagnóstico laboratorial da anemia se dá através do exame de sangue, com avaliação do Hct, do VCM e do CHCM, que vai se mostrar abaixo do intervalo de referência e ausência de sinais de regeneração medular. A anemia da DRC geralmente é leve a moderada. Em cães e gatos o VG pode apresentar-se no intervalo de 20% a menos de 30%, mas níveis entre 13% a 19% são frequentes (COUTO, 2015). É de suma importância lembrar de avaliar o grau de

desidratação nesses pacientes, pois por decorrência da doença renal, é um sinal extremamente frequente, desta forma pode haver hemoconcentração, o que mascara o grau de anemia, podendo ser necessária reavaliação com o paciente hidratado (TASKER, 2012; COUTO, 2015).

A mensuração dos níveis de eritropoietina podem ser úteis para diagnosticar uma deficiência relativa deste hormônio devido a redução de sua produção pelos rins doentes (RAMSEY & GOULD, 1999b). Um estudo realizado com cães e gatos clinicamente saudáveis para mensuração da concentração sérica de eritropoietina encontrou um intervalo de referência entre 7-37 mU/mL em cães e entre 9-38 mU/mL em gatos. No mesmo trabalho também foram avaliados os níveis em pacientes anêmicos por decorrência de DRC, obtendo valores de 9-42 mU/mL em felinos, mostrando ausência de diferença significativa entre os saudáveis e doentes, o que denota a falha na regeneração dos eritrócitos nessa afecção. Não foram avaliadas amostras de cães com anemia por DRC (COOK & LOTHROP, 1994).

A punção de medula óssea pode ser realizada a fim de diagnosticar a ausência de regeneração eritrocitária e de diferenciar outras causas de anemia, como pancitopenia aplásica, aplasia pura das células vermelhas e mielofibrose (BARGER, 2003; WHITE & REINE, 2009a; GANCHO, 2015).

A avaliação do ferro sérico pode ser realizada a fim de distinguir anemia da inflamação de deficiência absoluta de ferro (quadro 5). Como existem diversos processos que podem reduzir os valores séricos de ferro, a sua mensuração não é muito específica, uma vez que pode mostrar-se diminuído devido ao sequestro pelo SMF causando pseudodeficiência de ferro, ou seja, pode estar deficiente no sangue mas não no organismo (WHITE & REINE, 2009a; TOSO, 2014).

A ferritina é a melhor indicadora da quantidade total de ferro no organismo, porém também é uma proteína de fase aguda, o que significa que seus níveis poderão estar elevados na presença de inflamação. No entanto, a concentração de ferritina abaixo dos valores de referência indicam deficiência de ferro, exceto na anemia da inflamação. A transferrina pode se elevar frente a deficiência de ferro, mas na maioria das vezes encontra-se normal (CHALHOUB et al., 2011; BOHN, 2015;).

A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) avalia indiretamente a quantidade de transferrina sérica em relação ao teor de ferro. A porcentagem de saturação mostra a relação entre a concentração sérica de ferro e a CTLF, ou seja, indica a porcentagem de CTLF que realmente está ocupada pelo ferro. A porcentagem de saturação da transferrina pode ser calculada a partir da divisão do valor de ferro sérico pelo valor da CTLF (WHITE & REINE, 2009a).

QUADRO 5 – Achados hematológicos em pacientes com deficiência de ferro e anemia da inflamação. Adaptado de White & Reine (2009a).

Exames	Deficiência de Ferro	Anemia da Inflamação
Ferro sérico	Diminuído	Diminuído
Capacidade total de ligação do ferro	Normal a aumentada	Normal a aumentada
Porcentagem de saturação	Diminuída	Normal a aumentada
Ferritina sérica	Diminuída	Normal a aumentada

Durante o tratamento com agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) alguns pacientes podem desenvolver deficiência relativa de ferro, por esta razão que a mensuração de ferro sérico é recomendada antes do início do tratamento e, em seguida, acompanhada mensalmente (CHALHOUB et al., 2011).

2.2.5 Tratamento

A presença de anemia é um fator de risco para a progressão da doença renal crônica, seja em decorrência dela ou não, tornando seu diagnóstico e tratamento de suma importância para garantir a qualidade de vida, além de influenciar positivamente no prognóstico desses animais (SPARKES et al., 2016). De forma geral, o tratamento visa manter estado nutricional adequado, reduzir os microsangramentos gastrointestinais e estimular a produção de hemácias (BARTGES, 2012).

As opções de tratamento para esse tipo de anemia incluem o uso de agentes estimuladores de eritropoiese, transfusão sanguínea, suplementação de

ferro e outros fatores para auxiliar na correção da perda de sangue recorrente e da redução da produção de eritrócitos (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011).

Agentes estimuladores de eritropoiese

A terapia mais eficaz para correção de anemias arregenerativas disponível atualmente é a reposição hormonal com eritropoietina recombinante humana (rHuEPO), a qual é uma proteína glicosilada que possui uma sequência de 165 aminoácidos idêntica a natural, com meia-vida de aproximadamente seis a dez horas (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; CHALHOUB et al., 2011). A molécula de eritropoietina é similar em todas as espécies, o que permite a ela manter atividade biológica entre outras espécies. Os cães possuem 81,3% e os gatos 83,3% de homologia com a rHuEPO (WHITE & REINE, 2009a; CHALHOUB et al., 2011).

O tratamento com essa proteína corrige uma das principais causas de anemia na DRC, eleva o Hct e ainda reduz consideravelmente a dependência de transfusões sanguíneas e as complicações a ela associadas (ESCHBACH et al., 1987; KING et al., 1992; LANKHORST & WISH, 2010; AMADOR, 2016). Contudo, seu uso também traz alguns efeitos adversos, devendo ser utilizada em quadros anêmicos que afetam significativamente a qualidade de vida do animal, o que pode ocorrer quando o Hct fica abaixo de 20% para gatos e abaixo de 30% para cães (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; WHITE & REINE, 2009a; POLZIN, 2011).

Vários AEE estão disponíveis no mercado, incluindo alfa-epoetina, beta-epoetina, alfa-darbepoetina e ativadores dos receptores de eritropoietina, que variam em seus níveis de glicosilação e frequência de administração, mas não divergem quanto a eficácia (CHALHOUB et al., 2011).

A dose inicial recomendada de epoetina é de 100 UI/kg administrada por via subcutânea três vezes na semana, até atingir o valor alvo de Hct desejado, que normalmente é o valor mínimo do intervalo de referência (25% para gatos e 35% para cães), o suficiente para suprir a demanda tecidual de oxigênio (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011; COUTO, 2015; SPARKES et al., 2016; QUIMBY, 2016). Outros autores descrevem que o valor alvo ideal de Hct varia, em média, entre 30-40% para gatos e 35-45% para cães (COWGILL, 1998; LUSTOZA & KOGIKA, 2003; WHITE & REINE, 2009a; WAKI et al., 2010; BARTGES, 2012). Uma vez alcançado esse valor, a dose de manutenção varia

entre 50-100 UI/kg, de uma a duas vezes na semana, de acordo com o hematócrito (CHALHOUB et al., 2011; BARTGES, 2012; COUTO, 2015; SPARKES et al., 2016). O aumento do Hct é dose-dependente, devendo-se tomar cuidado para não causar policitemia (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; WAKI et al., 2010).

Geralmente o animal começa a demonstrar melhora do seu estado geral entre duas a oito semanas após início do tratamento, e muitas vezes isso ocorre antes mesmo dos níveis do Hct se normalizarem (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012). Autores como Couto (2015) e Chalhoub et al. (2011) descrevem que os valores do Hct se normalizam em três a quatro semanas.

Cowgill et al. (1998) utilizou 400 UI/kg/semana para tratar cães e gatos com anemia provocada pela DRC e demonstrou que os pacientes obtiveram aumento dose-dependente na contagem de eritrócitos e de reticulócitos, na [Hb] e no Hct, além de apresentarem melhora do bem-estar geral, apetite e nível de consciência, até ganharem peso, força e voltaram a brincar.

A darbepoetina é um análogo hiperglicosilado da eritropoietina recombinante humana, apresenta meia-vida aproximadamente três vezes maior do que a epoetina, podendo ser administrada com menor periodicidade (CHALHOUB et al., 2011). Sua dose inicial é de 1 µg/kg, uma vez por semana por via subcutânea, até serem atingidos os valores-alvo previamente mencionados, podendo reduzir a frequência de administração para uma vez a cada duas ou três semanas. A resposta é esperada entre duas e três semanas, quando pode ser feito o ajuste da dose para manter o Hct no valor desejado (CHALHOUB et al., 2011; QUIMBY, 2016).

Chalhoub et al. (2011) recomendam a monitoração semanal do Hct e da contagem de reticulócitos até que estes se mostrem estáveis, e em seguida, o acompanhamento mensal deve ser realizado. No entanto, os autores alegam que não obtiveram sucesso em acompanhar semanalmente a concentração de reticulócitos, pois especulam que a elevação desses valores se deu logo após a administração de darbepoetina, e quando mensurada uma semana depois, os valores já estavam reduzidos.

Alguns autores separam o uso de darbepoetina em duas fases, a fase de indução com dose inicial de 1,5 µg/kg, via subcutânea a cada sete dias, até atingir o valor alvo definido, em seguida recomenda-se espaçar sua administração para cada duas semanas, a depender da resposta do paciente (fase de manutenção). O acompanhamento durante a primeira fase deve ser semanal para evitar a sobredosagem do paciente e consequente policitemia, já na fase de manutenção o Hct pode ser repetido uma vez ao mês (POLZIN, 2011; BARTGES, 2012; QUIMBY, 2016).

Foram realizados estudos com cães e gatos para definir a dose ideal de darbepoetina comparando com a dose inicial de pacientes humanos (0,45-0,75 µg/kg/semana) para tratamento de anemia decorrente da DRC. O estudo em cães foi ineficaz em definir por ter um número muito pequeno de animais, enquanto o de gatos conseguiu estabelecer a dose inicial de 1 µg/kg que se mostrou mais eficaz do que a dose inicial de humanos (0,45 µg/kg) (CHALHOUB et al., 2012; FIOCCHI et al., 2017; STEINBACH, 2017).

A darbepoetina possui custo mais elevado do que a epoetina (QUIMBY, 2016). Todavia, o uso da epoetina como AEE possui mais relatos de indução de anticorpos anti-eritropoietina, anulando os efeitos benéficos da terapia em longo prazo em aproximadamente 20% a 70% dos pacientes, além de também estar relacionada com a indução de APCV (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; ROUDEBUSH et al., 2009; WHITE & REINE, 2009a; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012; COUTO, 2015; QUIMBY, 2016).

White & Reine (2009a) e Polzin (2011) descrevem que essa formação de anticorpos é reversível e cessa com a interrupção do tratamento com epoetina, mas há necessidade de transfusões sanguíneas para manter o Hct. No entanto, outros pesquisadores afirmam que leva muito tempo para esses anticorpos se dissiparem e, por isso, os pacientes se tornam dependentes de transfusões, posto que novo tratamento com rHuEPO fica fora de questão, e neste ponto, muitos tutores optam pela eutanásia (PLOTNICK, 2007; CHALHOUB et al., 2011; STEINBACH, 2017). Devido ao baixo risco de produção de anticorpos pela darbepoetina esta pode ser iniciada mais cedo do que o recomendado para a epoetina (BARTGES, 2012).

Conforme Polzin (2011), ainda não está disponível um teste de detecção de anticorpos anti-eritropoietina, mas quando há suspeita dessa formação ou quando não foram identificadas outras causas de falha à terapia, pode ser realizada punção de medula óssea, na qual poderá evidenciar aumento da relação mieloide/eritroide.

Os efeitos adversos mais comumente relatados são hipertensão sistêmica, convulsão, deficiência de ferro, policitemia, vômito, febre, desconforto e eritema no local de aplicação, tanto no uso da epoetina quanto da darbepoetina. No entanto, esses efeitos apresentam menor incidência com a última (COWGILL et al., 1998; WHITE & REINE, 2009a; SPARKES et al., 2016; FIOCCHI et al., 2017). A hipertensão sistêmica é a mais descrita e sua ocorrência é associada ao aumento da resistência vascular periférica causada pela reversão da vasodilatação como mecanismo compensatório da anemia, podendo elevar-se em até 30 mmHg (WHITE & REINE, 2009a; BROWN, 2016).

De acordo com Sparkes *et al.* (2016) a falha à terapia com AEE está relacionada principalmente com a presença de comorbidades, sangramentos gastrointestinais, deficiência de ferro e ocorrência de APCV com a indução de anticorpos anti-eritropoietina. A manifestação da APCV se dá com a piora da anemia (visto que estes anticorpos também atacam a eritropoietina endógena), ausência de policitemia e de resposta ao tratamento com AEE. Geralmente esses pacientes se tornam dependentes de transfusão durante muitos meses (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011; SPARKES et al., 2016).

No entanto, King *et al.* (2002) e White & Reine (2009a) descrevem que o tratamento com análogos da eritropoietina apresenta consideráveis taxas de sucesso e significativa melhora na qualidade de vida, mas seus riscos devem ser discutidos com os tutores. Contudo, foi possível inferir que a deficiência relativa de eritropoietina é um dos principais agravantes da anemia arregenerativa que ocorre em muitos pacientes com DRC (COWGILL, 1992; KING et al., 2002; FISHBANE, 2008).

Um estudo foi realizado com a utilização da eritropoietina recombinante canina (rcEPO) para tratar cães com anemia da DRC. A dose inicial utilizada foi de 100 U/mL, três vezes na semana por via subcutânea, sendo ajustada a cada uma ou quatro semanas até atingir o Hct alvo entre 35-45%. Os resultados

obtidos demonstraram que a rcEPO estimula a produção de eritropoietina sem provocar a criação de anticorpos. Outra parte do estudo foi utilizar rcEPO para restaurar a produção de eritrócitos em cães com APCV induzida por tratamento prévio com rHuEPO, no entanto, não houve eficácia no grupo avaliado (RANDOLPH et al., 2004).

A figura 31 apresenta um fluxograma para escolha da terapia com AEE para pacientes anêmicos por DRC.

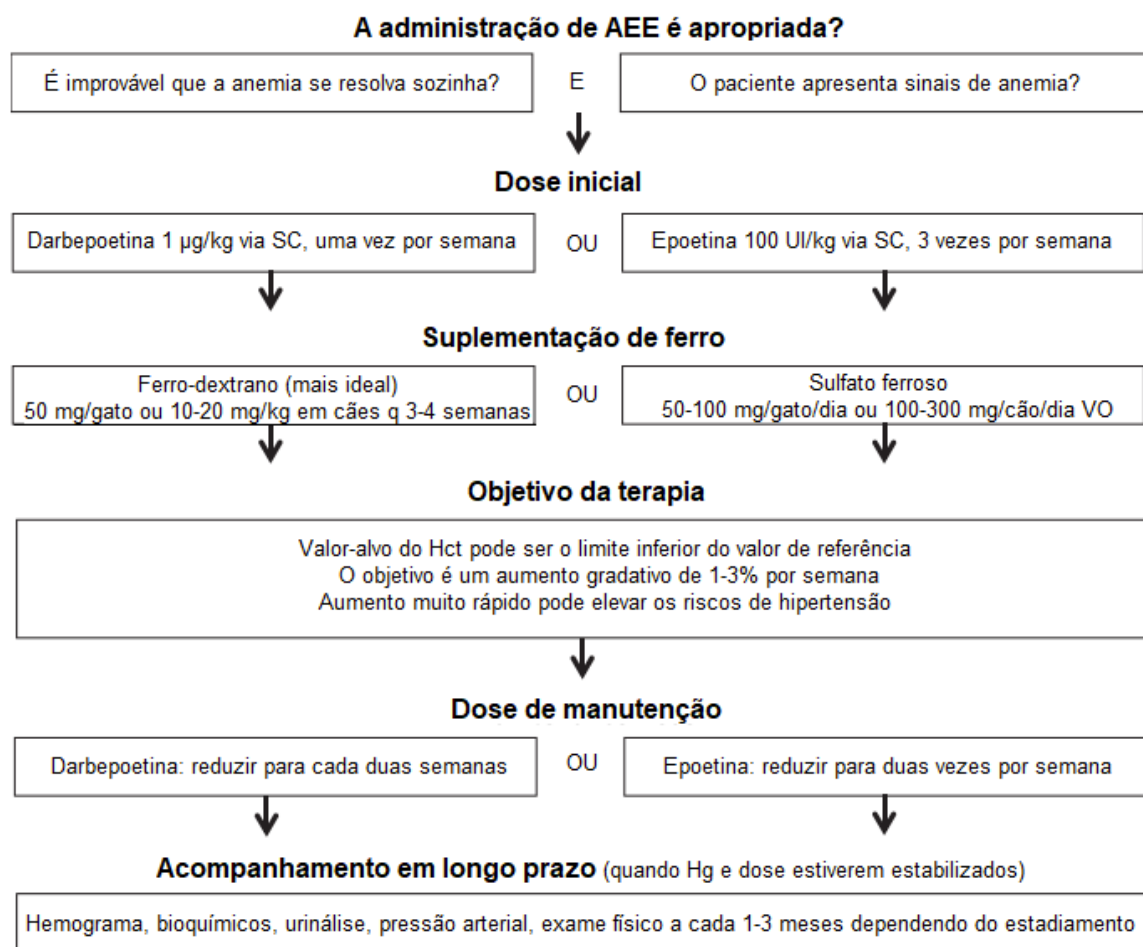


FIGURA 31 – Fluxograma de decisão para o uso de AEE. Adaptado de Chalhoub *et al.* (2011) e Quimby (2016).

Transfusão sanguínea

A transfusão para tratamento de anemia associada a DRC possui resultados limitados, sendo mais indicada quando ocorrem perdas agudas de sangue ou em pacientes com sinais clínicos bastante graves de anemia, geralmente associados a Hct variando de 12-15% em cães e 8-12% em gatos

(LUSTOZA & KOGIKA, 2003; CHALHOUB et al., 2011; SPARKES et al., 2016; ABRAMS-OGG & BLOIS, 2017). Para os pacientes anêmicos por DRC é indicado a transfusão de sangue total ou concentrado de hemácias, sendo o último o mais indicado, uma vez que estes se apresentam normovolêmicos (COUTO, 2015). A vantagem de se usar o concentrado de hemácias é que este é capaz de fornecer a mesma capacidade de oxigenação que o sangue total, mas com um volume muito menor. A sobrevida das hemácias transfundidas em pacientes não-urêmicos é de 21 a 48 dias (WHITE & REINE, 2009a).

A taxa de administração é variável, porém não deve exceder 22 mL/kg/dia e não deve ultrapassar o período quatro horas para evitar contaminação bacteriana. É possível prever o aumento do Hct do receptor pois a cada 2,2 mL/kg de sangue total transfundido em cães é capaz de elevar o Hct em 1%, caso o doador possua Hct 40%. Nos felinos a administração de uma unidade (50-70 ml) de sangue total ou concentrado de hemácias aumenta o Hct do receptor em aproximadamente 5%, assumindo que não há presença de focos de hemorragia ou hemólise. O Hct deve ser feito entre uma e duas horas após o término da transfusão (WHITE & REINE, 2009a; COUTO, 2015).

As principais desvantagens dessa terapia incluem a possibilidade de causar reação imune devido a incompatibilidade do doador com o receptor (por exemplo, urticária, hemólise e febre), a disponibilidade limitada de bolsas de sangue, a sobrevida reduzida do sangue transfundido em pacientes com síndrome urêmica e os custos elevados associados a essa terapia (CHALHOUB et al., 2011; COUTO, 2015). Além do mais, deve ser evitada em pacientes com doenças cardiovasculares previamente diagnosticadas ou como mecanismo compensatório da anemia na DRC (WILSON et al., 2010).

Suplementação de ferro

Sabe-se que a deficiência de ferro é um dos principais fatores associados às falhas do tratamento com AEE, sendo sua suplementação necessária para todos os pacientes sob o uso dessas medicações (PLOTNICK, 2007; WHITE & REINE, 2009a; CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011). A redução desse mineral na circulação durante o uso de AEE se deve a utilização de ferro para a eritropoiese que pode exaurir os estoques, pela suplementação

oral sem a devida absorção intestinal, ou pela deficiência funcional de ferro decorrente dos elevados níveis de hepcidina (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011).

Os níveis desse mineral devem estar normais antes de se iniciar a reposição, pois sua deficiência também pode evidenciar indiretamente a presença de microsangramentos gastrointestinais, e após o início da terapia pode ser monitorado a cada três ou quatro semanas (WHITE & REINE, 2009a; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012).

A suplementação de ferro pode ser feita por via oral (sulfato ferroso) na dose recomendada de 50-100 mg/gato/dia e 100-300 mg/cão/dia, mas sua absorção tende a ser baixa pelo intestino e os animais podem rejeitar por causa do gosto amargo; ou via intramuscular com ferro-dextrano na dose de 50 mg/gato e 10-20 mg/kg em cães, que pode ser feita a cada três ou quatro semanas durante a terapia com rHuEPO, e talvez seja a melhor alternativa para manter os níveis desse mineral (LUSTOZA & KOGIKA, 2003; WHITE & REINE, 2009a; CHALHOUB et al., 2011; BARTGES, 2012; SPARKES et al., 2016; QUIMBY, 2016).

De acordo com Sparkes *et al.* (2016) a suplementação de ferro sozinha não é eficaz para o tratamento da anemia da DRC, mas aumenta a eficácia do uso de AEE em humanos, algumas evidências sugerem o mesmo para gatos.

No entanto, essa suplementação deve ser feita com cautela quando há suspeita de inflamação causando deficiência relativa de ferro, se fazendo necessária a investigação de possíveis comorbidades e infecções, visto que esse mecanismo é considerado de defesa contra microorganismos patogênicos que utilizam ferro como substrato (CHALHOUB et al., 2011; BARTGES, 2012).

Outros tratamentos

O uso de esteroides anabolizantes, como decanoato de nandrolona e estanzolol, são citados como estimulantes da eritropoiese em humanos, entretanto a sua eficácia não é comprovada (CHALHOUB et al., 2011). Em animais, estes são utilizados para incitar o apetite além da produção de hemácias, porém há controvérsia quanto a estimulação da eritropoiese, além de comprovado efeito hepatotóxico (BARTGES, 2012). Sparkes *et al.* (2016) e Chalhoub *et al.*

(2011) não recomendam o uso destes em felinos pela falta de comprovação de sua eficácia e presença de efeitos hepáticos adversos.

As rações terapêuticas geralmente possuem quantidades adequadas das vitaminas que auxiliam na produção de eritrócitos, contudo, a hiporexia é um dos sinais associados à doença renal crônica, e por muitas vezes se torna necessária a suplementação dessas vitaminas associada as outras terapias (ROUDEBUSH, 2009; CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012; SPARKES et al., 2016). As principais envolvidas na eritropoiese são as do complexo B, como niacina (B3), piridoxina (B6), ácido fólico (B9) e cobalamina (B12), e quando deficientes, podem agravar a anemia e aumentar a resistência à eritropoietina (CHALHOUB et al., 2011). Bartges (2012) relata que a deficiência do complexo B não é comum em pacientes doentes renais, mesmo que sua excreção seja feita por via renal e que poliúria seja um sintoma frequente.

Além das vitaminas do complexo B, a L-carnitina também está associada à eritropoiese, acredita-se que esse aminoácido aumenta as UFC-E, porém não existem relatos de sua concentração em felinos com DRC (CHALHOUB et al., 2011).

Como a presença de toxinas urêmicas é um agravante da anemia da DRC por causar gastroenterites com subsequente perda de sangue e estimular a hipergastrinemia, tratar esses sintomas pode ser eficaz para auxiliar no restabelecimento do hematócrito normal de forma mais rápida. O uso de agentes bloqueadores dos receptores de histamina, como a ranitidina e a famotidina, e/ou de inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, podem auxiliar reduzindo a produção ou diminuindo a secreção de ácido clorídrico no estômago, respectivamente; os últimos são considerados os mais potentes antiácidos por inibirem da bomba de potássio-hidrogênio presente na membrana celular. O sucralfato também é um antiácido que pode ser utilizado no tratamento de ulcerações no trato gastrointestinal (CHALHOUB et al., 2011; POLZIN, 2011; BARTGES, 2012; QUIMBY, 2016).

A próxima etapa deste trabalho consiste em relatar brevemente alguns casos de anemia decorrente da DRC atendidos no Hospital Veterinário de Animais de Companhia da UnB, a fim de demonstrar sua ocorrência na rotina da clínica médica.

3. RELATO DE CASOS

Foram avaliados onze pacientes do Hospital Veterinário de Animais de Companhia da Universidade de Brasília diagnosticados com anemia por decorrência de doença renal crônica. Estes relatos tem finalidade por mostrar a ocorrência da anemia da DRC e o acompanhamento do quadro de acordo com a terapia prescrita, das vezes que esta foi realizada.

Materiais e métodos

Os pacientes foram escolhidos por meio de análise da ata de cães e gatos da clínica médica referentes ao ano de 2018 e por conversa com as residentes e médicas veterinárias do HVet-UnB, sendo o principal pré-requisito a presença da anemia em pacientes com DRC, não excluindo aqueles com outras comorbidades. Dentre estes, três são felinos sem raça definida, os outros oito pacientes são caninos de várias raças. O estadiamento da DRC foi baseado no *guideline* da IRIS de 2017. Os valores de referência do hemograma apresentados são aqueles utilizados no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária do HVet-UnB.

Caso 1

Cão, fêmea, 14 anos, Teckel, diagnosticada com DRC (IRIS III) no entanto apresentava quadro de injúria renal aguda (IRA) após utilização de anti-inflamatório não esteroide com desenvolvimento de anemia. Os valores obtidos na data desta avaliação (dia 1) foram: VG 19% (37-55), VCM 68 fl (60-77), CHCM 35% (32-36), caracterizando anemia normocítica normocrômica sem sinais de regeneração. Foi realizada transfusão sanguínea no dia seguinte (dia 2) com elevação do VG para 25%, no dia 3 subiu para 34% com presença de reticulócitos (absolutos: 1.509.700/ μ L), no dia 8 caiu para 32% ainda com presença de regeneração (absolutos: 88.540 reticulócitos/ μ L), no dia 22 houve decréscimo para 31% com baixa contagem de reticulócitos (absolutos: 26.820/ μ L) (figura 32).

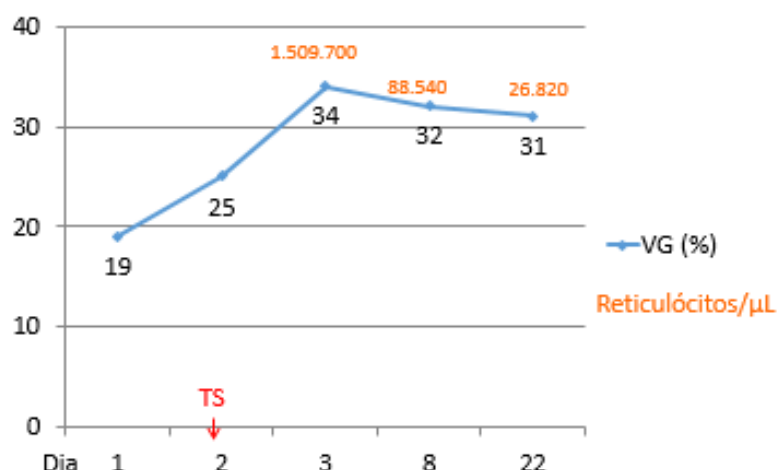


FIGURA 32 – Valores do hemograma do paciente. TS = transfusão sanguínea.

A paciente ainda não havia retornado até a data desse relato, no entanto foi possível observar a eficácia da transfusão sanguínea para rápida elevação do VG.

Caso 2

Cão, macho, 2 anos, Spitz Alemão, diagnosticado com DRC (IRIS I) por decorrência de leishmaniose, apresentando quadro recorrente de anemia, tendo sido tratado previamente com decanoato de nandrolona (2 mg/kg q 7 dias, 7 aplicações) com obtenção de resultados positivos. No dia 1 o paciente apresentava VG 20% (37-55), VCM 67 fl (60-77), CHCM 32% (32-36), com presença de reticulócitos (absolutos: 66.660 reticulócitos/μL), caracterizando anemia normocítica normocrômica com leves sinais de regeneração, foi iniciada terapia com rHuEPO (100 UI/kg, q 3 dias) pois o animal não pode passar por transfusão sanguínea por incompatibilidade com os doadores.

No dia 9 apresentava VG 23%, decaindo para 13% no dia 57 sem sinais de regeneração. Na manhã seguinte (dia 58) foi realizada transfusão sanguínea com elevação do VG para 22%. No dia 70 o VG apresentava-se em 20%, quando foi decidido reduzir a frequência de administração da rHuEPO para cada 2 dias. Houve estabilização deste valor até o dia 105, quando o VG caiu abruptamente para 9% e foi realizada nova transfusão sanguínea elevando-o para 29% e foi reintroduzido o decanoato de nandrolona (2 mg/kg q 7 dias).

No dia 138 o VG estava em 18% e sem sinais de regeneração, decaindo para 11% no dia 153, quando foi realizada outra transfusão que elevou o VG para 34%, com posterior aumento para 40% no dia 161. Nos dias 165 e 169 o VG regrediu para 35% e 25%, respectivamente, com ausência de sinais de regeneração e o animal veio a óbito dias após a última avaliação (figura 33).

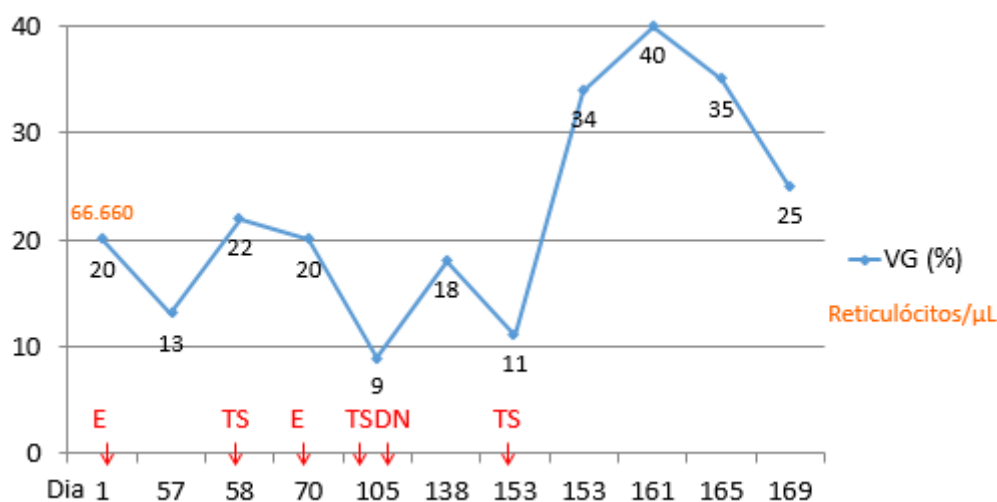


FIGURA 33 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; DN = decanoato de nandrolona.

Neste caso, a terapia com rHuEPO não se mostrou muito eficaz para elevação do hematócrito, mas manteve-o estabilizado até certo ponto. Com as quedas abruptas do VG foram necessárias as realizações de três transfusões sanguíneas que conseguiram um maior aumento dos níveis sanguíneos, mas que não se manteve por muito tempo devido a sobrevida mais curta dessas hemácias transfundidas, provavelmente porque o paciente também apresentava-se azotêmico durante esse período de avaliação, influenciando negativamente nesse tempo, conforme descrito na literatura. Não foi possível correlacionar o grau de anemia com o prognóstico do paciente visto que este também continha leishmaniose como causa e agravante da DRC, a qual não se mostrava estabilizada.

Caso 3

Cão, fêmea, 7 anos, Beagle, chegou ao HVet-UnB com diagnóstico de DRC (IRIS IV), anemia e síndrome urêmica realizado por colega veterinário. Em exame realizado em laboratório externo (valores de referência fornecidos pelo

laboratório em questão), a paciente apresentava VG 34,3% (37-55), VCM 82,45 fl (60-72), CHCM 34,11% (31-37), caracterizando anemia macrocítica normocrômica com sinais de regeneração (anisocitose).

Um mês após a realização deste exame a paciente foi atendida pela primeira vez no HVet-UnB onde foi realizado novo exame: VG 22% (37-55), VCM 78 fl (60-77), CHCM 34% (32-36), com presença de reticulócitos (absolutos: 2.820 reticulócitos/ μ L) caracterizando anemia macrocítica normocrômica com sinais leves de regeneração. A paciente foi mantida internada durante dois dias devido a síndrome urêmica grave, com prescrição de rHuEPO (100 UI/kg/3 vezes por semana), quando foi encaminhada para outra clínica para passar o fim de semana, no entanto, a paciente não havia retornado até a data desse relato (figura 34).

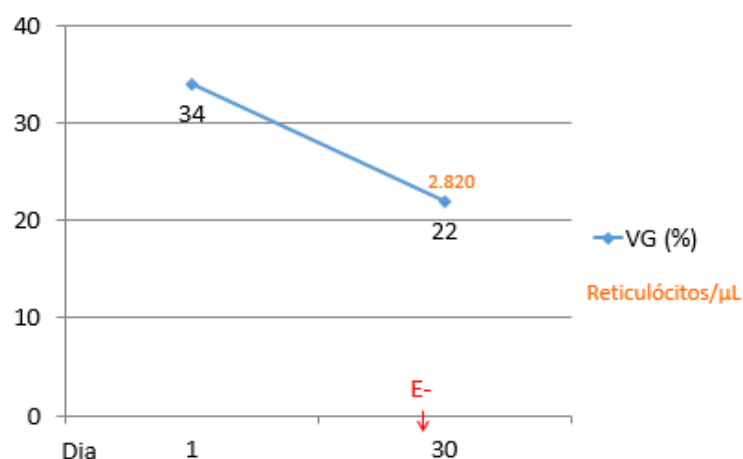


FIGURA 34 – Valores do hemograma do paciente. E- = tratamento com rHuEPO prescrito mas não realizado.

Caso 4

Cão, fêmea, 10 anos, Pitbull, foi diagnosticada com DRC (IRIS IV) no HVet-UnB, desenvolvendo anemia e síndrome urêmica. A paciente apresentou os seguintes resultados no dia 1: VG 19% (37-55), VCM 66 fl (60-77), CHCM 36% (32-36), anemia arregenerativa normocítica normocrômica, passando por transfusão sanguínea no dia 9. Foi mensurada a eritropoietina no dia 15, com resultado 2,8 mUI/mL (5-35); o VG do dia 21 mostrava-se normal, em 42%, no entanto foi administrada rHuEPO (100 UI/kg, três vezes por semana). Houve decréscimo desse valor no dia 33, apresentando-se em 33% mas haviam sinais

de regeneração medular (policromasia e anisocitose leves), nove dias depois (dia 42) o VG se manteve estável em 32%.

No dia 59 a paciente voltou a apresentar sinais de anemia, com VG 28% e sem presença de reticulócitos, mas ainda com a utilização de eritropoietina recombinante. No dia 95 o VG já estava normalizado em 41% e com sinais de regeneração (reticulócitos absolutos em 117.610/ μ L), uma única aplicação de ferro-dextrano foi realizada no dia 104. O Hct ficou estabilizado por 4 meses, mas apresentou regressão para 23% e a paciente veio a óbito dias depois por complicações hepáticas não relacionada à anemia ou à DRC (figura 35).

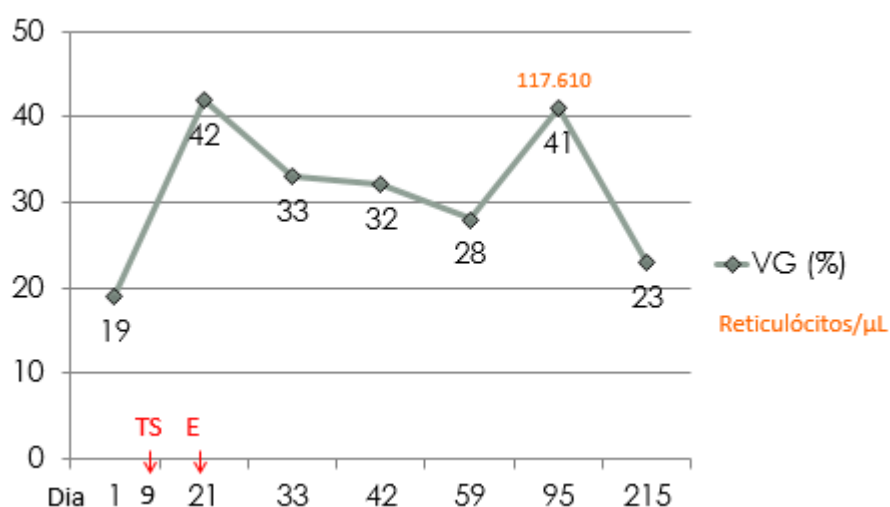


FIGURA 35 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea.

Neste caso foi possível observar o uso de rHuEPO obtendo resultados positivos, com elevação e estabilização do Hct dentro dos valores desejados, contudo, novamente não foi executável a correlação da anemia com o prognóstico por decorrência de outras comorbidades mais graves.

Caso 5

Felino, fêmea, 3 anos, SRD, diagnosticada com DRC (IRIS IV) decorrente de pielonefrite com presença de ureterólito. A paciente desenvolveu anemia normocítica normocrômica, apresentando VG 21% (24-45), VCM 44 fl (39-55), CHCM 33% (30-36) no dia 1. Quinze dias depois (dia 16), a anemia se manteve com VG 23% com ausência de reticulócitos, quando foi feita prescrição de rHuEPO (100 UI/kg três vezes por semana), mas a tutora não realizou as

aplicações. No dia 24 a paciente manteve VG 22%, no entanto havia presença de 9.080 reticulócitos agregados/ μL e 208.840 ponteados/ μL , indicando processo antigo de resposta medular. Duas semanas depois o Hct se mostrava estabilizado em 21% com 29.750 reticulócitos agregados/ μL e 76.500 ponteados/ μL , contudo a paciente veio a óbito após desenvolver síndrome urêmica grave dias depois da última avaliação (figura 36).

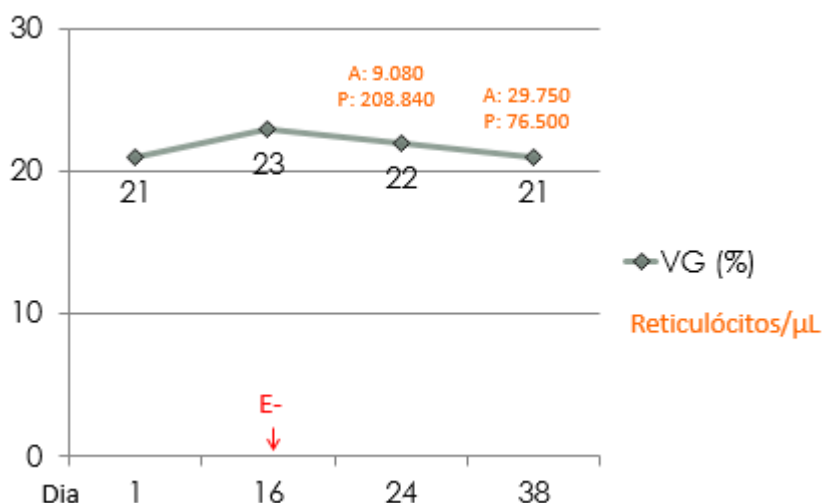


FIGURA 36 – Valores do hemograma do paciente. E- = tratamento com rHuEPO prescrito mas não realizado; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados.

Neste caso, a paciente em questão apresentou declínio lento do Hct com presença de resposta medular. A ocorrência da anemia não foi associada ao prognóstico por ter se mantido relativamente estável mesmo com o agravo da azotemia.

Caso 6

Cão, macho, 5 anos, Shih tzu, chegou ao HVet-UnB e foi diagnosticado com gastroenterite medicamentosa e IRA após administração de diclofenaco de sódio por vários dias, desenvolvendo DRC (IRIS IV) e anemia. No dia 1, apresentava anemia arregenerativa normocítica normocrômica com VG 14% (37-55), VCM 68 fl (60-77), CHCM 34% (32-36) e ausência de reticulócitos, foi realizada transfusão sanguínea que elevou o Hct para 25%. No dia 3, o VG havia elevado para 27% com ausência de reticulócitos, decaindo para 23% no dia 22, quando foi realizada nova transfusão e prescrito o terapia com rHuEPO (100 UI/kg

três vezes por semana) e ferro-dextrano (10-20 mg/cão). No dia 55 o paciente ainda apresentava-se anêmico com VG 13%, sem presença de reticulócitos. Uma semana depois o VG se manteve em 12% ainda sem sinais de regeneração, no entanto, até a finalização deste trabalho o paciente não havia retornado depois da última avaliação (figura 37).

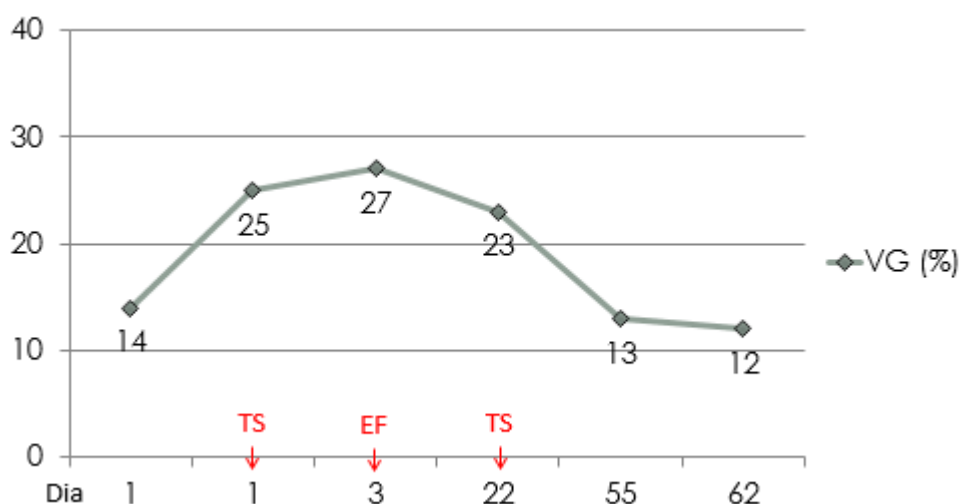


FIGURA 37 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano.

Com este caso observou-se que a realização do tratamento com rHuEPO associada a suplementação de ferro e transfusão sanguínea não foi capaz de elevar os níveis do Hct, se fazendo necessária a pesquisa por outras comorbidades, presença de hemoparasitas ou o possível desenvolvimento de APCV devido a administração de eritropoietina exógena.

Caso 7

Cão, macho, 15 anos, Yorkshire, diagnosticado com DRC (IRIS III) com desenvolvimento de anemia decorrente da doença. Paciente apresentava VG 23% (37-55), VCM 69 fl (60-77), CHCM 37% (32-36), com presença de reticulócitos (absolutos: 29.880 reticulócitos/ μ L). No dia 3 o VG baixou para 20%, sem reticulócitos, sendo realizada prescrição de ferro-dextrano (10-20 mg/cão) e rHuEPO (100 UI/kg três vezes por semana) no dia 7.

Uma semana após a primeira aplicação de eritropoietina (dia 20) o VG subiu para 28% com sinais de regeneração leve (metarrubríctos). No dia 41 o paciente já não apresentava mais sinais de anemia, apresentando VG 46% com

sinais de regeneração (reticulócitos absolutos: 290.700/ μ L) então a terapia com rHuEPO foi reduzida para duas vezes por semana, com a estabilização do Hct em 52% na avaliação do dia 78, a frequência diminuiu para uma vez na semana, permanecendo assim até então (figura 38).

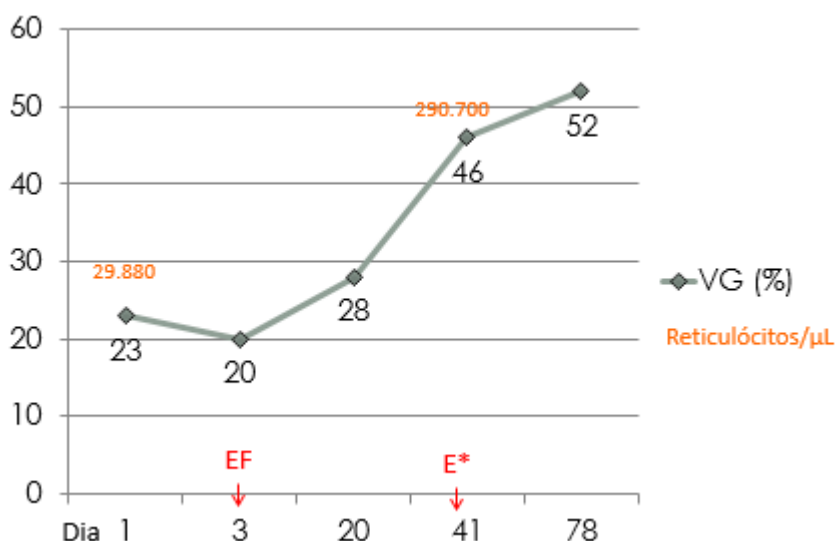


FIGURA 38 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano.

No caso em questão a administração de rHuEPO acompanhada da suplementação de ferro mostrou-se extremamente eficaz em elevar e manter os níveis do Hct, não sendo necessária a associação com outras terapias.

Caso 8

Felino, macho, 6 anos, mestiço de Persa, chegou ao HVet-UnB com queixa de inapetência e foi diagnosticado com DRC (IRIS IV), por decorrência de rins policísticos (PKD), e anemia. Na primeira avaliação (dia 1) apresentou VG 24% (24-45), VCM 55 fl (39-55), CHCM 33% (30-36), mas no dia 3 o VG já havia diminuído para 21% e permanecia com ausência de reticulócitos, portanto, no dia 11 foi iniciada terapia com vitamina B12 (0,5-2 ml/gato), rHuEPO (100 UI/kg três vezes por semana) e ferro-dextrano (1 ml/gato).

No dia 29 o VG se manteve em 20%, no entanto havia presença de reticulócitos (absolutos: 38.400 agregados/ μ L e 19.200 ponteados/ μ L) indicando início de resposta regenerativa. A partir do dia 43 as aplicações de eritropoietina reduziram para duas vezes por semana visto que o VG encontrava-se em 34%,

com ausência de reticulócitos, mantendo-se assim até a realização desse relato (figura 39).

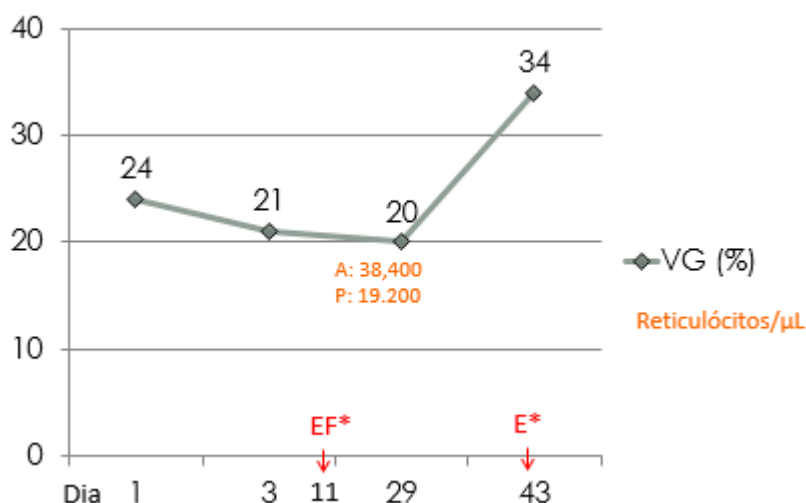


FIGURA 39 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados.

Este caso possibilitou a análise do tratamento da anemia com administração de eritropoietina exógena associada a suplementação de ferro e de vitamina B12, demonstrando resultados positivos, com elevação e estabilização do Hct dentro dos valores desejados.

Caso 9

Felino, fêmea, 10 anos, SRD, em acompanhamento da DRC (IRIS III) obteve VG 24% (24-45), VCM 49 fl (39-55), CHCM 32% (30-36) no dia 1 com presença de reticulócitos (absolutos: 29.400 agregados/ μ L e 39.200 ponteados/ μ L) indicando resposta medular antiga. No dia 12 o VG já havia decrescido para 16%, quando foi prescrita rHuEPO (100 UI/kg três vezes por semana) mas não foi realizada até o dia 34. No dia 27 o VG se manteve em 18% com presença de reticulócitos (absolutos: 10.590 agregados/ μ L e 14.120 ponteados/ μ L). No dia 41, sete dias após a primeira aplicação de eritropoietina, o VG havia elevado para 25% com reticulócitos (absolutos: 35.220 agregados/ μ L e 5.870 ponteados/ μ L), mostrando sinais de regeneração pela medula (figura 40).

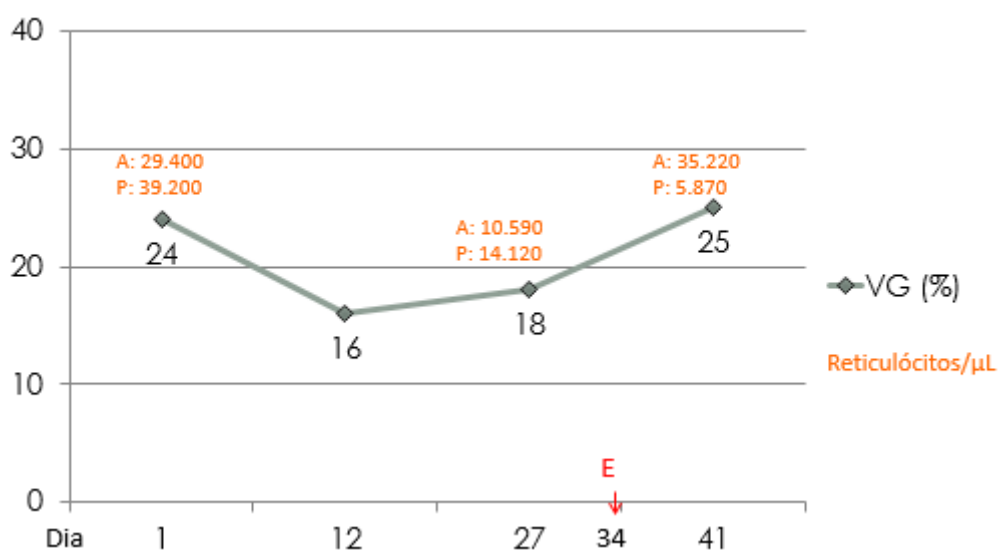


FIGURA 40 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; A = reticulócitos agregados; P = reticulócitos ponteados.

Este relato foi realizado antes do próximo retorno da paciente, impossibilitando o acompanhamento da terapia com AEE, contudo, após a primeira aplicação foi possível observar que a rHuEPO foi capaz de elevar os níveis do Hct, mostrando resultado favorável.

Caso 10

Cão, macho, 16 anos, Yorkshire, paciente em acompanhamento de DRC (IRIS II) desenvolveu quadro anêmico, apresentando VG 34% (37-55), VCM 74 fl (60-77), CHCM 31% (32-36) no dia 1. No mês seguinte (dia 52) o VG estava em 31% e caiu para 29% no dia 111, mas desta vez havia presença de reticulócitos (absolutos: 79.230/ μ L) indicando resposta regenerativa. O paciente não foi tratado para anemia, e quatro meses depois ainda apresentava VG 27%, vindo a óbito dias depois em decorrência de outras complicações (figura 41).

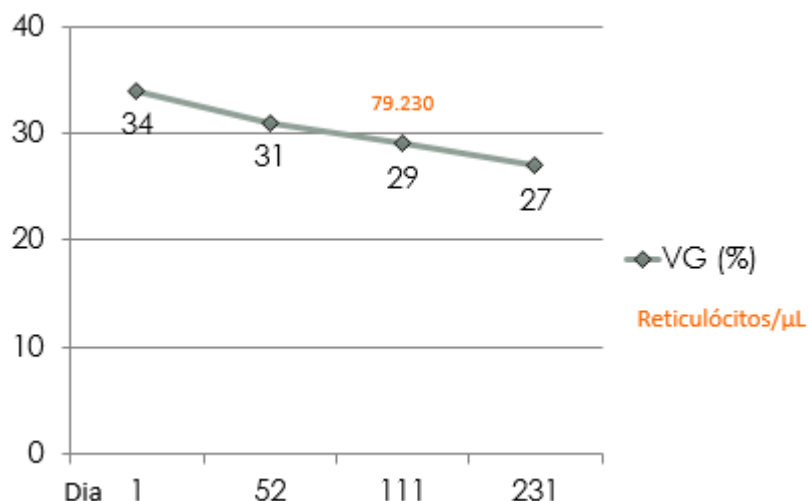


FIGURA 41 – Valores do hemograma do paciente.

Com este relato infere-se que em alguns pacientes, como no do caso em questão, a ausência do tratamento da anemia não se faz necessária quando presente em níveis leves a moderados e, provavelmente, não interfere na qualidade de vida, visto que esta não influenciou no prognóstico do paciente que veio a óbito por outras comorbidades.

Caso 11

Cão, macho, 16 anos, Poodle, paciente em acompanhamento de DRC (IRIS II) desenvolveu anemia, apresentando VG 21% (37-55), VCM 62 fl (60-77), CHCM 34% (32-36), presença de reticulócitos (absolutos: 36.960/µL), indicando anemia normocítica normocrômica arregenerativa no dia 1. No dia 8 o VG se manteve em 23% com indícios de regeneração moderada (reticulócitos absolutos: 170.850/µL), e no dia 16 foi realizada transfusão sanguínea com elevação do VG para 37%, no dia 20, mas sem sinais de resposta medular.

Dez dias depois, o VG voltou a cair para 25% sem regeneração (reticulócitos absolutos em 10.600/µL), e no dia 35 foi prescrito rHuEPO (100 UI/kg três vezes na semana) e ferro-dextrano (10-20 mg/cão). No dia 42 o Hct estava em 19% e os reticulócitos absolutos em 149.940/µL indicando sinal de regeneração medular, ainda assim também foi prescrito a administração de vitamina B12, elevando o VG e os reticulócitos absolutos para 25% e 245.700/µL, respectivamente, no dia 56. No dia 63, o paciente apresentava VG 30% e

reticulócitos absolutos em 65.600/ μ L, indicando ainda processo regenerativo, no entanto, o paciente veio a óbito dois dias depois decorrente de outra comorbidade (figura 42).

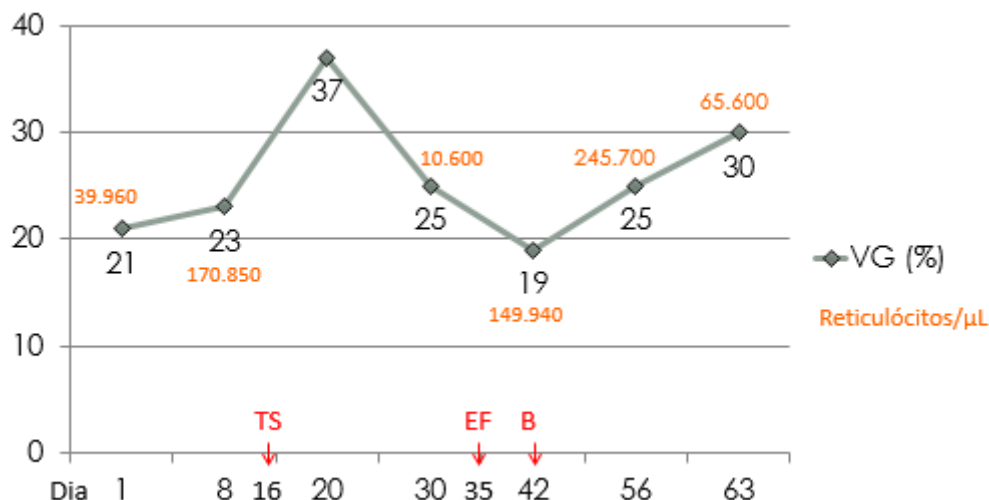


FIGURA 42 – Valores do hemograma do paciente. E = rHuEPO; TS = transfusão sanguínea; F = ferro-dextrano; B = vitamina B12.

Por meio deste relato observa-se que a transfusão sanguínea novamente foi capaz de elevar os valores do Hct porém decaindo dias depois. A administração de eritropoietina exógena no entanto, mostrou-se efetiva na elevação e manutenção do Hct.

3.1 Discussão

A partir dos casos relatados foi possível observar que a anemia decorrente da doença renal crônica se apresenta como normocítica normocrômica arregenerativa, e na maioria das vezes em graus leves a moderados (WHITE & REINE, 2009b).

Dos 11 animais avaliados, apenas três não estavam classificados em estágio III/IV da DRC, definido pela IRIS em 2017, o que foi consistente com o descrito por Polzin (2011).

O tratamento da anemia, quando realizado, condiz com o que é apresentado na literatura. A transfusão sanguínea, das vezes que foi realizada, mostrou-se eficaz para elevação rápida do hematócrito, no entanto, este na maioria das vezes não se manteve elevado por muito tempo, mas quando

associado a terapia com AEE obteve-se a estabilização do VG por tempo mais prolongado. O tratamento com rHuEPO apresentou-se efetivo na maioria das vezes, porém com elevação lenta da concentração de hemácias. Dos cinco pacientes que responderam muito bem a administração de eritropoietina exógena, em um o caso estava muito recente e não foi possível acompanhar a progressão do VG de forma efetiva e outro veio a óbito por outras complicações, contudo nos outros três mostrou-se bastante eficaz na estabilização do Hct. A associação das duas terapias conseguiu manter os níveis do Hct por tempo maior em três dos quatro casos em que foi realizada.

Nos casos em que não houve resposta adequada à terapia com AEE, uma das alternativas era investigar por outras comorbidades que poderiam causar anemia, além de realizar punção medular para avaliar o grau de regeneração e possível desenvolvimento de APCV.

Os dois pacientes que não foram tratados vieram a óbito, mas não foi possível associar a gravidade do caso com o grau de anemia apresentado, um dos casos apresentou piora significativa decorrente de síndrome urêmica mas não apresentava anemia severa; o outro veio a óbito em decorrência de outras comorbidades com anemia moderada.

Para a eficácia do tratamento, o tutor deve estar disposto a realiza-lo, visto que na maioria das vezes não há necessidade de administração nosocomial das medicações, assim, estes devem ser alertados de sua importância e de todos os riscos relacionados.

A mensuração de eritropoietina foi realizada apenas em um dos casos apresentados, mostrando-se abaixo dos valores de referência, o que ocorre na maioria das vezes, visto que a redução dos seus níveis é um dos principais fatores causadores de anemia decorrente de lesão renal. Esta mensuração não é rotineira, talvez por inferir-se que esta é a causa principal desta afecção, contudo esta conclusão se torna precipitada uma vez que existem outras causas e agravantes da anemia nos pacientes com DRC. Além do mais, questiona-se a sua real utilidade uma vez que a sua elevação durante o tratamento com rHuEPO não trará muitas informações válidas se o hemograma estiver sendo acompanhado, até porque a anemia pode ser decorrente de outras causas nesses pacientes

Com os presentes relatos, não foi possível associar a gravidade de anemia com o prognóstico dos pacientes uma vez que o número de casos foi muito pequeno. Além disso, muitas vezes estes apresentavam-se em estado crítico, decorrente de comorbidades, e com quadro anêmico leve a moderado, além de não apresentarem sintomatologia associada à anemia, sendo esta por muitas vezes um achado laboratorial.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o exposto, foi possível observar que a anemia é uma complicação importante da doença renal crônica. O acompanhamento dos pacientes com DRC deve ser feito a fim de monitorar também os níveis relacionados às hemácias.

Por estas razões, o reconhecimento dos sintomas e o diagnóstico precoce da anemia se torna essencial para poder instituir a terapia adequada o mais precocemente possível, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos.

O tratamento se mostra na maioria das vezes muito eficaz, e o uso de AEE tem se tornado cada dia mais frequente obtendo boas respostas. Naqueles casos em que não há resposta deve ser feita a pesquisa por outras afecções que possam resultar em anemia, além de punção medular para avaliar as células progenitoras eritroides em busca de possíveis indicativos do desenvolvimento de aplasia pura das células vermelhas. Um dos pontos que deve ser levado em conta é o empenho dos tutores em realizar o tratamento, o que é de suma importância para a sua eficácia. Estes também devem ser alertados de todos os riscos envolvidos no tratamento da anemia com AEE e também de todos aqueles relacionados à ausência de terapia, principalmente quando esta está influenciando negativamente a qualidade de vida do paciente.

O prognóstico dos pacientes doentes renais crônicos por si só já é reservado, e ainda não é possível atestar que a anemia está relacionada a piora desse prognóstico, mas seu tratamento não pode ser negligenciado por estar diretamente envolvida com a qualidade de vida do paciente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMS-OGG, A. C. G; BLOIS, S. Blood transfusions, component therapy, and oxygen-carrying solutions. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook Of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and cat**. 8 Ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 1460-1480, 2017.
- AMADOR, S. M. S. Doença renal crônica idiopática felina. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade De Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2016.
- BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 78–85, 1998a.
- BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 108–116, 1998b.
- BARGER, A. M. The complete blood cell count: A powerful diagnostic tool. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 33, n. 6, p. 1207–1222, 2003.
- BARROS, F. et al. Anemia na doença renal crônica: Da evidência à prática clínica. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n.4, p. 869–874, 2011.
- BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 669–692, 2012.
- BOCCARDO, P. et al. Platelet Dysfunction in Renal Failure. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 30, n. 5, p. 579–589, 2004.
- BOHN, A. A. Diagnosis of Disorders of Iron Metabolism in Dogs and Cats. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 35, n. 3, p. 579–590, 2015.
- BORIN, S.; CRIVELENTI, L. Z.; FERREIRA, F. A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e hematológicos de 251 cães portadores de mórula de Ehrlichia spp. naturalmente infectados. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 61, n. 3, p. 566–571, 2009.
- BRIGHT, R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. **Guy's Hosp Rep**, p. 338–379, 1836.
- BROWN, S. A. Chronic Kidney Disease: An Update. In: AUGUST, J. R. **August's Consultations In Feline Internal Medicine**. 1 Ed. Elsevier Saunders, v. 7, p. 464-473, 2016.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de Doença Crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 2, p. 127–136, 2002.
- CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 9, p. 629–640, 2011.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; FARRELLY, J. The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in Anemia of Chronic Kidney Disease in Cats: 25 Cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2012.

COOK, S. M.; LOTHROP, C. D. Serum erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. **British Medical Journal**, v. 2, n. 4362, p. 222, 1994.

COUTO, G. Anemia. In: NELSON, R., COUTO, G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Editora Elsevier Saunders, p. 1201-1220, 2015.

COWGILL, E. S.; NEEL, J. A.; GRINDEM, C. B. Clinical application of reticulocyte counts in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 33, n. 6, p. 1223–1244, 2003.

COWGILL, L. D. Pathophysiology and management of anemia in chronic progressive renal failure. **Semin Vet Med Surg (Small Anim)**; 7: 175–82, 1992.

COWGILL, L. D. et al. 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, 1998. [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9491159>]

DIBARTOLA, S. P., WESTROPP, J. L. Insuficiência renal aguda e crônica. In: NELSON, R., COUTO, G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Editora Elsevier Saunders, p. 663-678, 2015.

DRUMOND, M. R. S. Ocorrência, Classificação e Fatores de Risco de Anemia em Cães. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.

ESCHBACH, J. W. et al. Correction of the Anemia of End-Stage Renal Disease with Recombinant Human Erythropoietin. **New England Journal of Medicine**, v. 316, n. 2, p. 73–78, 8 jan. 1987.

ESCHBACH, J. W. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. **Kidney International**, v. 35, n. 1, p. 134–148, 1989.

FIOCCHI, E. H. et al. The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 476–485, 2017.

FISHBANE, S. B. Hematologic Aspects Of Kidney Disease. In: BRENNER, B. M. **Brenner & Rector's The Kidney**. 8 Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, v. 1, p. 1728-1743, 2008.

FLEISCHMAN, W. Anemia: Determining the Cause. **Compendium: Continuing education for veterinarians**. June, v. 34, n. 6, 2012. [Disponível em: <http://www.vetfolio.com/hematology/anemia-determining-the-cause-compendium>]

GANCHO, S. I. P. A. Caracterização De 70 Casos De Anemia Em Gatos. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2015.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Patologia clínica veterinária : texto introdutório. **Especialização em Análises Veterinárias**, p. 342 p., 2008.

GRIMES, C. N.; FRY, M. M. Nonregenerative Anemia: Mechanisms of Decreased or Ineffective Erythropoiesis. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 2, p. 298–311, 2015.

GRIMES, C. N.; GIORI, L.; FRY, M. M. Role of Hepcidin in Iron Metabolism and Potential Clinical Applications. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 42, n. 1, p. 85–96, 2012.

HENRY, P. A. Human recombinant erythropoietin used to treat a cat with anemia caused by chronic renal failure. **Canadian Veterinary Journal**, v. 35, n. 6, p. 375, 1994.

HOHENHAUS, A. E.; WINZELBERG, S. E. Nonregenerative anemia. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook Of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and cat**. 8 Ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 2100-2110, 2017

IRIS STAGING OF CKD. IRIS Staging of CKD (modified 2017). **Elanco animal health**, n. 10213173, p. 1–8, 2017.

KANBAY, M. et al. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: Review of causes and management. **Blood Purification**, v. 29, n. 1, p. 1–12, 2010.

KING, L. G. et al. Anemia of Chronic Renal Failure in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 5, p. 264–270, 1992.

KORMAN, R. M. et al. A retrospective study of 180 anaemic cats: Features, aetiologies and survival data. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 2, p. 81–90, 2013.

KWACK, C.; BALAKRISHNAN, V. S. Managing erythropoietin hyporesponsiveness. **Seminars in Dialysis**, v. 19, n. 2, p. 146–151, 2006.

LANKHORST, C. E.; WISH, J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. **Blood Reviews**, v. 24, n. 1, p. 39–47, 2010.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. Tratamento da Insuficiência Renal Crônica em Cães e Gatos. **MedVep - Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 62–69, 2003.

MACDOUGALL, I. **Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure**, 2001.

MEANS, R. T.; KRANTZ, S. B. Progress in Understanding the Pathogenesis of the Anemia of Chronic Disease. **Blood**, v. 80, n. 7, p. 1639–1647, 1992.

NEMETH, E.; GANZ, T. The role of hepcidin in iron metabolism. **Acta Haematologica**, v. 122, n. 2–3, p. 78–86, 2009.

PETRITES-MURPHY, M. B. et al. Role of parathyroid hormone in the anemia of

chronic terminal renal dysfunction in dogs. **Am J Vet Res**; 50:1898-1905, 1989. [Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/2619121>]

PLOTNICK, A. Feline chronic renal failure: long-term medical management. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29, n. 6, p. 342–4–346–50–quiz 351, 2007.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 15–30, 2011.

PÖPPL, A. G.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. Alterações Clínico-laboratoriais em Transtornos Renais de Cães (Canis familiares). **MedveP - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 2004.

QUIMBY, J. M. Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1163–1181, 2016.

RAMSEY, I.; GOULD, S. Feline anaemia 1 . Clinical signs and investigation. **In Practice**, n. September, p. 411–416, 1999a.

RAMSEY, I.; GOULD, S. Feline anaemia 2. Differential diagnosis. **In Practice**, v. 21, n. 9, p. 507–517, 1999b.

RANDOLPH, J. F. et al. 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. 2004.

ROUDEBUSH, P. et al. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 3, p. 195–210, 2009.

SEGEV, G. et al. Aluminum toxicity following administration of aluminum-based phosphate binders in 2 dogs with renal failure. p. 1432–1435, 2008.

SOUSA, V. R. F. Avaliação clínica, morfológica, hematológica, bioquímica e biomolecular de cães naturalmente infectados por Ehrlichia canis e Anaplasma platys. Dissertação (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2006.

SPARKES, A. H. et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 3, p. 219–239, 2016.

STEINBACH, S. Advances in the management of chronic kidney disease. **Content presented at the 2017 Hill's Global Symposium**, 2017.

STOKOL, T. Anemia, Erythrocytosis. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook Of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the dog and cat**. 8 Ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 740-746, 2017.

TASKER, S. The Differential Diagnosis of Feline Anaemia. **World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA**, p. 357–360, 2006.

TASKER, S. Diagnostic approach to anaemia in cats. **In Practice**, v. 34, n. 7, p. 370–381, 2012.

THRALL, M. A. Hematologia das espécies domésticas comuns. In: THRALL, M. A., et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2 ed. Editora Roca LTDA, p. 51-96, 2015.

TOSO, M. DE R. Anemia da Doença Crônica. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

TZANNO, C.; MARTINS, B.; JORGETTI, V. Hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal crônica: impacto na resposta imune. **J. Bras. Nefrol**, v. 17, n. 2, p. 85–89, 1995.

VITTORI, D. et al. Morphologic and functional alterations of erythroid cells induced by long-term ingestion of aluminium. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 76, n. 2, p. 113–120, 1999.

WHITE, C.; REINE, N. Feline Nonregenerative Anemia : Diagnosis and Treatment. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 31, n. 7, p. E1–E11, 2009a.

WHITE, C.; REINE, N. Feline Nonregenerative Anemia: Pathophysiology and Etiologies. n. June, p. 1–7, 2009b.

WILSON, H. E. et al. Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 12, p. 904–909, 2010.

YOUNG, B.; ZARITSKY, J. Hepcidin for clinicians. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 8, p. 1384–1387, 2009.

ZARITSKY, J. et al. Hepcidin - A potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 6, p. 1051–1056, 2009.