

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

**ERITROCITOSE ABSOLUTA PRIMÁRIA EM CÃO – REVISÃO DE LITERATURA
E RELATO DE CASO**

VANESSA DALLA PORTA EDER

PORTO ALEGRE

2019/2

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

**ERITROCITOSE ABSOLUTA PRIMÁRIA EM CÃO – REVISÃO DE LITERATURA
E RELATO DE CASO**

Autor: Vanessa Dalla Porta Eder

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Stella de Faria
Valle**

**Coorientador: M. V. Laura Victoria
Quishpe Contreras**

PORTO ALEGRE

2019/2

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Álvaro e Vera e toda minha família, pelo amor e apoio incondicionais.

Às amigas e amigos, pela compreensão e por todo amor compartilhado. A jornada não seria a mesma sem vocês.

À toda equipe do LacVet pelo acolhimento nos últimos 2 anos e meio, à professora Stella e à Laura, por toda orientação, paciência e carinho nesse processo.

Por fim, agradeço à Universidade Federal pela realização deste sonho; que seu crescimento e ampliação sejam constantes.

RESUMO

Eritrocitose é o aumento no número de eritrócitos, na concentração de hemoglobina e no hematócrito, e diversas causas podem ser atribuídas, e podendo essa ser relativa ou absoluta. A eritrocitose relativa ocorre em consequência da hemoconcentração por desidratação ou contração esplênica associada a dor ou excitação, sendo resolvida após fluidoterapia ou remoção da causa. A eritrocitose absoluta é caracterizada pelo aumento verdadeiro da massa eritrocitária. Essa condição classifica-se como primária quando há proliferação autônoma de precursores eritroides independente da concentração sérica de eritropoetina, ou secundária em casos em que a eritropoetina encontra-se elevada por condições de hipóxia, causada por doenças cardíacas ou pulmonares, ou ainda pela produção do hormônio por neoplasia renal. A eritrocitose primária é um distúrbio mieloproliferativo considerado raro em cães e gatos, e seus sinais clínicos são atribuídos ao aumento do volume e viscosidade sanguíneos, como eritema, trombozes, hemorragias, sinais nervosos e oculares. O diagnóstico é baseado na exclusão das outras formas de eritrocitose através de exames complementares de imagem e hemogasometria. A mensuração de eritropoetina pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico diferencial e a citologia da medula óssea confirma a hiperplasia eritroide. O prognóstico de animais com eritrocitose primária é reservado, porém com maior sobrevida quando o tratamento através de flebotomia e terapia mielossupressiva é realizado.

Palavras-chave: Eritrocitose. Eritropoetina. Mieloproliferativo.

ABSTRACT

Erythrocytosis is the increased number of erythrocytes, increased hemoglobin concentration and hematocrit, and many causes can be attributed. It can be relative or absolute. Relative erythrocytosis occurs as a consequence of hemoconcentration due to dehydration or splenic contraction associated with pain or excitement, being resolved after fluid therapy or removal of the cause. Absolute erythrocytosis is characterized by the true increase in red blood cell mass; it's classified as primary when there's autonomous proliferation of erythrocytes precursors, independent of the erythropoietin serum concentration, or secondary, when the erythropoietin is increased by hypoxic conditions, caused by cardiac or pulmonary diseases, or even by its production by renal neoplasia. Primary erythrocytosis is considered a rare myeloproliferative disorder in dogs and cats, and its clinical signs are attributed to increased blood volume and viscosity, and include erythema, thrombosis, bleeding episodes, nervous and ocular signs. Its diagnosis is based on the exclusion of other erythrocytosis forms, through complementary imaging exams and blood gas analysis. Erythropoietin measurement is helpful in accessing the differential diagnosis and bone marrow cytology can confirm the erythroid hyperplasia. The prognosis for primary erythrocytosis patients is reserved, but a longer life expectancy may be expected when treatment with phlebotomy and myelosuppressive therapy is realized.

Keywords: *Erythrocytosis. Erythropoietin. Myeloproliferative.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Algoritmo diagnóstico de eritrocitose.....	15
Figura 2 - Celularidade reduzida em aspirado de medula óssea, considerando-se a idade da paciente.....	20
Figura 3 - Hiperplasia eritroide em aspirado de medula óssea. Blastos da linhagem eritroide são visualizados.....	21
Figura 4 - Mielofibrose em aspirado de medula óssea. Observam-se fibroblastos em quantidade elevada.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exames seriados de hematologia e bioquímica sérica.....	19
Tabela 2 - Análise de gases sanguíneos da paciente, dia 80.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
CREAT	Creatinina
EPO	Eritropoetina
FA	Fosfatase alcalina
Fe	Ferro
HAC	Hiperadrenocorticismo
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
Ht	Hematócrito
JAK2	Janus kinase 2
Kg	Quilogramas
MDS	Síndrome mielodisplásica secundária
MF	Mielofibrose
MO	Medula óssea
PO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PPT	Proteínas plasmáticas totais
SNC	Sistema nervoso central
µg	Microgramas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
2.1	Eritrocitose.....	11
2.2	Classificação.....	11
2.2.1	Eritrocitose relativa.....	11
2.2.2	Eritrocitose absoluta.....	12
2.2.2.1	Eritrocitose absoluta primária.....	12
2.2.2.2	Eritrocitose absoluta secundária.....	13
2.3	Sinais clínicos.....	13
2.4	Diagnóstico.....	14
2.5	Tratamento.....	17
2.6	Prognóstico.....	17
3	RELATO DE CASO.....	18
3.1	Anamnese e exame físico.....	18
3.2	Exames complementares.....	18
3.3	Evolução.....	19
4	DISCUSSÃO.....	23
5	CONCLUSÕES.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO 1.....	32

1 INTRODUÇÃO

Eritrocitose refere-se ao aumento no hematócrito, hemoglobina e eritrócitos totais circulantes acima do intervalo de referência, e pode ser classificada em relativa ou absoluta, e esta última em primária ou secundária. É importante levar em consideração que o intervalo de referência pode variar entre espécies e também entre raças (HARVEY, 2012).

A eritrocitose relativa é a forma mais comum de eritrocitose em cães e gatos, e desenvolve-se pela hemoconcentração devido à diminuição do volume plasmático por desidratação, ou ainda por contração esplênica associada à dor ou exercício físico em cães e equinos (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). A elevação no hematócrito (Ht) é discreta e pode ser facilmente identificada no exame clínico. Nesse caso, a resolução é facilmente obtida após reidratação do paciente ou remoção da causa, e confirmada após realização de novo hemograma (NITSCHKE, 2004).

Na eritrocitose absoluta, há o aumento da massa circulante de eritrócitos sendo que a forma secundária ocorre como consequência do estímulo à eritropoiese pela eritropoetina (EPO), em situações de hipóxia por doenças cardíacas ou pulmonares, ou ainda em casos de neoplasias ou lesões renais (VILLIERS; TAPPIN, 2012).

A eritrocitose primária é considerada rara em cães e gatos, acomete cães de meia idade, sem predileção por raça ou sexo (NITSCHKE, 2004). É um distúrbio mieloproliferativo, resultante da proliferação autônoma de precursores eritroides, independente da concentração sérica de EPO. Os sintomas incluem eritemas, mucosas hiperêmicas ou discretamente cianóticas, poliúria, polidipsia, convulsões, letargia, ataxia e cegueira, decorrentes do aumento do volume e viscosidade sanguíneos, com diminuição do fluxo sanguíneo e subsequente queda na perfusão tecidual (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Anormalidades oculares como uveítes e hemorragia retiniana também podem ser observadas (GRAY *et al.*, 2003). O diagnóstico é feito por exclusão das demais formas de eritrocitose, sendo fundamental para a escolha do método de tratamento. O tratamento consiste em flebotomias, associadas ou não a um quimioterápico para reduzir a produção celular e visa manter o hematócrito do paciente dentro do intervalo de referência e a ausência de sinais clínicos (THRALL, 2012). Pacientes com eritrocitose primária têm prognóstico reservado, porém já foram relatados casos de longo prazo de manejo bem sucedidos (VILLIERS; TAPPIN, 2012).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre eritrocitose, e apresentar um relato de caso clínico de eritrocitose primária, enfatizando o diagnóstico e

corroborando os achados clínicos com a literatura, buscando colaborar com a produção literária escassa sobre a enfermidade.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Eritrocitose

É a elevação no número de eritrócitos na circulação, representada hematologicamente pelo hematócrito e hemoglobina acima dos intervalos de referência para a espécie e raça (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Embora o termo policitemia seja frequentemente utilizado para se referir a esta anormalidade hematológica, é considerado incorreto, pois ele se refere a um aumento nos números de todas as células circulantes (COUTO, 2010), e outras denominações como policitemia vera e policitemia de estresse podem ser consideradas arcaicas, apesar de ainda muito utilizadas na literatura médica (NITSCHKE, 2004). Em humanos, a Policitemia Vera é caracterizada por eritrocitose acompanhada de neutrofilia e trombocitose, porém em cães e gatos o número de neutrófilos e plaquetas é normal nessa condição (GONÇALVES; REGGIANI; MOREIRA, 2018).

2.2 Classificação

Baseada na patofisiologia, a eritrocitose pode ser classificada em relativa ou absoluta, esta última ainda pode ser categorizada como primária ou secundária.

Para auxiliar no diagnóstico, é importante notar que o intervalo de referência hematológico pode variar entre raças (HARVEY, 2012). Algumas raças de cães de caça (Greyhound, Whippets e Afghahounds) apresentam hematócrito superior aos demais, e eventualmente hematócrito discretamente aumentados são observados em cães de raças diversas (Dachshunds, Poddles, Pastor Alemão, Boxer, Beagle e Chihuahua) (JAIN, 1993).

2.2.1 Eritrocitose relativa

A eritrocitose relativa é a forma mais comum de eritrocitose em cães e gatos, e desenvolve-se não pelo aumento da massa eritrocitária, mas pela hemoconcentração devido à diminuição do volume plasmático por desidratação (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). O aumento no Ht é discreto, entre 55% a 65% (NITSCHKE, 2004). Nesse caso, usualmente ocorre um aumento concomitante de albumina sérica e evidências clínicas de desidratação. Adicionalmente, a contração esplênica também pode ser responsável por uma

eritrocitose relativa, mais comumente em animais excitáveis, como cavalos e cães, em resposta à liberação de adrenalina, dor, ou secundária ao exercício físico (THRALL, 2012). Segundo Nitsche, a contração esplênica é menos evidente em felinos devido a diferenças anatômicas e funcionais do baço.

2.2.2 Eritrocitose absoluta

A eritrocitose absoluta é aquela em que o hematócrito está elevado em decorrência da massa eritrocitária total aumentada. Ela pode ocorrer de forma secundária à produção excessiva de eritropoetina, denominada de eritrocitose secundária, ou em distúrbios em que a proliferação aumentada de eritrócitos ocorre de forma autônoma, na presença de valores normais ou baixos de EPO, denominada de eritrocitose primária (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010).

2.2.2.1 Eritrocitose absoluta primária

A eritrocitose primária resulta da proliferação autônoma de precursores eritroides que independem da concentração de EPO. É um distúrbio mieloproliferativo, resultante da expansão clonal das células progenitoras hematopoiéticas (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Essa condição é considerada rara em cães e gatos, afetando animais jovens e de meia idade, sem predileção aparente por raça ou sexo (NITSCHKE, 2004). A eritrocitose primária também é conhecida como policitemia vera, e em humanos ela é associada com esplenomegalia, leucocitose, trombocitose e pode progredir para mielofibrose e leucemia (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Em cães, a esplenomegalia já foi relatada (NITSCHKE, 2004), porém a transformação para mielofibrose ou leucemia ainda não foi documentada (GRAY *et al.*, 2003).

A presença recorrente de uma mutação adquirida no gene Janus kinase 2 (JAK2) foi identificada em mais de 96% dos pacientes humanos com Policitemia Vera. Essa mutação leva à ativação constitutiva da quinase responsável pelo controle da produção de células sanguíneas a partir de células-tronco hematopoiéticas (THRALL, 2012; GENETICS HOME REFERENCE, 2019). Mutações idênticas no gene JAK2 foram identificadas em caninos com eritrocitose, sugerindo que o mesmo mecanismo estaria presente na doença em humanos e cães (BEURLET *et al.*, 2011).

2.2.2.2 Eritrocitose absoluta secundária

Na eritrocitose secundária, a superprodução de eritrócitos é consequência do aumento da EPO circulante. Se a eritropoetina é secretada em resposta à hipóxia sistêmica, ela é fisiologicamente apropriada, e ocorre em pacientes com doenças respiratórias crônicas, depressão do centro respiratório por alterações neurológicas, doenças cardiovasculares como tetralogia de Fallot e persistência do ducto arterioso. Outras causas incluem ambientes de elevada altitude e obesidade acentuada (NITSCHKE, 2004; THRALL, 2012).

A resposta fisiologicamente inapropriada ocorre quando se detectam níveis elevados de EPO sem evidência de estímulo por hipóxia. A causa mais comum é a neoplasia renal (VILLIERS; TAPPIN, 2012) e causas não neoplásicas de eritrocitose inapropriada incluem cistos renais, hidronefrose, pielonefrite e transplante renal (NITSCHKE, 2004). O mecanismo da produção inapropriada de EPO provavelmente se deve à produção ou secreção de EPO pelo tumor, ou como consequência da hipóxia local nos rins, devido à disfunção da microvasculatura renal pelo tumor ou cistos (VILLIERS; TAPPIN, 2012).

Outra causa de eritrocitose secundária são doenças endócrinas, nas quais a síntese excessiva de hormônios como cortisol, andrógenos, tiroxina e hormônio do crescimento estimulam a eritropoiese. Em cães, pode ser associada com hiperadrenocorticismo (HAC), e em gatos é mais comumente encontrada no hipertireoidismo. Nesses casos, o Ht é discretamente elevado, não sendo suficiente para resultar em sinais clínicos. Usualmente, é um achado durante a avaliação endócrina (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010).

2.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos associados a eritrocitose são decorrentes do aumento do volume e da viscosidade sanguíneos. A hiperviscosidade causa a diminuição do fluxo sanguíneo e subsequente queda na perfusão tecidual e transporte de oxigênio, resultando em hipóxia tecidual, além da predisposição para formação de trombos. O aumento de volume sanguíneo causa distensão de capilares, ocasionando eritemas. Hemorragias podem ocorrer devido à ruptura mecânica dos capilares distendidos. Os três órgãos mais afetados pelo aumento da viscosidade são o sistema nervoso central (SNC), rins e coração. Sinais do sistema nervoso central como convulsões, letargia, ataxia e cegueira podem ser observados (VILLIERS;

TAPPIN, 2012). Os animais acometidos apresentam ainda mucosas hiperêmicas ou discretamente cianóticas, poliúria e polidipsia em decorrência de possível glomerulopatia (GONÇALVES; REGGIANI; MOREIRA, 2018). Também é sugerido que a poliúria e polidipsia sejam em decorrência da liberação irregular de vasopressina pelo aumento do volume sanguíneo (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Pode ser desenvolvida hipertrofia miocárdica devido à sobrecarga do músculo cardíaco, e anormalidades oculares como uveítes e hemorragia retiniana (GRAY *et al.*, 2003).

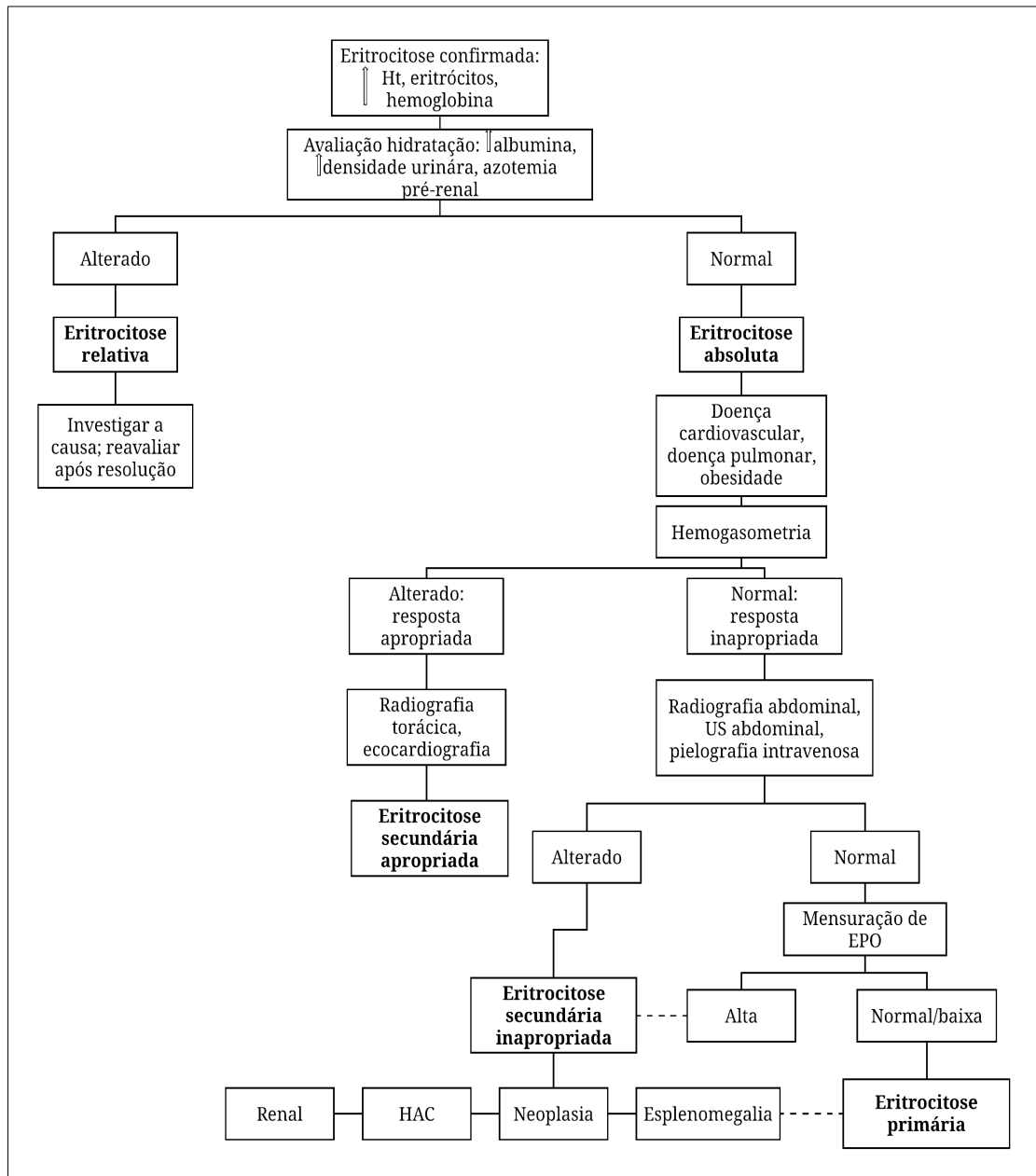
2.4 Diagnóstico

A diferenciação entre eritrocitose relativa, primária e secundária é essencial para a definição do tratamento e prognóstico (MEYER; SLAPPENDEL; GREYDANUS-VAN DER PUTTEN, 1993). Histórico completo, exame físico, contagem completa de células sanguíneas, painel bioquímico e urinálise constituem um banco de dados mínimo (NITSCHKE, 2004). Um algoritmo diagnóstico foi proposto, baseado no apresentado por Nitsche (2004) (Figura 1).

O diagnóstico da eritrocitose primária é realizado por exclusão (NITSCHKE, 2004; RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). No caso da eritrocitose relativa é a primeira a ser descartada uma vez que a exclusão pode ser realizada somente pelos valores do Ht elevado associado à albumina aumentada. Azotemia pré-renal e aumento da densidade urinária (> 1.040) também podem ser encontrados nesses casos. Esta forma de eritrocitose é confirmada com a normalização do hematócrito após a correção do volume sanguíneo ou remoção da causa (VILLIERS; TAPPIN, 2012).

O histórico do paciente e o reconhecimento dos sinais clínicos, incluindo os relacionados ao comportamento do animal, podem auxiliar no diagnóstico precoce da doença, uma vez que mudanças comportamentais como agressividade podem ser resultantes da menor oxigenação do sistema nervoso central (DIOGO *et al.*, 2015).

Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para eritrocitose.



Fonte: adaptado de Nitsche (2004). (EPO: eritropoetina; HAC: hiperadrenocorticismo; Ht: hematócrito; US: ultrassonografia).

Avaliação dos sistemas cardíaco e pulmonar através de radiografia torácica, eletrocardiograma e ecocardiografia, assim como ultrassonografia abdominal, auxiliam na identificação de doenças cardiopulmonares e neoplasias, conduzindo ao diagnóstico de eritrocitose secundária (GONÇALVES; REGGIANI; MOREIRA, 2018). Na eritrocitose primária, a maioria dos pacientes apresenta resultados de exames de imagem sem alterações significativas. A hiperviscosidade pode resultar em mudanças broncointersticiais moderadas

ou hipertrofia ventricular, e esplenomegalia pode ser detectada em aproximadamente 10% dos cães e 25% dos gatos (NITSCHKE, 2004).

O aumento moderado ou elevado no Ht (60 a 80%) de forma persistente sugere a presença de eritrocitose absoluta (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Os eritrócitos circulantes são morfológicamente e funcionalmente normais (VILLIERS; TAPPIN, 2012). Em contraste com a policitemia vera em humanos, o número de neutrófilos e plaquetas em animais geralmente não estão elevados (HARVEY, 2012). O perfil bioquímico em animais com eritrocitose primária também não apresenta alterações típicas.

A determinação da concentração sérica de eritropoetina é recomendada para distinção entre eritrocitose primária e secundária. Na eritrocitose secundária, uma concentração sérica elevada de EPO é esperada, enquanto na eritrocitose primária ela deve estar normal ou abaixo da referência (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010; HARVEY 2012). Um valor normal a baixo de EPO em animais sem sinais de eritrocitose secundária suporta o diagnóstico de eritrocitose primária (VILLIERS; TAPPIN, 2012), enquanto a concentração elevada de EPO deve sugerir a busca por doença neoplásica, especialmente renal (COOK; LOTHROP, 1994). Portanto, a concentração de EPO deve sempre ser interpretada em conjunto com os achados clínicos, e seu valor não deve substituir a avaliação clínica do paciente.

A avaliação de gases em sangue arterial é útil na exclusão da eritrocitose secundária fisiologicamente apropriada. Pressão parcial de oxigênio abaixo de 80 mmHg e saturação de oxigênio abaixo de 95% indicam hipóxia tecidual (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010), embora Stockham e Scott (2011) considerem abaixo de 60 mmHg a 70 mmHg como valores indicativos de hipóxia capaz de induzir a eritrocitose. Na eritrocitose primária, esses valores encontram-se dentro dos valores de referência.

Comumente, considera-se a citologia de medula óssea raramente útil para o diagnóstico diferencial entre eritrocitose primária e secundária, pois ambas condições são caracterizadas por hiperplasia eritroide e relação eritroide:mieloide normal a reduzida. Porém, hiperplasia megacariocítica e granulocítica podem ser observadas na eritrocitose primária, eventualmente com morfologia anormal de megacariócitos (VILLIERS; TAPPIN, 2012). A transformação em mielofibrose ou leucemia aguda ocorre em 10 a 15% dos pacientes humanos com policitemia vera, mas ainda não há relatos dessas alterações em pacientes veterinários (GRAY *et al.*, 2003).

2.5 Tratamento

A estratégia de tratamento para a eritrocitose varia de acordo com a causa. Na eritrocitose primária, o objetivo terapêutico é reduzir e manter o hematócrito dentro do intervalo de referência, aliviando os sinais clínicos e prevenindo possíveis complicações como trombose e hemorragias (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010).

A terapia inicial em pacientes sintomáticos consiste em flebotomias periódicas, sendo indicada associação com terapia mielossupressiva caso a flebotomia necessite ser realizada mais frequente do que a cada 4 a 6 semanas (VILLIERS E TAPPIN, 2012). A hidroxiureia é o fármaco de escolha, sendo capaz de inibir a síntese de DNA, mas sem afetar a síntese de RNA ou de outras proteínas, resultando em supressão reversível da medula óssea (DIOGO *et al.*, 2015). O hemograma deve ser realizado em intervalos entre 7 a 14 dias até normalização do valor de Ht, e depois a cada 3 meses. Efeitos colaterais da hidroxiureia incluem anorexia, vômito, hipoplasia de medula óssea e leve alopecia. Em caso de desenvolvimento de leucopenia, trombocitopenia ou anemia, a hidroxiureia deve ser descontinuada até a normalização das contagens celulares, e depois retomada em menor dose de manutenção ou frequência (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010).

Em humanos, é relatado que a terapia com fósforo radioativo ou hidroxiureia aumenta o risco de desenvolvimento de mielofibrose e leucemia, especialmente em uso prolongado. Alguns autores questionam a progressão para leucemia, já que há evidências de que sua ocorrência é a progressão natural da doença devido à sobrevida longa. Considerando o menor tempo de vida de cães e gatos, estas complicações terapêuticas mostram-se menos prováveis (NITSCHKE, 2004).

2.6 Prognóstico

O prognóstico em animais com eritrocitose primária é reservado. O tratamento apenas por flebotomias parece oferecer uma sobrevida menor, em torno de cinco meses. Com hidroxiureia associada, varia entre oito a 33 meses de sobrevida (DIOGO *et al.*, 2015). Nitsche (2004) relata uma sobrevida de mais de 6 anos em cães tratados com hidroxiureia e flebotomia intermitente.

3 RELATO DE CASO

3.1 Anamnese e exame físico

Uma cadela sem raça definida, de 4 anos de idade, 14 kg, foi atendida em 11 de junho de 2019 (dia 0) no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com histórico de três crises convulsivas anteriores, a primeira em 23 de novembro de 2018, outra em 05 de março de 2019 e a terceira em 16 de maio de 2019, caracterizadas por movimentos de pedalagem e duração aproximada de um minuto. À anamnese, os tutores relataram normodipsia e normúria. Em consulta prévia em outra clínica, foram realizados exames de ecodopplercardiograma, sem alterações encontradas, e de ultrassonografia abdominal total, onde se constatou esplenomegalia com bordos lisos e parênquima normoecogênico, fígado com bordos lisos e parênquima hipoecogênico homogêneo compatível com congestão, toxemia ou hepatopatia; demais órgãos sem alterações. Ao exame físico, a paciente apresentou-se normohidratada, mucosas normocoradas, temperatura retal de 39,6 °C, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto e frequência respiratória de 40 movimentos por minuto. Ao exame neurológico, não foram observadas alterações. Demais sistemas sem alterações.

3.2 Exames complementares

Foram solicitados hemograma e bioquímica sérica como albumina, alanina aminotransferase (ALT), colesterol total, creatinina (CREAT), fosfatase alcalina (FA), frutossamina, ureia e triglicerídios. No hemograma observaram-se elevados os valores de Ht, eritrócitos e hemoglobina, leucopenia por neutrofilia e linfopenia. A bioquímica sérica não teve alterações (Tabela 1). Devido à existência de trombocitopenia reportada no hemograma, foi realizado teste rápido de detecção de anticorpos para *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, *E. ewingii*, *Anaplasma phagocytophilum* e *A. platys* e também PCR para *Rangelia sp.*, todos os testes negativos.

Nos dias 7 e 28, repetiu-se o hemograma, e as mesmas alterações do dia 0 foram detectadas.

Tabela 1 – Exames seriados de hematologia e bioquímica sérica.

Hemograma	Dia 0	Dia 07	Dia 28	Dia 44	Dia 80	Referência
Eritrograma						
Hematócrito (%)	60	61	61	62	61	37 a 55
Eritrócitos (10^6 μ L)	9,76	9,51	9,59	9,73	9,62	5,5 a 8,5
Hemoglobina (g/dL)	21	21,9	21,9	22,2	22	12 a 18
VCM (fL)	61,5	64,1	63,6	63,7	63,4	60 a 77
CHCM (%)	35	35,9	35,9	35,8	36	32 a 36
RDW (%)	20,6	20,6	20,9	20,9	20,5	13,6 a 21,7
Metarrubricitos (/100 leucócitos)	0	0	0	0	0	
RET-He (pg)	26,2	26,4	25,7	27,5	25,7	22,3 a 29,6
Contagem de Reticulócitos						
Corrigida (%)	-	-	-	0,8	0,3	0 a 1,5
Absoluta (mm^3)	-	-	-	65.500	30.000	60.000 (ausente) 150.000 (fraca)
Leucograma						
Leucócitos totais (μ L)	3.900	4.600	5.300	4.500	4.600	6.000 a 17.000
Neutrófilos bastonetes (μ L)	0	0	0	0	0	0 a 300
Neutrófilos segmentados (μ L)	2.574	3.082	4.028	3.420	2.944	3.000 a 11.500
Eosinófilos (μ L)	390	414	265	135	414	100 a 1.250
Basófilos (μ L)	0	0	0	0	0	0
Monócitos (μ L)	234	230	318	225	276	150 a 1.350
Linfócitos (μ L)	702	874	689	720	966	1.000 a 4.800
Proteína Plasmática Total (g/L)	70	66	70	66	66	60 a 80
Contagem de Plaquetas (μ L)	40.000	183.000	95.000	140.000	180.000	200.000 a 500.000
Bioquímica						
Albumina (g/L)	32	-	-	-	32	26 a 33
ALT (UI/L)	28	-	-	-	41	< 102
Colesterol Total (mg/dL)	216	-	-	-	0	135 a 270
Creatinina (mg/dL)	0,4	-	-	-	1,1	0,5 a 1,5
Fosfatase alcalina (UI/L)	33	-	-	-	-	< 156
Frutosamina (umol/L)	278,6	-	-	-	-	170 a 338
Ureia (mg/dL)	27	-	-	-	-	21 a 60
Triglicerídeos (mg/dL)	53	-	-	-	-	32 a 138

Fonte: o próprio autor (2019). Valores de referência fornecidos pelo laboratório.

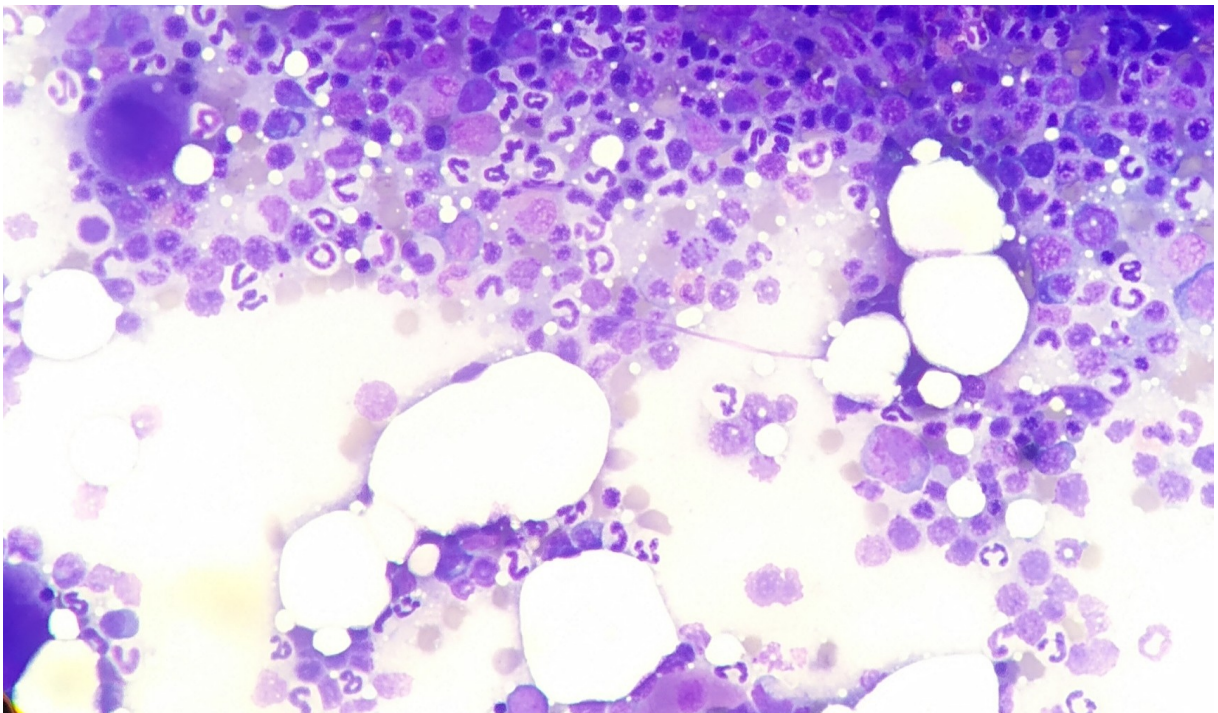
3.3 Evolução

Nos dias 23, 24 e 25, foram realizadas três aplicações de Filgrastim (2,5 μ g/kg) pela neutropenia apresentada. Em resposta, houve um discreto aumento no número de neutrófilos segmentados no leucograma do dia 28.

Devido à persistência da eritrocitose, no dia 44 foi realizada coleta de aspirado de medula óssea. O local de coleta foi na porção proximal do úmero esquerdo, após tricotomia e

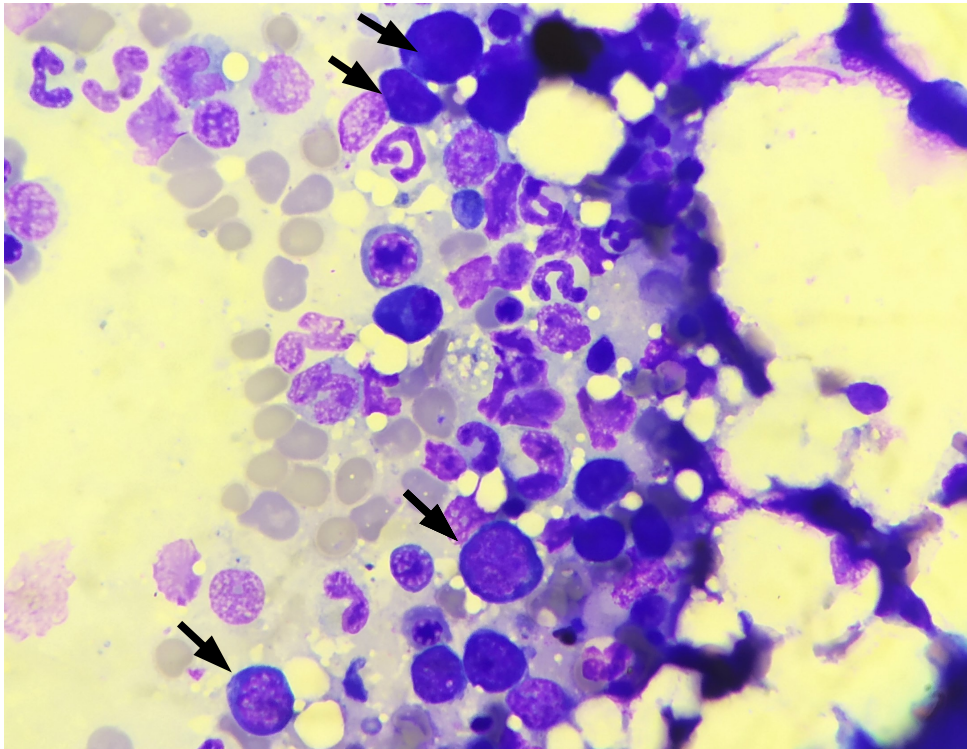
antisepsia, sob sedação por propofol e fentanil e analgesia com metadona. A análise (Anexo 1) revelou celularidade reduzida (Figura 2), hiperplasia eritroide com moderada displasia (Figura 3), discreta hiperplasia mieloide, relação mieloide:eritroide normal, e mielofibrose moderada (Figura 4).

Figura 2 – Celularidade reduzida em aspirado de medula óssea, considerando-se a idade da paciente. As áreas não coradas representam adipócitos que foram dissolvidos durante fixação com metanol.



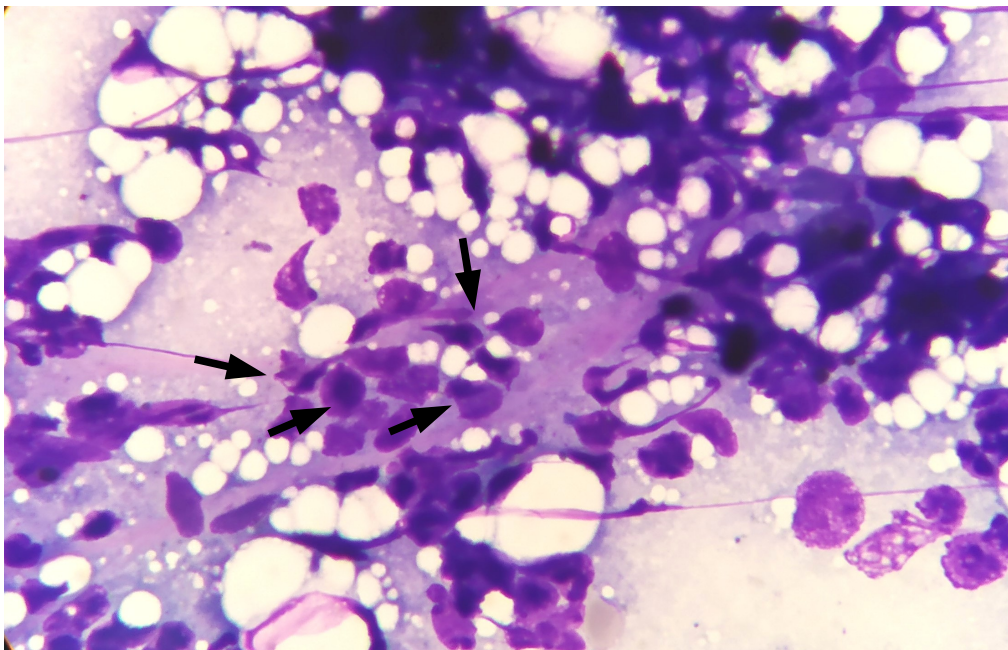
Fonte: o próprio autor (2019). Aumento: 10x. Corante: Panótico rápido.

Figura 3 – Hiperplasia eritroide em aspirado de medula óssea com blastos da linhagem eritroide (setas).



Fonte: o autor (2019). Aumento: 100x. Corante: Panótico rápido.

Figura 4 – Imagem sugestiva de mielofibrose. Observam-se células do estroma (setas) e presença de colágeno (coloração rósea, ao centro).



Fonte: o próprio autor (2019). Aumento: 100x. Corante: Panótico rápido.

A hemogasometria de sangue venoso foi realizada no dia 29 de agosto (dia 80), onde observou-se uma discreta diminuição na pressão parcial de oxigênio (PO₂) (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise de gases sanguíneos da paciente, dia 80.

Hemogasometria		
Sangue: venoso		Referência
pH	7,395	7,351 a 7,443
PCO ₂ (mmHg)	39,7	33,6 a 41,2
PO ₂ (mmHg)	43,5	47,9 a 56,3
BEecf (mmol/L)	-1,1	-3 a 2
HCO ₃ (mmol/L)	23,8	21 a 25
TCO ₂ (mmol/L)	25	-
SO ₂ (%)	78,8	-
Na (mmol/L)	147,6	140 a 155
K (mmol/L)	3,7	3,5 a 5,8
iCa (mmol/L)	1,3	1,3 a 1,5
Cl (mmol/L)	110,6	109 a 122
Anion Gap (mmol/L)	16,6	12 a 25

Fonte: o próprio autor (2019). Valores de referência fornecidos pelo laboratório.

Na mesma data, realizou-se a dosagem de eritropoetina, que foi de 15,6 mU/mL (ref.: 5 a 35 mU/mL).

Ao longo do acompanhamento, com duração total de 80 dias, foram realizados cinco hemogramas (Tabela 1). A paciente não apresentou mais convulsões ou demais sinais clínicos, portanto optou-se pela não realização de tratamento através de flebotomia ou utilização de hidroxiureia.

4 DISCUSSÃO

A eritrocitose primária é um distúrbio mieloproliferativo resultante da proliferação autônoma de precursores eritroides, independente da concentração de EPO, e resulta em um número elevado de eritrócitos circulantes, sendo identificada pelo Ht e hemoglobina acima dos valores de referência para espécie (HARVEY, 2012), como identificado em todos hemogramas realizados. A doença pode ser assintomática por anos e por conta da dificuldade em estabelecer um diagnóstico, a eritrocitose primária é pouco caracterizada em cães e possivelmente subestimada (BEURLET, 2011).

Alguns sinais clínicos incluem mucosas hiperêmicas, poliúria, polidipsia e eritema. Sinais associados com sistema nervoso central incluem letargia, ataxia, cegueira e convulsões (THRALL, 2012). No presente caso, a paciente apresentou episódios de convulsões, explicadas pelo aumento de volume e viscosidade do sangue. O aumento da viscosidade sanguínea resultou em fluxo sanguíneo diminuído, menor perfusão tecidual e menor transporte de oxigênio, explicando os sinais clínicos nervosos (GRAY *et al.* 2003).

A eritrocitose primária afeta cães de meia idade (média de seis a sete anos), mais frequentemente fêmeas (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010), enquanto Nitsche (2004) relata que não há predileção por sexo ou raça. A paciente do caso era uma fêmea de quatro anos, corroborando com os primeiros autores. No entanto, já foram relatados casos em um cão macho de 2 anos (GRAY *et al.*, 2003), e um macho de 3 anos (PETERSON e RANDOLPH, 1982).

Neste caso, outras causas de eritrocitose secundária foram descartadas através de exames complementares (ultrassonografia, ecodopplercardiografia, hemogasometria), estabelecendo-se o diagnóstico de eritrocitose primária por exclusão, conforme previamente descrito por Nitsche (2004), Thrall (2012) e Harvey (2012). A determinação dos níveis de eritropoetina sérica na medicina veterinária pode ter aplicação limitada no diagnóstico, uma vez que animais com eritrocitose primária podem apresentar valores baixos ou normais de EPO (NITSCHKE, 2004). A sobreposição dos valores de EPO sérica entre cães e gatos com eritrocitose primária, secundária e animais saudáveis indica que a interpretação dos valores precisa ser criteriosa (COOK; LOTHROP, 1994). Porém, a EPO sérica de animais com eritrocitose primária foram significativamente menores em comparação com animais com eritrocitose secundária. Em animais com eritrocitose primária, a concentração de EPO variou de 10,0 a 57,3 mU/mL. No relato apresentado, encontrou-se o valor de 15,6 mU/mL, dentro

dos valores de referência para a espécie, podendo ser indicativo de eritrocitose primária. No entanto, há necessidade de avaliação conjunta com os demais exames complementares.

A análise de gases sanguíneos fornece informações sobre a perfusão tecidual e equilíbrio ácido-básico, sendo fundamental na detecção de hipóxia. A pressão parcial de oxigênio em sangue venoso (PO_2) é uma variável importante utilizada para auxiliar na determinação da perfusão tecidual e oxigenação. Valores normais de PO_2 em sangue venoso variam entre 35 a 50 mmHg (DAY, 2002). Segundo Reece (2012), a PO_2 em sangue venoso é de 40 mmHg. O valor detectado no presente caso foi de 43,5 mmHg, abaixo do valor de referência do laboratório, mas em conformidade com o relatado em literatura. Nota-se também que animais com eritrocitose primária podem apresentar PO_2 e SO_2 levemente reduzidas, explicadas pela hiperviscosidade sanguínea (VILLIERS; TAPPIN, 2012). Porém, para a adequada avaliação da oxigenação, indica-se a avaliação da PO_2 em sangue arterial (IRIZARRY; REISS, 2009), portanto uma nova coleta poderia ser sugerida.

Em contraste a humanos com policitemia vera, leucocitose e trombocitose normalmente não ocorrem em animais (HARVEY, 2012). Embora raro em cães (GRAY *et al.*, 2003; THRALL, 2012), a esplenomegalia estava presente neste caso, como previamente relatado por Gonçalves, Reggiani e Moreira (2018), e pode ser explicada como uma consequência da viscosidade aumentada do sangue (VILLIERS; TAPPIN, 2012). A eritrocitose primária em animais é frequentemente acompanhada de trombocitopenia discreta (VILLIERS; TAPPIN, 2012), alteração observada na paciente descrita. O aumento do baço ou alterações no seu fluxo sanguíneo podem resultar no sequestro de plaquetas neste órgão, refletindo na contagem de plaquetas no sangue periférico (HOHENHAUS; WHITE, 2012).

A leucopenia observada nos hemogramas ocorreu por neutropenia e linfopenia. A linfopenia pode ocorrer em resposta a glicocorticoides endógenos ou exógenos, infecções bacterianas sistêmicas, infecções virais e após utilização de imunossupressores (HARVEY, 2012), causas que não foram identificadas na paciente. No caso, a porcentagem de linfócitos na medula óssea (MO) estão normais, portanto sugere-se a ocorrência de sequestro em órgãos linfoides ou consumo periférico.

A neutropenia pode se desenvolver pela liberação reduzida de neutrófilos pela medula óssea, aumento do recrutamento de neutrófilos pelos tecidos ou destruição na circulação. A liberação reduzida dos neutrófilos pela MO pode resultar de condições nas quais seus precursores estão presentes em quantidade normal ou aumentada na MO, mas a liberação de

sua forma madura no sangue está reduzida, como em síndromes mielodisplásicas secundárias (HARVEY, 2012).

Em casos de neutropenias persistentes, como observado nos hemogramas seriados apresentados (Tabela 1), é indicada a aplicação de filgrastim. O filgrastim é um fármaco estimulante de colônia de granulócitos que exerce efeito sobre a linhagem neutrofilica na medula óssea, aumentando a liberação de neutrófilos maduros do compartimento de reserva para a circulação, a proliferação e a maturação de precursores granulocíticos (LUCIDI; TAKAHIRA, 2007). O seu uso provoca o aumento da liberação de neutrófilos para o sangue uma a duas horas após a administração e produção acelerada por um a três dias, causando neutrofilia marcada (HAMMOND *et al.*, 1991), com retorno à contagem inicial normal três a cinco dias após a suspensão do medicamento (OBRADOVICH *et al.*, 1991). Hasegawa e Inomata (2000) observaram que a aplicação de filgrastim 2,5 µg/kg em cães saudáveis causou um aumento de aproximadamente três vezes no número de leucócitos totais e neutrófilos. No caso relatado não houve resposta acentuada na contagem de neutrófilos no dia 28, sugerindo a incapacidade da MO de liberar neutrófilos maduros na circulação.

O objetivo do tratamento da eritrocitose primária é reduzir o Ht, evitando-se a ocorrência dos sinais clínicos e complicações da doença em decorrência do aumento da massa eritrocitária, como trombozes e hemorragias. A flebotomia é o meio mais rápido e efetivo (MEYER; SLAPPENDEL; GREYDANUS-VAN DER PUTTEN, 1993), porém a associação com terapias mielossupressivas, com agentes quimioterápicos como a hidroxiureia, podem ser indicadas para maior eficácia da redução do Ht (RANDOLPH; PETERSON; STOCKOL, 2010). Apesar do Ht da paciente relatada manter-se acima do intervalo de referência em todos exames realizados, não foram reportados outros episódios de convulsões ou sinais clínicos, e optou-se pela não realização de tratamento específico neste caso.

A análise de medula óssea é recomendada quando anormalidades hematológicas e desvios dos intervalos de referência não podem ser explicadas através do exame hematológico e demandam investigação. Entre os processos indicados, estão eritrocitose sem desidratação, leucopenia ou trombocitopenia persistentes (BIENZLE, 2012). O resultado da citologia de medula óssea deve ser interpretado em conjunto com as mudanças no sangue periférico e considerando o histórico e achados clínicos (WEISS; SMITH, 2002). Apesar da literatura não sugerir fortemente este exame para diferenciação entre eritrocitose primária e secundária, já destacaram-se algumas diferenças (VILLIERS; TAPPIN, 2012). Porém, optou-se pela sua

realização, visto que outras linhagens celulares além da eritroide apresentaram alterações persistentes nos hemogramas. O resultado está reportado no Anexo 1.

A celularidade de uma amostra de MO indica a proporção entre células e gordura. Normalmente, há uma variação entre 25% e 75% de células, dependendo da idade do animal. Animais idosos apresentam celularidade reduzida, enquanto animais em crescimento têm medula com alta celularidade (HARVEY, 2012). Uma das causas de redução da celularidade são os distúrbios da medula óssea como a mielofibrose (THRALL, 2012), o que aparenta ser o aplicado nesse caso, pois a paciente é relativamente jovem (4 anos) para apresentar um decréscimo na celularidade medular.

A relação mieloide:eritroide apresentou-se dentro do intervalo para a espécie, o que é esperado nos casos de eritrocitose primária (WEISS; SMITH, 2002; PETERSON; RANDOLPH, 1982). A hiperplasia da linhagem eritroide imatura é considerada como efetiva, pois vemos seu resultando no sangue periférico, e ocorre na eritrocitose primária e secundária. A discreta hiperplasia mieloide imatura, por sua vez, demonstrou-se ser inefetiva, marcada pela ocorrência de uma neutropenia persistente. Este achado é compatível com síndromes mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda (HARVEY, 2012).

Ambas linhagens celulares apresentaram maturação ordenada, porém foi descrita uma displasia eritroide moderada (diseritropoiese), indicando a produção acentuada de eritrócitos. Diseritropoiese já foi descrita em um cão com mielodisplasia secundária diagnosticado com eritrocitose primária (WEISS; AIRD, 2001). Segundo Weiss e Smith (2002), a diseritropoiese pode ser identificada na síndrome mielodisplásica secundária (MDS), e de acordo com Weiss e Aird (2001), a eritrocitose primária é uma causa desta síndrome. A discreta disgranulopoiese observada também pode estar relacionada com a ocorrência de MDS (WEISS; SMITH, 2002).

A proporção de blastos no total de células nucleadas elevada (14,33%) ainda não caracteriza a leucemia. Segundo critérios da Organização Mundial da Saúde, utilizados na medicina veterinária, para o diagnóstico de leucemia mieloide aguda é considerada a proporção de blastos maior que 20% do total de células nucleadas na contagem diferencial de 500 células na MO (ARBER *et al.*, 2016).

A presença de fibroblastos em quantidade moderada a acentuada, de células estromais reticulares e excesso de fibras de colágeno ou reticulina sugerem um processo de mielofibrose (MF). É necessária realização de biópsia de MO para confirmação da suspeita (HARVEY, 2012). As causas comuns de injúria à MO que causam mielofibrose não foram identificadas nesse caso, como processos que acarretem em necrose da medula, dano vascular ou neoplasias

mieloproliferativas (HARVEY, 2012). Três casos de cães com MF e síndrome mielodisplásica secundária foram relatados previamente, porém não foi possível determinar qual foi o problema originário (WEISS; AIRD, 2001). Não foram encontrados casos documentados de cães com eritrocitose primária e desenvolvimento de MF. Em humanos com policitemia vera, a transformação em mielofibrose ou leucemia aguda ocorre em 10 a 15% dos pacientes, mas ainda não há relatos dessas alterações em pacientes veterinários (GRAY *et al.*, 2003).

Humanos com policitemia vera e cães com eritrocitose primária apresentam uma mutação idêntica no gene JAK2 (Beurlet *et al.* 2011). Esta mesma mutação ocorre em mais de 50% dos pacientes humanos com mielofibrose, e tem um papel central na patogênese dos neoplasmas mieloproliferativos (SCHIEBER; CRISPINO; STEIN, 2019). Verifica-se a necessidade de investigações sobre a ocorrência da mutação em JAK2 e sua relação com MF também em pacientes veterinários. A detecção desta mutação é um marcador chave na classificação de neoplasmas mieloproliferativos da Organização Mundial da Saúde, sendo provável que na medicina veterinária essa ferramenta também seja útil (Beurlet *et al.* 2011).

A quantidade de macrófagos encontrou-se aumentada de acordo com os valores de referência fornecidos no laudo, porém alguns autores indicam a concentração de até 1% de macrófagos em cães saudáveis como normal (THRALL; WEISER, 2012; HARVEY, 2012). Relatou-se ausência de hemossiderina na paciente.

A determinação do ferro (Fe) corado na medula óssea, ou hemossiderina, é utilizado como uma medida de estoque de ferro total no organismo (HARVEY, 2012). No entanto, a ausência de estoques de Fe na MO nem sempre prediz uma deficiência deste mineral, uma vez que humanos com policitemia vera e cães com eritrocitose primária podem não apresentar estoques de ferro (HARVEY, 2012). A ausência de hemossiderina relatada no mielograma é compatível com o diagnóstico de eritrocitose primária, evidenciando o consumo acelerado do Fe para a eritropoiese acentuada.

5 CONCLUSÕES

Para o estabelecimento do diagnóstico da eritrocitose primária foram necessários diversos exames e etapas, excluindo-se as causas secundárias; hemogramas, exames de imagem, hemogasometria, dosagem de eritropoetina e citologia de medula óssea foram realizados. Um diagnóstico mais definitivo poderia ser obtido a partir da identificação molecular de mutações no gene JAK2, ferramenta já utilizada na medicina humana, evidenciando a importância dos relatos clínicos sobre a patologia para embasar a necessidade de mais pesquisas. A citologia de medula óssea, apesar de não ser fundamental para o diagnóstico de eritrocitose primária, pode fornecer informações adicionais sobre outras alterações que possam cursar concomitantemente com a eritrocitose e influenciar no prognóstico do paciente.

As manifestações clínicas da doença são diversas e podem ocorrer de forma isolada, como no caso descrito. Porém, representam risco ao paciente, enfatizando a necessidade da atenção do médico veterinário clínico ao deparar-se com um caso de eritrocitose.

REFERÊNCIAS

- ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.
- BEURLET, S. *et al.* Identification of JAK2 mutations in canine primary polycythemia. **Experimental hematology**, v. 39, n. 5, p. 542-545, 2011.
- BIENZLE, D. Collection and interpretation of bone marrow samples. *In*: DAY, M. J.; KOHN, B. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: Bsava, 2012. cap. 2, p. 21-30.
- COOK, S. M.; LOTHROP JR, C. D. Serum erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 1, p. 18-25, 1994.
- COUTO, C. G. Hematologia: eritrocitose. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 84, p. 1226-1228.
- DAY, T. K. Blood gas analysis. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 32, n. 5, p. 1031-1048, 2002.
- DIOGO, C. C. *et al.* Diagnosis and treatment of primary erythrocytosis in a dog: A case report. **Topics in companion animal medicine**, v. 30, n. 2, p. 65-67, 2015.
- GENETICS HOME REFERENCE. **JAK2 gene**. 2019. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/JAK2#conditions>>. Acesso em: 12 out. 2019.
- GONÇALVES, S.; REGGIANI, D.; MOREIRA, M. B. Eritrocitose primária em cão: relato de caso. **Arq. bras. med. vet. zootec. (Online)**, Belo Horizonte, v. 70, n. 5, p. 1378-1382, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352018000501378&script=sci_arttext>. Acesso em: 17 set. 2019.
- GRAY, H. E. *et al.* Polycythemia vera in a dog presenting with uveitis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 39, n. 4, p. 355-360, july/aug. 2003.
- HAMMOND, W. P. *et al.* Chronic neutropenia. A new canine model induced by human granulocyte colony-stimulating factor. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 87, n. 2, p. 704-710, 1991.
- HARVEY, J. W. Bone Marrow Examination. *In*: HARVEY, J. W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. St. Louis: Elsevier, 2012. cap. 8, p. 234-259.
- HARVEY, J. W. Evaluation of Erythrocytes. *In*: HARVEY, J. W. **Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas**. St. Louis: Elsevier, 2012. cap. 4, p. 49-112.

HASEGAWA, T.; INOMATA, T. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor on lymphocyte blastogenesis in healthy dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 11, p. 1205-1207, 2000.

HOHENHAUS, A.; WHITE, C. Disorders of platelet number. *In*: DAY, M. J.; KOHN, B. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: Bsava, 2012. cap. 23, p. 201- 215.

IRIZARRY, R.; REISS, A. Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, Yardley, v. 31, n. 10, p. E1-7, 2009.

JAIN, N. C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

LUCIDI, C. A.; TAKAHIRA, R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 3, p. 915-920, 2007.

MEYER, H. P.; SLAPPENDEL, R. J.; GREYDANUS-VAN DER PUTTEN, S. W. M. Polycythaemia vera in a dog treated by repeated phlebotomies. **Veterinary Quarterly**, v. 15, n. 3, p. 108-111, 1993.

NITSCHKE, E. K. Erythrocytosis in dogs and cats: diagnosis and management. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian - north American Edition**, v. 26, n. 2, p. 104-121, 2004.

OBRADOVICH, J. E. *et al.* Evaluation of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor as an inducer of granulopoiesis: a pilot study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 5, n. 2, p. 75-79, 1991.

PETERSON, M. E.; RANDOLPH, J. F. Diagnosis of canine primary polycythemia and management with hydroxyurea. **J Am Vet Med Assoc**, v. 180, n. 4, p. 415-418, 1982.

RANDOLPH, J. F.; PETERSON, M. E.; STOCKOL, T. Erythrocytosis and Polycythemia. *In*: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. (Org.). **Schalm's veterinary hematology**. 6. ed. Iowa: Wiley-blackwell, 2010. cap. 25, p. 162-165.

REECE, W. O. Respiração nos mamíferos. *In*: REECE, William O. (Ed.). **Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. Cap. 7. p. 103-134.

SCHIEBER, M.; CRISPINO, J. D.; STEIN, B. Myelofibrosis in 2019: moving beyond JAK2 inhibition. **Blood cancer journal**, v. 9, n. 9, p. 1-11, 2019.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Eritrócitos. *In*: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 3, p. 90-185.

THRALL, Mary Anna. Classification of and diagnostic approach to polycythemia. *In*: THRALL, Mary Anna *et al.* **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2. ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc, 2012. cap. 9, p. 114-116.

THRALL, M. A.; WEISER, G. Laboratory evaluation of bone marrow. *In*: THRALL, M. A. *et al.* **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2. ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc., 2012. cap. 14, p. 150-162.

VILLIERS, E.; TAPPIN, S. Polycythaemia. *In*: DAY, M. J.; KOHN, B. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: Bsava, 2012. cap. 4, p. 45-52.

WEISS, D. J.; AIRD, B. Cytologic evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. **Veterinary clinical pathology**, v. 30, n. 2, p. 67-75, 2001.

WEISS, D. J.; SMITH, S. A. Interpretation of canine bone marrow. **Compendium**, v. 24, n. 10, p. 784 – 796, 2002.