



A eritropoiese e o eritrograma: Uma Revisão

The erythropoiesis and erythrocyte: A review

Luã Barbalho de Macêdo^{1*}, Muriel Magda Lustosa Pimentel¹, Fernanda Araujo dos Santos¹,
Regina Valéria da Cunha Dias²

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido,
Mossoró, RN, Brasil

² Professora Doutora do Departamento de Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido,
Mossoró, RN, Brasil

RESUMO: A eritropoiese consiste na produção e liberação de novas células sanguíneas pela medula óssea com o intuito de repor as hemácias perdidas, pois a vida útil das mesmas é curta. O eritrograma é parte do hemograma que avalia a série vermelha do sangue e um dos exames complementares mais utilizados no cotidiano na clínica médica seja ela humana ou animal, sendo um indicador de alterações que podem passar despercebidas ao exame clínico, além de servir como procedimento para avaliar a saúde animal e auxiliar na obtenção de um diagnóstico. Está generalizado em Medicina Veterinária, devido à sua confiabilidade, rapidez de execução e obtenção de resultados. O objetivo desta revisão é discutir a origem das células vermelhas, os fatores que contribuem para sua proliferação e inibição, como também avaliar as funções do eritrograma.

Palavras-Chaves: Sangue, avaliação eritrocitária, clínica médica veterinária.

ABSTRACT: Erythropoiesis is the production and release of new blood cells by the bone marrow in order to restore the lost red blood cells since they have a short life span. The erythrogram is part of the blood test that evaluates the red blood cells and one of the complementary tests most frequently used in daily life in the medical clinic, either human or animal, as an indicator of changes that may go unnoticed at clinical examination, besides serving as a procedure to assess animal health and assist in obtaining a diagnosis. It is widespread in Veterinary Medicine because of its reliability, fast execution and achievement of results. The purpose of this review is to discuss the origin of the red cell, the contributing factors to their proliferation and inhibition, as well as evaluating the erythrocyte functions.

Keywords: blood, erythrocyte appraisal, veterinary medical clinic.

Autor para correspondência: * luanb_macedo@hotmail.com

Recebido para publicação em 10/09/2015: Aceito em 22/12/2015

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20150064>

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o médico veterinário conta com vários tipos de exames complementares, que se tornaram essenciais para a elucidação e mesmo para a confirmação de diagnósticos, dando subsídios para a saúde pública e animal, onde são necessárias informações com a máxima certeza possível, a fim de esclarecer o quadro clínico do paciente. Assim, o eritrograma é uma ferramenta importante na clínica veterinária, oferecendo subsídios para conclusão do diagnóstico e avaliação do paciente (LOPES, 2007).

Segundo JAIN (1986), SCHIMIDT-NIELSEN (1996), SOUZA & ELIAS (2006) e LOPES (2007), o sangue corresponde a cerca de 10% do peso do animal, tem como função a manutenção da homeostase, por meio do transporte de substâncias, como hormônios, metabólitos, nutrientes e gases, como oxigênio e gás carbônico. Para tanto, ele é um tecido

composto por uma parte fluida, o plasma e outra sólida ou celular. Dentre as células presentes no sangue estão as hemácias, cuja função é o transporte de gases pela corrente sanguínea para diferentes tecidos.

O eritrograma, parte do hemograma que avalia a série vermelha do sangue, é realizado em quase todos os pacientes com doença de difícil diagnóstico clínico, pois detecta alterações quantitativas e qualitativas das hemácias, sendo útil para avaliação de prognósticos e da eficácia terapêutica de diversas enfermidades, que possam alterar o quadro eritrocitário como, por exemplo, anemia e desidratação (COWELL & TYLER, 2002; DELFINO et al., 2012). O estudo do esfregaço sanguíneo fornece informações sobre contagem celular total e grau de maturação eritrocitária, além de possibilitar a detecção de hemoparasitas (COWELL & TYLER, 2002; SILVA, 2011).

Analisando o exposto, o objetivo desta revisão é discutir a origem das

células vermelhas, os fatores que contribuem para sua proliferação e inibição, como também avaliar as funções do eritrograma.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Eritropoiese

O sangue é um tecido que flui pelo sistema circulatório entre os diversos órgãos, transportando nutrientes, hormônios, eletrólitos, células de defesa, fatores da coagulação, resíduos do metabolismo celular e diversas outras substâncias. O equilíbrio e a distribuição de líquidos, a regulação do pH através de tampões, bem como a termorregulação, também são importantes funções deste tecido (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; SOUZA & ELIAS, 2006; LOPES, 2007). Dentre as células presentes na fase sólida estão as hemácias, células redondas, bicôncavas anucleadas em mamíferos e nucleadas em aves (MARTINHO, 2012).

As hemácias tem vida útil muito curta, por isso, precisam ser repostas frequentemente e isto é conseguido através

da produção e liberação de novas células pela medula óssea, processo conhecido como eritropoiese. Em animais hígidos o número de células é regulado dentro de um limite muito estreito, de modo que haja hemoglobina suficiente para promover a oxigenação adequada dos tecidos, mas que as células vermelhas não fiquem tão concentradas no plasma a ponto de impedir o fluxo sanguíneo (RIBEIRO, 2005; REAGAN et al., 2011; SILVA, 2011).

A eritropoiese é iniciada ainda na vida uterina, a partir de uma célula pluripotencial de origem mesenquimal, chamada célula-tronco, que é estimulada a se diferenciar em unidades formadoras de colônia eritrocitária pela ação de diversos fatores estimulantes (ZANICHELLI, 1995; GUYTON & HALL, 2006; LOPES, 2007) (Figura 1). Dentre estes fatores estão a interleucina 3 (IL-3), que associada a eritropoetina e estimulantes das colônias de eritrócitos são responsáveis por estimular a formação das células sanguíneas. A interleucina 9 (IL-9) é responsável pela

formação de colônias eritróides. A eritropoetina (EPO), hormônio que ao se ligar com receptores encontrados nas unidades formadoras de hemácias, induz e mantém a proliferação de células progenitoras eritróides na medula óssea e a diferenciação de células vermelhas

maduras no sangue periférico, reduzindo também o período de transição entre pró-eritroblasto a eritrócito (ZANICHELLI, 1995; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; GUYTON & HALL, 2006; LOPES, 2007; FRIED, 2009).

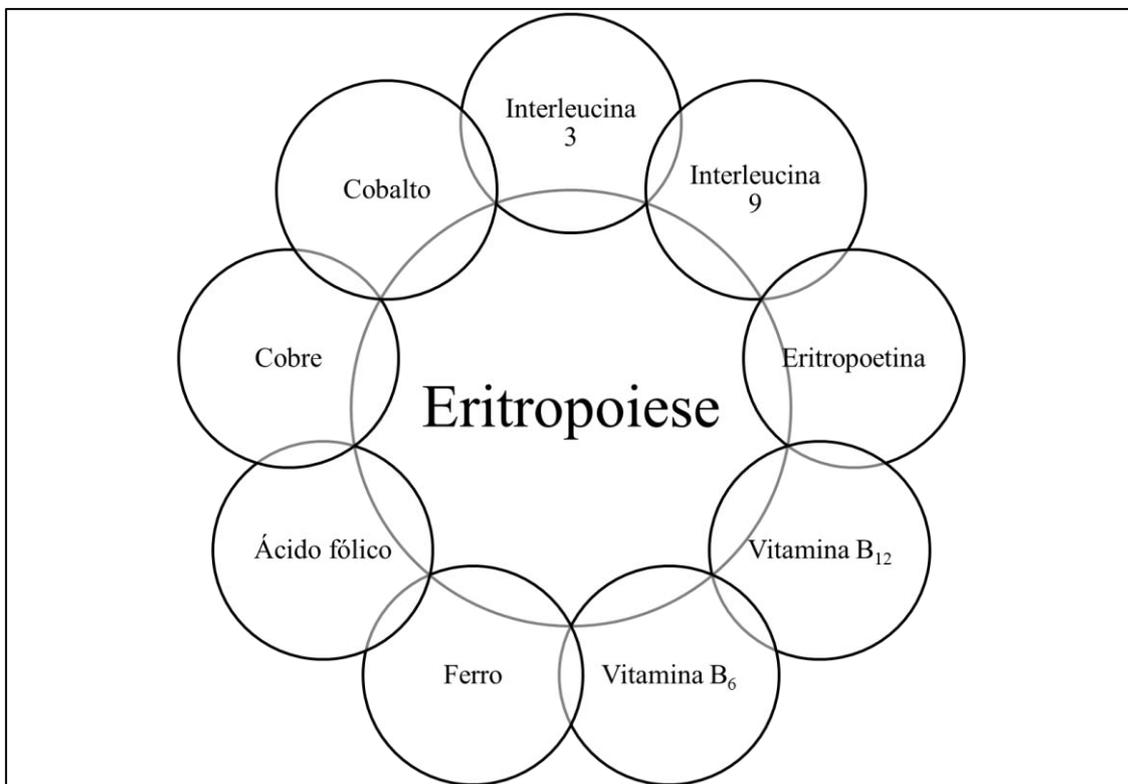


Figura 1. Principais fatores envolvidos na eritropoiese.

O processo básico da maturação da série eritrocitária consiste na síntese de hemoglobina e formação de um pequeno corpúsculo bicôncavo, que proporciona o

máximo de superfície de contato para trocas gasosas (ZANICHELLI, 1995; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). As primeiras células precursoras dos

eritrócitos são os rubriblastos, que sofrem diferenciação resultando na redução do seu tamanho, aumento da concentração de hemoglobina citoplasmática e condensação gradual de cromatina nuclear, sob influência de fatores medulares locais e ação da eritropoetina, que se liga a receptores eritróides das células progenitoras, levando a sua proliferação e maturação (REAGAN et al., 2011; SILVA, 2011).

As células resultantes da maturação dos rubriblastos são os prorrubríctos, sendo que as etapas seguintes formam, sequencialmente, rubríctos basofílicos, rubríctos policromatofílicos e metarrubríctos (WEISS & WARDROP, 2010; SILVA, 2011). A transição entre rubriblasto e eritrócito (ERT) requer 5 a 7 dias, mas pode ser acelerada em até dois dias quando a medula é estimulada por indutores de crescimento ou por fatores externos, como exposição do sangue a baixas concentrações de oxigênio por longos períodos ou hemorragias. Qualquer

condição que reduza oxigênio transportado para os tecidos, principalmente o tecido renal, aumenta a produção de eritrócitos. Assim, quando um indivíduo fica extremamente anêmico devido à hemorragia ou qualquer outra condição, a medula óssea começa imediatamente a produzir eritrócitos. Além disso, a destruição de grandes porções da medula óssea por qualquer meio, provoca hiperplasia da medula restante, na tentativa de suprir a demanda de eritrócitos pelo organismo (GUYTON & HALL, 2006).

As condições que diminuem o fornecimento de oxigênio para o tecido renal estimulam a produção de EPO, como altitude elevada, devido ao ar rarefeito; doenças pulmonares, que afetam a absorção de oxigênio; mistura de sangue arterial e venoso, através de “shunts”; entre outras. Na ausência de EPO, a hipóxia tem pouco ou nenhum efeito sobre a estimulação da produção eritrocitária. Porém, quando o sistema da eritropoetina está funcional, a hipóxia aumenta a

produção deste hormônio e a eritropoiese aumenta a produção eritrocitária, até o desaparecimento da hipóxia. Em condições que o fornecimento de oxigênio aumenta, tal como eritrocitose ou inalação de oxigênio puro, diminui a produção de EPO (GEOR & WEISS, 1993; GUYTON & HALL, 2006; FRIED, 2009).

Embora a taxa de fornecimento de oxigênio abaixo do requerido seja o mecanismo fisiológico primário que regula a eritropoetina, existem outros. Hormônios androgênicos, principalmente a testosterona, hormônios anabolizantes, como o hormônio de crescimento e cobalto estimulam a produção de eritropoetina, através de mecanismos ainda desconhecidos. Por outro lado, a policitemia tende a suprimir a eritropoiese (FRIED, 2009; MARTINHO, 2012).

Elementos essenciais para eritropoiese incluem vitamina B₁₂, ferro, ácido fólico (KOURY et al., 2004; RIBEIRO, 2005; PASCHOAL, 2008), cobre, cobalto (CARLSON, 1996;

RIBEIRO, 2005) e vitamina B₆ (RIBEIRO, 2005).

A vitamina B₁₂ ou cianocobalamina, associada ao ácido fólico e ao cobalto, são importantes para maturação das células vermelhas. Esses compostos são essenciais à síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico), visto que cada um deles é necessário para a formação de trifosfato de timidina, uma das unidades essenciais da produção de DNA (GUYTON & HALL, 2006) e sua deficiência resulta na diminuição de ácido desoxirribonucleico e, conseqüentemente, na falha da maturação nuclear, dificultando a divisão celular na medula, enquanto que o ácido ribonucleico (RNA) e a síntese de componentes celulares permanecem inalterados, produzindo macrocitose (AIELLO, 2001; PANIZ et al., 2005; GUYTON & HALL, 2006). As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B₁₂ podem variar desde assintomáticas até condições clínicas muito severas, principalmente no sistema

nervoso, como depressão, demência e mielopatia desmielinizante, além de alterações nos eritrócitos, como anemia não regenerativa megaloblástica (PANIZ et al., 2005). Quando os animais sofrem de carência de cianocobalamina e ácido fólico, os precursores eritrocitários falham em se dividir normalmente, devido a limitação na síntese de DNA, RNA e proteína, e, dessa forma, ficam maiores que os precursores normais correspondentes, com o mesmo grau de maturidade citoplasmática, os núcleos ficam deficientes em cromatina, apresentando aparência pontilhada distinta. A presença desses precursores gigantes com núcleos imaturos e atípicos caracteriza a anemia megaloblástica (FRAPE, 1998; RICH & BREUER, 2002; PANIZ et al., 2005; PASCHOAL, 2008).

O ferro é o elemento essencial na síntese de hemoglobina, mioglobina, transporte de elétrons para respiração celular, síntese de DNA e outras reações enzimáticas vitais (GEOR & WEISS,

1993; PASCHOAL, 2008). Os sinais mais comuns da deficiência de ferro são letargia, depressão, fraqueza, anorexia e em casos crônicos até convulsão, além de provocar alterações no eritrograma, como diminuição do hematócrito e VCM (volume corpuscular médio); nas hemácias nota-se microcitose, hipocromia grave, ou seja, hemácias contendo quantidade de hemoglobina menor que a normal, com palidez central acentuada, presença de lesões oxidativas e fragmentação (GUYTON & HALL, 2006; PASCHOAL, 2008); em equinos a anemia ferropriva está associada à perda crônica de sangue, resultante de parasitismo interno ou externo, hemorragias gastrointestinais ou distúrbios de hemostasia (CARLSON, 1996).

A vitamina B₆ (piridoxina) é necessária para síntese do componente heme. Embora casos naturais de deficiência ou excesso dessa vitamina não tenham sido documentados em animais domésticos, anemia hipocrômica

microcítica foi produzida experimentalmente em suínos mantidos com dieta deficiente de piridoxina (NEWBERNE & CONNER, 1989).

O cobre é importante no transporte de ferro para medula, atuando na incorporação do ferro ao componente heme e formação da hemoglobina, pois mobiliza o ferro de tecidos, como fígado, coração e cérebro para a corrente sanguínea, tornando-o disponível para utilização. A maior parte do cobre no plasma liga-se a proteína ceruloplasmina, levando a reações oxidativas, que permitem a passagem do ferro através das membranas celulares. A anemia produzida pela deficiência de cobre é geralmente moderada, de progressão lenta e leva a anemia microcítica e hipocrômica, semelhante à causada por deficiência de ferro (STEIN & LEWIS, 1932; CARTWRIGHT, 1947; FINCH, 1957; DAVIS & METZ, 1987; CARLSON, 1996).

2.2. Eritrograma

A avaliação dos elementos celulares do sangue, quantitativamente ou qualitativamente é frequentemente utilizada como método auxiliar para diagnóstico de várias doenças, como também para monitorar a resposta ao tratamento destas doenças, para avaliar as condições metabólicas do animal, além de fornecer informações indispensáveis ao controle evolutivo das doenças (FAILACE, 2003; RIBEIRO, 2005).

O eritrograma compreende a contagem do número total de hemácias (He), volume globular ou hematócrito (HT), concentração de hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (LOPES, 2007).

Segundo BUSH (2004), MORI et al. (2004) e SOTO et al. (2008) os valores de referência para hematócrito, hemoglobina e número de hemácias podem apresentar variações dependendo da nutrição, fisiologia do animal, idade, sexo,

alimentação, localização geográfica, exercício físico e características raciais. Excitação, dor ou exercício vigoroso resultam na mobilização eritrocitária do baço para a circulação (RIBEIRO, 2005).

A contagem de eritrócitos, hemoglobina e o hematócrito são os parâmetros mais usados para avaliar a linhagem de células vermelhas. Em animais saudáveis, a concentração de hemoglobina corresponde a aproximadamente um terço do hematócrito (RIBEIRO, 2005).

A contagem dos eritrócitos possibilita o diagnóstico de redução ou aumento do seu número, respectivamente anemia ou policitemia. A anemia é caracterizada por uma redução na massa de eritrócitos circulantes, causada por um desbalanço entre a taxa de perda e/ou destruição e a taxa de produção pela medula óssea (REED et al., 2004). As policitemias são caracterizadas pelo aumento do número de eritrócitos, concentração de hemoglobina e

hematócrito em relação aos valores considerados normais para cada espécie, raça, sexo, idade (THRALL, 2007; SOTO et al., 2008). As anemias podem ser regenerativa ou arregenerativa. As regenerativas geralmente são efeito da perda de eritrócitos íntegros por hemorragia ou pela destruição acelerada dos eritrócitos e caracterizam-se pelo aumento efetivo na produção dessas células pela medula óssea. As anemias arregenerativas, ocorrem a partir de anormalidades sistêmicas ou específicas da própria medula óssea, e tem como consequência uma eritropoiese inadequada em resposta a senescência (normal ou rápida) ou destruição de eritrócitos (SANTOS, 2013). Já a policitemia pode ser classificada como relativa ou absoluta, sendo a primeira devido a diminuição do volume plasmático ou a redistribuição eritrocitária (desidratação e desvios de fluidos corporais); ou em decorrência à contração esplênica, que ocorre geralmente em animais em exercício. A policitemia

absoluta corresponde ao verdadeiro aumento da massa eritrocitária, podendo ser primária (aquela em que ocorre distúrbio mieloproliferativo bem diferenciado, ocorrendo eritropoiese independente da concentração de eritropoietina) ou secundária (aquela em que há produção excessiva de eritrócitos por consequência do aumento de eritropoietina que, por sua vez, ocorre devido à hipoxia generalizada, hipóxia renal localizada ou produção excessiva de eritropoietina causada por neoplasia). O termo policitemia pode ser utilizado como sinônimo para eritrocitose, porém a policitemia não é só o aumento da série vermelha do sangue, mas também inclui leucocitose e trombocitose. Portanto, é preferível chamar de eritrocitose se somente uma alteração eritrocitária for observada (SOTO, 2008).

O volume relativo dos eritrócitos em uma amostra de sangue é quantificado como hematócrito, expresso em porcentagem por volume de células vermelhas no sangue (GOMES et al.,

2006). Normalmente é solicitado como parte do hemograma para verificar se o animal recuperou a hidratação, monitorar casos de hemorragias, bem como para avaliar sua severidade, além de diagnóstico de anemia e policitemia, como também para monitorar o tratamento de anemia e principalmente para decidir a necessidade de transfusão sanguínea nos casos de anemia sintomática severa e para monitorar a efetividade desta transfusão (LEE et al., 1974; GOMES et al., 2006). A partir do momento que ocorre redução do hematócrito, seja por problemas hepáticos, hemólise, hemorragias, prenhez avançada, super hidratação ou estresse térmico por longa duração, considera-se o animal anêmico. Entretanto, quando o animal apresenta desidratação, doenças pulmonares ou tumores renais, havendo a estimulação da produção de eritropoietina, em resposta a essas patologias, o hematócrito pode atingir valor superior a 50%, tornando o sangue mais viscoso, que irá acarretar na diminuição do fluxo

sanguíneo, promovendo distensão de capilares e pequenos vasos, dificultando o transporte de oxigênio, que, além de causar ruptura muscular e mucosas hiperêmicas, favorece a ocorrência de hipoxia tecidual, trombose, distúrbios no sistema nervoso central e quando este valor ultrapassa 60% é considerado policitemia (GOMES et al., 2006; THRALL, 2007; SOTO et al., 2008). Animais com hematócrito acima de 65% apresentam hiperviscosidade sanguínea, diminuição da perfusão e comprometimento da oxigenação tecidual (BUSH, 2004).

A concentração de hemoglobina é possivelmente, o indicador bioquímico mais utilizado em saúde pública, visto que ela define a deficiência nutricional de maior prevalência nos países em desenvolvimento, que é a anemia (SZARFARC et al., 2004). É importante ressaltar que a concentração de hemoglobina pode reduzir por dois motivos, anemia fisiológica e patológica. A anemia fisiológica ocorre na gestação, com

a diminuição nos níveis de hemoglobina devido a expansão do volume plasmático ser maior que a expansão da massa eritrocitária, com declínio subsequente na concentração de Hb (hemodiluição). Já a anemia patológica pode ser decorrente de deficiência nutricional, como carência de vitaminas do complexo B, ácido fólico e minerais como o ferro, supressão da medula óssea, doenças hemolíticas, hemorragias e neoplasias (DAL PIZZOL, 2006).

O VCM (volume corpuscular médio) é o índice do tamanho médio das hemácias, utilizado para classificá-las em normocíticas, macrocíticas ou microcíticas. O aumento do volume corpuscular médio, em humanos com idade avançada, muitas vezes é associado a diminuição da concentração de ácido fólico e vitamina B₁₂ no soro, mesmo quando outros parâmetros eritrocitários estão dentro dos limites normais. A suplementação oral desses pacientes com vitamina B₁₂ e ácido fólico resulta em diminuição do VCM,

sugerindo ocorrência de deficiência (RIBEIRO, 2005).

A CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) refere-se à quantidade de hemoglobina presente em uma determinada quantidade de eritrócitos. Este parâmetro classifica a anemia em hipocrômica quando há diminuição, normocrômica quando o valor encontrado está dentro dos limites de referência e hiperocrômica quando a tonalidade das hemácias é mais forte (LOPES, 2007; SILVA, 2011).

A partir da avaliação do VCM e do CHCM é possível também caracterizar as anemias e ter uma noção de qual distúrbio se trata. Anemia normocrômica normocrômica (VCM e CHCM normais) pode ser observada em doenças sistêmicas crônicas (falência renal e hepática), em anormalidades endócrinas, neoplasias e infecções crônicas. Já as anemias microcíticas hipocrômicas (VCM e CHCM abaixo do normal) estão associadas à deficiência de ferro e anemia

megaloblástica na maioria das espécies. Anemia macrocítica (VCM acima do normal) pode ocorrer em cavalos após uma severa crise hemolítica ou hemorrágica (REED et al., 2004).

Embora várias doenças sejam diagnosticadas pela quantificação dos elementos celulares, outras demandam a observação de esfregaço sanguíneo, pois podem apresentar contagens celulares normais, mas morfologias alteradas. Situações de anisocitose (alteração do tamanho), poiquilocitose (alteração da forma) e anisocromia (alteração de cor) só podem ser avaliadas e referenciadas, quando observadas através de esfregaço sanguíneo (WEISS & WARDROP, 2010; SILVA, 2011).

Alterações morfológicas dos eritrócitos podem ocorrer em resposta a doenças sistêmicas, intoxicações, alterações vasculares, parasitoses ou por má técnica de processamento da amostra (REED et al., 2004; SILVA, 2011). A poiquilocitose corresponde à alteração

atípica da forma dos eritrócitos, sendo o termo reservado a morfologias raramente observadas e pode estar associada à fragmentação dos eritrócitos (HARVEY, 2001; REED et al., 2004). Anisocitose é definida como a variação do tamanho das células vermelhas, todavia deve-se tomar cuidado com a espécie que está sendo analisada, pois por exemplo, os eritrócitos dos equinos são normalmente pequenos, sendo assim, eles possuem uma anisocitose fisiológica. Anisocromia é quando ocorre a alteração na coloração dos eritrócitos, em casos de anemia severa, bem como por deficiência de ferro, ocorre a hipocromasia, que é a diminuição da tonalidade da cor dos eritrócitos, estando associada à redução da concentração de hemoglobina dentro das hemácias (LOPES, 2007; LORDING, 2008; SILVA, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O eritrograma como meio semiológico auxilia os Médicos Veterinários a estabelecer diagnósticos, firmar prognósticos e acompanhar os

tratamentos das inúmeras enfermidades que atingem os animais domésticos, sendo reconhecida e consagrada mundialmente. Para tanto, torna-se de fundamental importância o conhecimento das células vermelhas, bem como saber a sua origem e alterações. Pois o sangue é um importante tecido, capaz de promover o equilíbrio do organismo através do transporte de nutrientes para os tecidos, assim como promover a eliminação de toxinas, no entanto, é necessário que o mesmo esteja em boas condições para realizar suas funções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIELLO, S. **Manual Merck de Veterinária**. 8ª ed. S. Paulo: Roca; 2001.
- BUSH, B.M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, p. 93, 2004.
- CARLSON, G.P. Diseases of the hematopoietic and hemolymphatic systems. In: SMITH, B.P. **Large Animal**

- Internal Medicine**. 2^a ed. Saint Louis: Mosby, cap. 35, p.1232- 1233, 1996.
- CARTWRIGHT, G. Dietary factors concerned in erythropoieses: continued, **Blood Journal**, V. 2, 256-298, 1947.
- COWELL, R.; TYLER, R. **Diagnostic cytology and hematology of the horse**. 2nd ed. Missouri: Mousby, 2002.
- DAL PIZZOL, T. da S. **Riscos e benefícios para o feto e recém-nascido de medicamentos utilizados na gestação: misoprostol e antianêmicos**, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 127f, 2006.
- DAVIS, G.; MERTZ, Walter. Copper. In: Mertz, Walter. (ed.), **Trace Elements in Human and Animal Nutrition**, 5th Ed., Academic Press, New York, p. 301–50, 1987.
- DELFINO, L. et al. Efeito do estresse calórico sobre eritrograma de ruminantes. **Revista Agropecuária Científica no Semiárido**. v. 8, n. 2, p. 01-07, abr - jun, 2012.
- FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. 4^a edição. Porto Alegre: artmed, p. 298, 2003.
- FINCH, C. The role of iron in hemoglobin synthesis. **Conference of hemoglobin**, 1957.
- FRAPE, D. **Equine nutrition feeding**. Malden: Blackwell Science, 1998. 564.p.
- FRIED, Walter. Erythropoietin and erythropoiesis. **Experimental Hematology**. V. 37, p 1007-1015, 2009.
- GEOR, R.J.; WEISS, David. Drugs affecting the hematologic system of the performance horse. **Veterinary clinics North America: equine practice**, Philadelphia, v.9, n.2, p. 649-659,1993.
- GOMES, K., et al. Avaliação do hematócrito e da proteína plasmática em sangues hemodiluídos. **Revista eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano III, n. 7, 2006.
- GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006

- HARVEY, J.W. **Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals**. Philadelphia: Saunders, 2001.
- JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 4 th ed. Philadelphia (PA): Lea; Febiger; 1986. P.1221
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- KOURY, M.J. et al., New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B₁₂ and iron. **Annul Reviem of Nutrition**, v 24, pg 105-131, 2004.
- LEE, J.A. et al. Effect of temperature season on bovine adrenal cortical function, blood cell profile, and milk production. **Journal of dairy Science**, Champaign, v. 59, n. 1, p. 104-108, 1974.
- LORDING, P. Erythrocytes. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 24, n. 2, p. 225-237, 2008.
- LOPES, S. T. dos A. **Manual de Patologia Clínica Veterinária** 3. ed. – Santa Maria: UFSM/Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 107 p., 2007.
- MARTINHO, F. Blood transfusion in birds. **Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária**. v 5, p 1-30, 2012.
- MORI, E. et al. Reference values on hematologic parameters of the Brazilian Donkey (*Equus asinus*) breed. **Journal of equine Veterinary Science**, v. 24, n. 7, july, 2004.
- NEWBERNE, P.M.; CONNER, M.W. The Vitamins clinical. In: KANEKO, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic, 1989. p. 817-833.
- PANIZ, C., et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B₁₂ e seu diagnostico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.41, n. 5, p. 323-334, 2005.
- PASCHOAL, C.L. et al., Anemia por deficiência nutricional. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano 6, n. 11, 2008.

REAGAN, W.S.; ROVIRA, A.I.; DENICOLA, D. **Atlas de hematologia veterinária espécies domésticas e não domésticas comuns**. Edição 1, ano 2011 pg. 108.

REED, S.M.; BAYLY, W.M.; SELTON, Debra C. **Equine Internal Medicine**. 2nd ed. St Louis (MO): Saunders, 2004.

RIBEIRO, M.D. **Parâmetros hematológicos de potros da raça Crioula suplementados com um hematínico**. 2005. 52f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

RICH, G.A.; BREUER, L.H. Recent developments in equine nutrition with farm and clinic applications. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRATITIONERS ANNUAL CONVENTION; 48th, 2002. Orlando/ **Proceedings**. Lexington. p.26-27.

SANTOS, M. S. dos. **Anemia, caquexia e desnutrição em equino de tração: Relato de caso**. 2013.

SCHIMIDT-NIELSEN, K. **Fisiologia animal: adaptação e meio ambiente**. 5ed. São Paulo: Santos, 1996. 546p.

SILVA, H. I. S. B. **Contribuição para o estudo do hemograma do cavalo puro sangue lusitano**. 78f. Dissertação de Mestrado- Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2011.

SOTO, J. C. H., et al. Policitemia e eritrocitose em animais domésticos: Revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 11, p. 1-7, 2008.

SOUZA, M.H.L.;ELIAS, D.O. **Fundamentos da circulação extra corpórea**. Segunda edição, 2006. Centro editorial Alfa Rio. Rio de janeiro. Disponível em: <http://perfline.com/livro/index.html>.

Acessado dia 24 de julho de 2012.

STEIN, H.B; LEWIS, R. The stimulating action of cooper on erythropoiesis. **The Journal of Nutrition**, 1932.

SZARFARC, S. C., et al. Concentração de hemoglobina em criança do nascimento até um ano de vida. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 266-274, 2004.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1ª ed. Roca: São Paulo, p. 114-117, 2007.

WEISS, D.J; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**, 6 ed. Ames (IA): Blackwell Publishing, 2010.

ZANICHELLI, M.A., et al. Hematopoiese, fatores de crescimento e aplicação clínica da eritropoetina na anemia da prematuridade. **Revisões e ensaios**. Pediatría, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 123-142, 1995.