

Luciana Cintra

**Estudo clínico, laboratorial e anatomopatológico dos órgãos
linfematopoiéticos na síndrome de emagrecimento
progressivo dos calitriquídeos mantidos em cativeiro**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em ciências.

Departamento:

Patologia

Área de concentração:

Patologia Experimental e Comparada

Orientadora:

Profa. Dra. Lilian Rose Marques de Sá

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

gfc
BIBLIOTECA VIRGINIE BUFF D'ÁPICE
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
E ZOOTECNIA DA USP
22/7/10

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2322
FMVZ

Cintra, Luciana

Estudo clínico, laboratorial e anatomopatológico dos órgãos linfohematopoiéticos na síndrome de emagrecimento progressivo dos calitriquídeos mantidos em cativeiro / Luciana Cintra. -- 2010.
125 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2010.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.
Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Profa. Dra. Lilian Rose Marques de Sá.

1. *Callithrix spp.* 2. Síndrome de emagrecimento progressivo. 3. Órgãos linfohematopoiéticos. 4. Anemia hemolítica. 5. Patologia. I. Título.

RESUMO

Cintra L. **Estudo clínico, laboratorial e anatomopatológico dos órgãos linfohematopoiéticos na síndrome de emagrecimento progressivo dos calitriquídeos.** [Clinical, laboratorial and pathological study of lymphohematopoietic organs in the wasting marmoset syndrome]. 2010. 125p. Dissertação de mestrado (Departamento de Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

A síndrome de emagrecimento progressivo (SEP) é responsável por elevada morbidade e mortalidade de calitriquídeos mantidos em cativeiro em diferentes instituições. Essa síndrome representa um desafio aos médicos veterinários por suas características ainda pouco esclarecidas e são poucos os estudos multidisciplinares que visam à avaliação dos diferentes sistemas, como os órgãos linfo-hematopoiéticos. O objetivo foi caracterizar a evolução e duração da SEP, associando os dados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos dos órgãos linfo-hematopoiéticos de saguis naturalmente acometidos por SEP no cativeiro. Foram analisadas as fichas clínicas, necroscópicas e os resultados das amostras de sangue e urina de 47 saguis doentes, *Callithrix spp.*, machos e fêmeas, que foram a óbito devido a SEP e eram provenientes de dois criadouros diferentes do estado de São Paulo. Os fragmentos dos órgãos linfo-hematopoiéticos, intestino delgado e do fígado foram processados e avaliados. Os resultados caracterizaram que a SEP acomete calitriquídeos de espécies diferentes, adultos, sem predisposição sexual, mantidos sob condições estáveis de manejo por em média 42 meses e a duração clínica varia de 41 dias a 1 ano e 7 meses. As características clínicas na fase inicial foram predominantemente sinais gastrintestinais e na fase terminal, sinais gastrintestinais e extra-intestinais. A anemia macrocítica normo ou hipocrômica com policromasia, esferocitose, presença de corpúsculos de Heinz e hemoglobinúria foi a alteração hematológica mais frequente. As lesões dos órgãos linfo-hematopoiéticos foram características de anemia hemolítica ou foram inespecíficas e reacionais caracterizadas por hiperplasia ou depleção das células da medula óssea, baço e linfonodo e lesões degenerativas no fígado. Na SEP, a associação clínica, laboratorial e anatomopatológica possibilitou a caracterização da evolução e duração clínica, da anemia e das alterações dos órgãos linfo-hematopoiéticos, cujas lesões foram consideradas secundárias à desnutrição crônica e progressiva decorrente da severa enterite atrófica.

Palavras-chaves: *Callithrix spp.* Síndrome de emagrecimento progressivo. Órgãos linfohematopoiéticos. Anemia hemolítica. Patologia.

ABSTRACT

Cintra L. **Clinical, laboratorial and pathological study of lymphohematopoietic organs in the wasting marmoset syndrome.** [Estudo clínico, laboratorial e anatomopatológico dos órgãos linfohematopoiéticos na síndrome de emagrecimento progressivo dos calitriquídeos]. 2010. 125p. Dissertação de mestrado (Departamento de Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Wasting marmoset syndrome (WMS) causes high morbidity and mortality of marmosets and tamarins kept in captivity in different colonies. WMS challenges the veterinarian due to its unclear and not established features and there are few multidisciplinary studies that carried out an evaluation of different systems, such the lymphohematopoietic system. The aim was described the duration and evolution of illness based on an association of clinical, laboratory and pathological aspects of WMS. Medical record, laboratory data and pathological findings were analyzed of 47 *Callithrix spp.*, males and females, sick marmosets that died due to WMS in two different colonies in São Paulo state. Tissue samples of small intestine, lymphohematopoietic system and liver were histological processed and evaluated. The results showed that WMS affects adult marmosets of different species; there are no sex-related differences, and the marmosets are at least 42 months under similar general management at colony. The clinical duration of WMS is from 41 days to 1 year and 7 months. The clinical features were gastrointestinal symptoms in the beginning and extra-gastrointestinal and gastrointestinal signs in the end. Normochromic or hypochromic macrocytic anemia with polychromasia, spherocytes, Heinz bodies, and hemoglobinuria is the common hematological result. The lymphohematopoietic system lesions were the common findings of hemolytic anemia or unspecific and reacting features such as hyperplasia or depletion of cell numbers of bone marrow, spleen and lymph node, and degenerative lesions of liver. The clinical, laboratory and pathological association allowed the characterization of evolution and duration of the WMS, the anemia and the lesions of lymphohematopoietic organs which lesions were considered secondary to chronic and progressive malnutrition as a result of severe atrophic

Keywords: *Callithrix spp.* Wasting marmoset syndrome. Lympho-hematopoietic organs. Hemolytic anemia. Ineffective erythropoiesis.

1 INTRODUÇÃO

O crescimento dos centros urbanos e a dispersão da humanidade têm provocado devastações de florestas e da fauna existente. Os ecossistemas definidos estão sendo destruídos e alterados, afetando muitas espécies existentes no país. O Brasil possui a maior diversidade de primatas neotropicais do mundo, porém 30 % das espécies estão ameaçadas de extinção.

Existe um crescente interesse na criação e manutenção dos calitriquídeos em cativeiro, não só para a conservação das espécies em risco, mas para utilização destes animais como modelo experimental na área biomédica e farmacêutica, devido sua estreita relação filogenética com o homem.

No Brasil, os biotérios de criação e/ou experimentação que utilizam primatas neotropicais e do velho mundo são unidades, muitas vezes, integrantes de instituições públicas de pesquisa, como a Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, o Instituto Butantã e o Centro Nacional de Primatas - CENP localizados nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Pará, respectivamente.

Dentre as espécies de primatas utilizadas em pesquisa destacam-se o *Pan troglodytes* (chimpanzé), os primatas do Velho Mundo como *Macaca mulatta* (macaco rhesus), *M. fascicularis*, *M. nemestrina*, *Cercopithecus aethiops*, *Papio sp.* (babuíno) e *Erythrocebus patas*; e exemplares de primatas do Novo Mundo incluindo *Samiri sciureus* (mico-de-cheiro), *Aotus trivirgatus* (macaco-da-noite), *Ateles sp.* (macaco aranha), *Saguinus sp.* (micos), *Callithrix sp.* (saguis) e *Cebus sp.* (macaco prego) (SIROIS, 2008).

O sagüi-de-tufo-branco, *Callithrix jacchus*, está entre as espécies de primatas mais utilizadas na pesquisa biomédica, principalmente nos Estados Unidos, devido ao seu pequeno tamanho e os baixos custos para sua alimentação e manutenção.

Apesar do interesse na criação dos calitriquídeos, existem dificuldades na manutenção desses animais em cativeiro. Entre os problemas se destacam as doenças infecto-parasitárias de difícil controle e diagnóstico e as doenças pouco esclarecidas como a Síndrome de Emagrecimento Progressivo (SEP), enfermidade de alta morbidade e mortalidade em sagüis mantidos em cativeiro. A etiologia dessa síndrome ainda não foi completamente estabelecida e é foco de estudo para alguns pesquisadores em diferentes partes do mundo.

Os calitriquídeos acometidos pela SEP apresentam sintomas gastrintestinais, como diarreia intermitente associada à perda de peso progressiva e sinais inespecíficos como anemia com presença de corpúsculo de Heinz. Dentre as alterações anatomopatológicas, destacam-se atrofia de vilosidades intestinais e

hiperplasia de criptas, ocasionando quadro de má-absorção intestinal; e alterações em órgãos linfo-hematopoiéticos já descritos como hematopoese extramedular, intensa hemossiderose e focos de eritrofagocitose em órgãos como fígado, baço e linfonodo.

Atualmente, são escassos os estudos multidisciplinares que correlacionam alterações clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas dos órgãos linfo-hematopoiéticos na SEP. Assim, este estudo pretende caracterizar de forma original a evolução e duração da SEP, associando os dados clínicos e laboratoriais e especificamente visa à caracterização das alterações clínico-laboratoriais e macro e microscópicas dos órgãos linfo-hematopoiéticos. Neste contexto, as etiologias possíveis para anemia descrita na SEP serão discutidas e comparadas a outras doenças que ocorrem em primatas humanos e não-humanos e, por fim, temas relacionados ao processo serão apontados para pesquisas futuras.

7 CONCLUSÃO

Diante de tudo que foi apresentado, podemos concluir que:

1. A SEP acomete calitriquídeos de espécies distintas, adultos, sem predisposição sexual, mantidos sob condições estáveis de manejo por em média 42 meses em diferentes criadores, reafirmando que este perfil epidemiológico é semelhante às descrições anteriormente relatadas.
2. A duração clínica da SEP varia de 41 dias a 1 ano e 7 meses e independe da espécie, sexo, idade e tempo de cativeiro, o que demonstra pela primeira vez que tais fatores não estão associados com a duração clínica da síndrome em diferentes colônias de calitriquídeos acometidos pela SEP.
3. As características clínicas da SEP na fase inicial foram predominantemente sinais gastrintestinais e na fase terminal, sinais gastrintestinais e extra-intestinais independente da instituição. Assim, foi possível descrever a evolução clínica da síndrome em diferentes períodos de tempo enfatizando que a SEP é um processo crônico e progressivo dos calitriquídeos.
4. A fase crítica da doença clínica foi caracterizada pelo aparecimento da mucosa hipocorada e por menor duração do período, o reconhecimento deste período denota que a expectativa de vida destes animais é limitada e, desta forma, pode auxiliar o clínico no estabelecimento de condutas médicas apropriadas que aumente a expectativa de vida desses pacientes.
5. Na SEP, a anemia macrocítica, normo ou hipocrômica com policromasia, esferocitose, presença de corpúsculos de Heinz e hemoglobinúria foi a alteração hematológica mais frequente e possibilitou a caracterização do quadro clínico na síndrome do mesmo modo que foi anteriormente relatado na SEP por outros autores.
6. A associação dos resultados laboratoriais e anatomopatológicos dos órgãos linfo-hematopoiéticos de saguis anêmicos caracterizaram as principais alterações hematológicas, macro e microscópicas observadas em quadros de anemia hemolítica de forma similar a outros autores.

7. As alterações anatomopatológicas dos órgãos linfo-hematopoiéticos dos saguis acometidos por SEP foram inespecíficas e reacionais caracterizadas por hiperplasia ou depleção do número de células da medula óssea, baço e linfonodo e degenerativa no fígado, mostrando que o sistema linfo-hematopoiético e o fígado são secundariamente acometidos na SEP.

8. A hemossiderose esplênica e presença de corpúsculos de Heinz apresentam associação direta significativa na SEP, mostrando que a deficiência de antioxidantes não enzimáticos estão presentes na SEP e possivelmente em decorrência da má absorção intestinal já demonstrada nesta enfermidade.

9. O tratamento com ferro injetável mostrou estar diretamente associado com aumento de depósitos de ferro nas células de Kupffer e macrófagos esplênicos de saguis com SEP, o qual não foi demonstrado na suplementação oral. Desta maneira, o tratamento injetável com ferro aliada a presença de anemia hemolítica deve ser revistos e utilizados com cautela, uma vez que se desconhecem os efeitos deletérios da hemossiderose hepática e esplênica nos saguis com SEP.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, D. H.; BARNETT, D. K.; COLMAN, R. J.; YAMAMOTO, M. E.; SCHULTZ-DARKEN, N. J. Aspects of common marmoset basic biology and life history important for biomedical research. **Laboratory Animal Science**, v. 53, n. 4, p. 339-350, 2003.
- ALCÂNTARA, M. F. P. **Manual de biópsia de medula óssea**. Curso de biópsia de medula óssea. In: Congresso Brasileiro de Patologia Clínica 15, 1981, São Paulo, Anais... São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, 1981.
- ALMEIDA, A. F.; VASCONCELOS, M. K. **Fauna silvestre: quem são e onde vivem os animais na metrópole paulistana**. São Paulo: Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente, 2007. p. 293.
- ALVES, A. C. Histologia da medula óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 183-188, 2009.
- ANDERSON, E. T.; LEWIS, J. P.; PASSOVOY, M.; TROBAUGH JR, F. E.. Marmosets as laboratory animals. II. The hematology of laboratory kept marmosets. **Laboratory Animal Care**, v. 7, p. 30-40, 1967.
- ANKEL-SIMONS, F. Taxonomic list of extant primates. In: ANKEL-SIMONS, F. **Primate anatomy**. 3 ed., Elsevier, San Diego, p. 1-15, 2007.
- AUSMAN, L. M.; HAYES, K. C. Vitamin E deficiency anemia in Old and New World monkeys. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 27, p. 1141-1151, 1974.
- BACAL, N. S.; GUERRA, J. C. C.; LÁZARO, R. J.; IOSHIDA, M. R.; TAKIHI, Y.; ROSENFELD, L. G. M.; KUABARA, R. A.; GUERRA, C. C. C. Avaliação da importância da coloração de Perls na rotina de mielogramas de pacientes com anemia associada a uma ou mais citopenias em sangue periférico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** v. 27, n. 2, p. 91-93, 2005.
- BACON, B.; BRITTON, R. The pathology of hepatic iron overload: a free radical-mediated process. **Hepatology**, v. 11, p. 127-137, 1990.
- BASKIN, G. B.; WOLF, R. H.; WORTH C. L.; SOIKE, K.; GIBSON, S. V.; BIERI, J. G. Anemia steatitis, and muscle necrosis in marmoset (*Saguinus labiatus*). **Laboratory Animal Science**, v. 33, p. 74-80, 1983.
- BEERS, M. H.; BERKOW, R. Síndromes de má absorção. In: BEERS, M. H.; BERKOW, R. **Manual Merck: diagnóstico e tratamento**. 18. Ed. São Paulo: Roca, 2008. Disponível em: http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_09/cap_110.html. Acesso em 08 de Julho de 2010.
- B EGLINGER, R.; ILLGEN, B.; PFISTER, R.; HEIDER, K. The parasite *Trichospirura leptostoma* associated with wasting disease in a colony of common marmosets, *Calithrix jacchus*. **Folia Primatologica**, v. 51, p. 45-51, 1988.
- BISHOP, E.; EBLE, J. N.; CHENG, L.; WANG, M.; CHASE, D.; ORAZI, A.; O'MALLEY, D. P. Adrenal myelolipomas show nonrandom X-chromosome inactivation in hematopoietic elements and fat: support for a clonal origin of myelolipomas. **American Journal Surgery Pathology**, v. 30, n. 7, p.838-843, 2006.

BORELLI, P.; MARIANO, M.; BOROJEVIC, R. Protein malnutrition: effect on myeloid cell production and mobilization into inflammatory reactions in mice. **Nutrition research**, v. 15, n. 10, p. 1477-1485, 1995.

BRACK, M.; ROTHE, H. Chronic tubulointerstitial nephritis and wasting disease in marmosets (*Callithrix jacchus*). **Veterinary Pathology**, v. 18 (supl. 6), p. 45-54, 1981.

BRADBURY, P.; GORDON, K. C. Connective tissues and stains. In: BNCROFT, J. D.; STEVENS, A., eds., **Theory and Practice of Histological Techniques**, 2 ed., New York: Churchill Livingstone, 1982. p. 122-44.

BRASIL. Ministério do meio ambiente. Instrução normativa n.003, de 24 de maio de 2003. Disponível em: www.mma.gov.br/estruturas/179/_arquivos/179_05122008034002.pdf. Acesso em: 05 de novembro de 2009.

BRICKS, L. F. Ferro e infecções. Atualização. **Revista Pediatria**, v. 16, n. 1, p. 34-43, 1994.

BROWN, W.; CLAPP, N.; PODOLSKY, D.; RIDDELL, R.; ROGERS, A. E.; VENER, K.; WOLMAN, S. Is the marmoset an experimental model for the study of gastrointestinal disease? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 30, n. 12, p. 25, 1985.

BURITY, C. H. F.; PISSINATI, A.; SOUZA, A. M. Morphometry and allometry of outer body in three species of the genus *Callithrix* Erxleben, 1777 (Callitrichidae, Primates). **Revista Brasileira de Zootecias**, v. 9, n. 2, p. 177-184, 2007

CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, L. C. **Histologia básica**. 10. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524 p.

CHALIFOUX, L. V.; BRONSON, R. T.; ESCAJADILLO, A.; MCKENNA, S. An analysis of the association of gastroenteric lesion with chronic wasting syndrome of marmosets. **Veterinary Pathology**, v. 19, p. 141-162, 1982. Supplement, 7.

CHALMERS, D. T.; MURGATROYD, L. B.; WADSWORTH, P. F. A survey of the pathology of marmosets (*Callithrix jacchus*) derived from a marmoset breeding unit. **Laboratory Animals**, v. 17, p. 270-279, 1983.

CHANDRA, R. K. Immunity disorders. In: PRASAD, L. S.; ROBINSON, P. **Textbook of Pediatrics**. New Delhi: Thompson Press, 1976. 204p.

CHANG, K. C.; CHEN, P. I.; HUANG, Z. H.; LIN, Y. M.; KUO, P. L. Adrenal myelolipoma with translocation (3;21)(q25;p11). **Cancer genetics and cytogenetics**, v.134, p. 77-80, 2002.

DIJKSTRA, M.; KRAUS, J. S.; BOSJE, J. T.; DEN HERTOOG, E. Protein-losing enteropathy in Rottweillers. **Tijdschr Diergeneeskd**, v. 135, n. 10, p.406-412, 2010.

ECCLESTON, M. E. Haematological values in rats, mice and marmoset. In: ARCHER, R. K.; JEFFCOTT, L. B. **Comparative clinical haematology**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1977, 617 p.

FARIA, D. S. O estudo de campo do "mico-estrela" *Callithrix penicillata* do Planalto Central Brasileiro. In: ADES, C. **Etologia de animais e de homem**. São Paulo: Edusp, 1989. p. 109-122.

FEITOSA, F. L. F. Exame Físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia veterinária**. São Paulo: Roca, p. 25-40, 2008.

FIGHERA, R. A. **Anemia em medicina veterinária**. Santa Maria: O autor, 2001. 217 p.

FITCH, C. D.; DINNING, J. Vitamin E deficiency in the monkey. V. Estimated requirements and the influence of fat deficiency and antioxidants on the syndrome. **Journal Nutrition**, v. 79, n. 63, p. 69-77, 1963.

FITCH, C. D.; BROWN, G. O.; CHOU, A. C.; GALLAGHER, N. I. Abnormal erythropoiesis in vitamin E-deficient monkeys. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 33, p. 125-258, 1980.

FOSTER, J. R. Spontaneous and drug-induced hepatic pathology of the laboratory beagle dog, the cynomolgus macaque and the marmoset. **Toxicologic Pathology**, v. 33, p. 63-74, 2005.

FRANCO, H. F. Amitose de eritroblastos e eritrócitos no sangue circulante de aves. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, n. 38, n. 1, p. 73-79, 1942.

GERDES, J.; STEIN, H.; MASON, D. Y.; ZIEGLER, A. Human dendritic reticulum cells of lymphoid follicles: their antigenic profile and their identification as multinucleated giant cells. **Virchows Archive B: Cell Pathology Including Molecular Pathology**, v. 42, n. 2, p. 161-172, 1983.

GOTTDENKER, N.; MCNAMARA, T.; BRASELTON, W. E. Evaluation of hemosiderosis in captive callitrichidae. In: JOINT CONFERENCE, 1998, Arizona. **Proceedings...** 1998. P.63-70.

GREEN, P. H. R.; JABRI, B. Coeliac disease. **E lancet**, v. 362, p. 383-391, 2003.

GRELLE, C. E. V.; CERQUEIRA, R. Determinantes da distribuição geográfica de *Callithrix flaviceps* (Thomas) (Primates, Callitrichidae). **Revista Brasileira de Zoologia**, v. 23, n. 2, p. 414-420, 2006.

GUTTERIDGE, J. M.; TAFFS, L. F.; HAWKEY, C. M.; RICE-EVANS C. Susceptibility of tamarin (*Saguinus labiatus*) red blood cell membrane lipids to oxidative stress: implications for wasting marmoset disease. **Laboratory Animals**, v. 20, n. 2, p. 140-147, 1986.

HALFDANARSON, T. R.; KUMAR, N.; HOGAN, W. J.; MURRAY, J. A. Cooper deficiency in celiac disease. **Journal Clinical Gastroenterology**, v. 43, n. 2, p. 162-164, 2009.

HARPER J. W.; HOLLERAN S. F.; RAMAKRISHNAN R.; BHAGAT G.; GREEN P. H. R. Anemia in celiac disease is a multifactorial in etiology. **American Journal of Hematology**, v. 82, n. 11, p. 996-1000, 2007.

HAWKEY, C. M. Is the presence of Heinz bodies a useful diagnostic sign of wasting marmoset syndrome? In: Joint Conference, 1984, Alderley Edge: Imperial Chemical Industries. **Proceedings Workshop on marmoset pathology** 1984. p. 30-40.

HAWKEY, C. M.; DENNET, T. B. **Color atlas of comparative veterinary hematology. Normal and abnormal blood cells in mammals, birds and reptiles**. Canadá: Iowa State University Press, 1989.

HAWKEY, C. M.; HART, M. G. Is the presence of Heinz bodies diagnostic for "wasting marmoset syndrome"? **Medical Laboratory Sciences**, v. 43, p. S28, 1986. Supplementum 1.

HAWKINS, J. V.; CAPP, N. K.; CARSON, R. L.; HENKE, M. A.; MCCracken, M. D.; FAULKNER, C. T.; PATTON, S. Diagnosis and treatment of *Trichospirura leptostoma* infection in common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v. 36, n. 1, p. 52-55, 1997.

IALEGIO, M.; BAKER, A. J. Results of a preliminary survey into wasting marmoset syndrome in callitrichid collections. **Proceedings ...Conference of the National Advisors Group of the American Zoo & Aquarium Association** 1995. p. 148-158.

IGARASHI, T.; SAKUMA, T.; ISOGAI, M.; NAGATA, R.; KAMATAKI, T. Marmoset liver cytochrome P450s: study for expression and molecular cloning of their cDNAs. **Archives of Biochemistry and biophysics**, v. 339, n. 1, p. 85-91, 1997.

IGRAM, J. C. Husbandry and observation methods of a breeding colony of marmosets (*Callithrix jacchus*) for behavioural research. **Laboratory Animals**, v. 9, p. 249-259, 1975.

IOACHIM, H. L. The normal lymph node. In: IOACHIM, H. L.; MEDEIROS, L. J. **Lymph node pathology**. 4a. edição, Ed. Wolters Kluwer e Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 2 – 15, 2009.

IPS INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE ACQUISITION, CARE AND BREEDING OF NONHUMAN PRIMATES. **Rimate report** v.25, p. 3-27, 1993

JACOBS, R. M.; VALLI, V. E. O. Bone marrow biopsies: principles and perspectives of interpretation. *Sem. Vet. Med. Surg.*, 3: 176, 1988. In: JAIN, N. C. **Essentials of Veterinary Hematology**, ed. Lea & Febiger, Philadelphia, p. 15-16, 1993.

JOHNSEN, D. O. History. In: BENETT, B. T.; ABEE, C. R.; HENRICKSON, R. **Nonhuman primates in biomedical research. Biology and Management**. American College of Laboratory Animal Medicine Series. Academic Press, p. 1-14, 1995.

JUAN-SALLÉS, C.; PRATS, N.; RESENDES, A.; DOMINGO, M.; HILTON, D.; RUIZ, J. M.; GARNER, M. M.; VALLS, X.; MARCO, A. J. Anemia, Myopathy, and pansteatitis in vitamin E-deficient captive marmosets (*Callithrix spp.*). **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 5, p. 540-547, 2003.

KAKINUMA, C.; HARADA, T.; WATANABE, M; SHIBUTANI, Y. Spontaneous adrenal and hepatic myelolipomas in the common marmoset. **Toxicologic Pathology** v. 22, n. 4, p. 440-445, 1994.

KALISHMAN, J.; PAUL-MURPHY, J.; SCHEFFLER, J.; THOMSON, J. A. Survey of *Cryptosporidium* and *Giardia* spp. In a captive population of common marmosets. **Laboratory Animal Science** v. 46, n. 1, p. 116-119, 1996.

KHAN, K. N. M.; LOGAN, A. C.; BLOMQUIST, E. M. Idiopathic myelofibrosis (agnogenic mieloid metaplasia) in a marmoset (*Callithrix jacchus*): hematologic and histopathologic changes. **Veterinary Pathology**, v. 34, p. 341-345, 1997.

KIERNAN, J. A. **Sirius red staining for collagen**. Disponível em: http://www.ihcworld.com/_protocols/special_stains/sirius_red.htm. Acesso em 9 de Maio de 2010.

KING, G. J. An investigation into: "Wasting Marmoset Syndrome" at Jersey Zoo. **Annual Report Jersey Wildlife Preservation Trust** 13, p. 97-107, 1976.

KING JR., N. W. Vitamin E-responsive hemolytic anemia and necrotizing myopathy, owl monkey. In: JONES, T. C.; MOHR, U.; HUNT, R. D. **Nonhuman Primates II. Monographs in pathology of laboratory animals**. Oslo: Springer-Verlag, 1993. p. 226-232.

KORU, K.; YAMABE, E.; MATSUZAWA, A.; ONDA, D.; SUEMIZU, H.; SASAKI, E.; TANIOKA, Y.; YAGITA, .; SUZUKI, D.; KAMETANI, Y.; TAKAI, T.; TOYODA, A.; HABU, S.; SATAKE, M. Comparison of 30 immunity-related genes from the common marmosets with orthologues human and mouse. **Tohoku Journal Experimental Medicine**, v. 215, p. 167-180, 2008.

KRAMER, J. A.; KACHEY, A. M.; WACHTMAN, L. M.; MANSFIELD, K. G. Treatment of giardiasis in common marmosets (*Callithrix jacchus*) with tinidazole. **Comparative Medicine**, n. 59, v. 2, p. 174-179, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2005.

LATIMER, K. S.; MAHAFFEY, E. A.; PRASSE, K. W. **Veterinary laboratory medicine clinical pathology**. 4. ed., USA: Iowa State Press, p. 345-346, 1994.

LAYNE, D. G.; POWER, R. A. Husbandry, handling, and nutrition for marmosets. **Comparative medicine**, v. 53, n. 4, p. 351-359, 2003.

LEWIS, D. H.; STEIN, F. J.; SIS, R. F.; MCMURRAY, D. N. Fecal microbiota of marmosets with wasting marmoset syndrome. **Laboratory Animal Science**, v 37, n.1, p. 103-105, 1987.

LOGAN, A. C.; KHAN, K. N. M. Case report: clinical pathologic changes in two marmosets with wasting syndrome. **Laboratory Animal Pathology**, v. 24, n. 6, p. 707-709, 1996.

LOPES, S. T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3ed., Universidade federal de Santa Maria, Departamento de clínica de pequenos animais, p. 77, 2007.

LOWENSTINE, L. J. A primer of primate pathology: lesions and nonlesions. **Toxicologic Pathology**, v. 31 (supl.), p. 92-102, 2003.

LUDLAGE, E.; MANSFIELD, K. Clinical care and diseases of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Laboratory Animal Science**, v. 53, n.4, p. 369-382, 2003.

MÄKI, M.; COLLIN, P. Coeliac disease. **The Lancet**, v. 349, p. 1755-1759, 1997.

MANSFIELD, K. Marmosets models commonly used in biomedical research. **Laboratory Animal Science**, v. 53, n. 4, p. 383-392, 2003.

MARQUES, F. S. **Investigação do caráter evolutivo/adaptativo do comportamento-doente na transmissão de agentes infecciosos**. 2009. 83p. Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MARTINS, M. M.; SETZ, E. Z. F. Diet of buffy tufted-eared marmosets (*Callithrix aurita*) in a forest fragment in Southeastern Brazil. **International Journal of Primatology**, v. 21, no. 3, p. 467-476, 2000.

METTA, V. C.; GOPALAN, C. A study of the vitamin K requirements of the monkey (*Macaca radiata*). **Indian Journal of Medical Research**, n 51, p. 512-515, 1963.

MILLER, D. G. Coeliac disease with autoimmune haemolytic anaemia. **Postgraduate Medical Journal**, v. 60, p. 629-630, 2009.

MILLER, G. F.; BARNARD, D. E.; WOODWARD, R. A.; FLYNN, B. M.; BULTE, J. W. Hepatic hemosiderosis in common marmoset, *Callithrix jacchus*: effect of diet on incidence and severity. **Laboratory Animal Science**, v. 47, n. 2, p. 138-142, 1997.

MILLS, J. P.; PENNISTON, K. L. TANUMIHARDJO, S. A. Extra-hepatic vitamin A concentration in captive Rhesus (*Macaca mulatta*) and marmoset (*Callithrix jacchus*) monkeys fed excess vitamin A. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 75, n. 2, p. 126-132, 2005.

MIRAGLIA, T.; LEDOUX, L.; BRANCO, A. L. Histological and histochemical data on the intestinal tract of the marmoset (*Callithrix jacchus*). **Acta Anatomica (Basel)**, v. 68, n. 3, p. 459-472, 1967.

MIRAGLIA, T.; SIQUEIRA, L. A.; GORINI, D.; PINTO, G. Histochemical data on the liver of the marmoset (*Callithrix jacchus*). **Acta Anatomia**, v.91, p. 57-70, 1975.

MONTALI, R. J.; BUSH, M. Disease of the Callitrichidae. In: FOWLER, M.E.; MILLER, R. E. **Zoo & Wild Animal Medicine: Current Therapy 4**. 4th. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 369-79, 1999.

MONTEIRO, J. P.; CUNHA, D. F.; CUNHA, S. F. C.; SANTOS, V. M.; VERGARA, M. L. S.; BIANCHI, M. L. P. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 2, p. 175-180, 2000.

MOORE, D. M. Hematology of nonhuman primates. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Canadá: Wiley-Blackwell, 2000. p. 1133-1154.

MORAES, I. A.; LILENBAUM, W.; ALENCAR, N. X.; ALMOSNY, N. P.; CERQUEIRA, A. M.; UCHOA, C.; FERREIRA, A. M. R.; PISSINATI, A. Wasting syndrome in *Saguinus martinsi* ("Martin's bare-face tamarin") – Callitrichidae – Primates: Case report. **Acta Veterinária Brasileira**, v. 1, n. 3, p. 94-98, 2007.

MORENA, F.; GISBERT, J. P. Anemia and inflammatory bowel disease. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 100, n. 5, p. 285-193, 2008.

MORIN, M. L. A different approach in examining a wasting syndrome. **Laboratory Animals**, v.12, p. 36-41, 1983.

OKASAKI, Y., KURATA, Y., MAKINODAN, F., KIDACHI, F., YOKOYAMA, M., WAKO, Y., YAMAGISHI, Y., KATSUTA, O., TAKECHI, M., AND TSUCHITANI, M. Spontaneous lesions detected in the common cotton-eared marmosets (*Callithrix jacchus*). **Journal Veterinary Medicine Science** 58, p.181–190, 1996.

OMORPHOS, S. C.; RICE-EVANS, C.; HAWKEY, C. Heinz bodies do not modify the membrane characteristics of common marmoset (*Callithrix jacchus*) erythrocytes. **Laboratory Animals**, v. 23, p. 66-69, 1989.

OSMAN HILL, W. C.: Primates. Comparative anatomy and taxonomy. III. Pithecoidea. Platyrrhini (families Hapalidae and Callimiconidae), University Press, Edinburg, 1957.

POTKAY, S. Diseases of the Callitrichidae: a review. **Journal of Medical Primatology**, v. 21, p.189-236, 1992.

PAGE, R. L. Hematologia / Oncologia. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Sauder: Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, p. 165, 1998.

PENELLA, A. M.; CHÁPULI, B. A.; BOCH, M. P.; ESTEVE, M. S.; GUERRERO, S. H.; ROZALENT, C. C. **Anemias en el anciano**. Alicante, Espanha. Disponível em: www.a14.san.gva.es. Acesso em 28 de Maio de 2010.

PETERS, V. M.; GUERRA, M. O. Reproduction and amitenance of two species of marmoset in captivity. **Revista brasileira de biologia**, v. 58, n. 2, p. 169-173, 1998.

PFISTER, R.; HEIDER, K.; ILLGEN, B.; BEGLINGER, R. Trichospirura leptostoma: a possible cause of wasting disease in the marmoset. **Zeitschrift für Versuchstierkunde**, v. 33, n. 4, p. 157-161, 1990.

POBLETE, P. C. P. **Criatório comercial x criatório conservacionista**. Disponível em : http://www.zoovetconsultoria.com.br/divisao-animais-silvestres/textos-tecnicos/criatorio_come_x_criatorio_cons.pdf. Acesso em: 26 de Maio de 2010.

POOTRAKUL, P.; KITCHAROEN, K.; YANSUKON, P.; WASI, P.; FUCHAROEN, S.; CHAROENLARP, P.; BRITTENHAM, G.; PIPPARD, M. J.; INCH, C. A. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. **Blood**, v. 71, n. 4, p. 1124-1129, 1988.

PORTER, F. S.; FITCH, C. D. Vitamin E deficiency in the monkey. X. Protoporphyrin and haeme synthesis by peripheral blood and bone marrow. **Scandinavia Journal Haematology**, v. 3, p. 175-185, 1966.

POTKAY, S. Diseases of the Callitrichidae: a review. **Journal of Medical Primatology**, v. 21, p.189-236, 1992.

QUOHS, A.; MÄTZ-RENSING, K.; AHRENDTS, F.; KAUP, F. J. Wasting marmoset syndrome (WMS) in a *Callithrix geoffroyi* Monkey. **European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians (EAZVV)**, 4^o scientific meeting join with the annual meeting of the European Wildlife Disease Association (EWDA). Heidelberg, Alemanha, 2002.

RAPOSO, J. B. **Patologia do sistema muscular**. 2008. Disponível em: <http://coletivozonanorte.com.br/Patologia%20Sistema%20Muscular.pdf>. Acesso em 10 de Julho de 2010.

RAZOUK, F. H.; REICHE, E. M. V. Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n.2, p. 126-134, 2004.

RICHTER, C. B. Biology and disease of Callitrichidae. In: FOX, J. G.; COHEN, B. J.; LOEW, F. M. (eds.). **Laboratory Animal Medicine**. San Diego, Academic Press, p. 353-383, 1984.

RITO NOBRE, S.; SILVA, T.; PINA CABRAL, J. E. Doença celíaca revisitada. **Pontifica universidade católica do Paraná**. 14, p. 184-193, 2007.

RIZZATTI, E. G.; FRANCO, R. F. **Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos**. Medicina, Ribeirão Preto, n. 34, capítulo 2, p. 238-247, 2001.

ROSAI, J. Special techniques in surgical pathology. In: ROSAI, J. **Acherman's Surgical Pathology**, 8 ed., St. Louis: Mosby, p.29-62, 1996.

ROSSI, R. E MOREIRA, E. Dados sobre a estrutura e histoquímica do fígado do sagüi (*Callithrix jacchus*). **Folia clinic Biology**, n. 36, p. 50-55, 1967.

ROUILLER, C. H. **The Liver-Morphology, Biochemistry, Physiology**, v. 1, Nova Iorque: Academic Press, 1963.

RYLANDS, A. B. Evolução do sistema de acasalamento em Callitrichidae In: ADES, C. **Etologia de Animais e de Homem**. São Paulo: Edicon, 1989. p. 87-108, 1989.

RYLANDS, A. B.; SCHNEIDER, H.; LANGGUTH, A.; MITTERMEIER, R. A.; GROVES, C. P.; RODRIGUES-LUNA, E. An assessment of the diversity of new world primates. **Neotropical Primates**, v. 8, n. 2, p. 61-93, 2000.

SÁ, L. R. M. **Síndrome de emagrecimento progressivo em calitriquídeos mantidos em cativeiro é um processo de má-absorção semelhante à doença celíaca no homem – Caracterização clínica, Laboratorial e anatomopatológica**. 2004.162p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

SAINSBURY, A. W.; KIRKWOOD, J. K.; APPLEBY, E. C Chronic colitis in common marmosets (*Callithrix jacchus*) and cotton-top tamarins (*Saguinus Oedipus*). **Veterinary Record**, v. 121, p. 329-330, 1987.

SAWHNEY, R.; MCRAE, B.; LAZARCHICK, J. Case report: A rare case of a multifocal extra-adrenal myelolipoma with markedly hypocellular bone marrow. **Annals of clinical and laboratory science** v. 36, n. 2, p. 208-211, 2006.

SCHROEDER, C.; OSMAN, A. A.; ROGGENBUCK, D.; MOTHE, T. IgA-gliadin antibodies, IgA-containing circulation immune complexes and IgA glomerular deposits in wasting marmoset syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, p. 1875-1880, 1999.

SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y.; BARISANI, D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. **Gastroenterology**, v. 137, n. 6, p. 1912-1933, 2009.

SCOTT, G. B.D. **Comparative primate pathology**. Nova Iorque: Oxford University Press, 1992.

SCULLION, F. T.; BROWN, P. J.; POTTS, E. A. A survey in a breeding group of cotton top tamarins (*Saguinus oedipus*). **Verhandlungsbericht des Erkrankungen der Zootiere**, v. 29, p. 239-245, 1987.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. **Doenças do fígado e do sistema biliar**. São Paulo: Guanabara, 2004. 599p.

SHIMWELL, M.; WARRINGTON, B. F.; FOWLER, J. S. L. Dietary habits relating to "wasting marmoset syndrome" (WMS). **Laboratory Animals**, v. 13, p. 139-142, 1979.

SIROIS, M. **Medicina de Animais de Laboratório: Princípios e Procedimentos**. Editora Roca, São Paulo, 2008, p. 207-233.

SOARES, B. M. **Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciforme**. Brasília: ANVISA, 2001.

SOLECKI, R.; ZGLINICKI, T. V.; MÜLLER, H. M.; CLAUSING, P. Iron overload of spleen, liver and kidney as a consequence of hemolytic anaemia. **Experimental Pathology**, v. 23, p. 227-235, 1983.

SOUSA, M. B.; LEÃO, A. C.; COUTINHO, J. F.; OLIVEIRA RAMOS, A. M. Histopathology findings in common marmosets (*Callithrix jacchus* Linnaeus, 1758) with chronic weight loss associated with bile tract obstruction by infestation with *Platynosomum* (Loos, 1907). **Primates**, v. 49, n. 4, p. 283-287, 2008.

STALKER, M. J.; HAYES, M. A. Liver and biliary system. In: MAXIE, M. **Pathology of Domestic Animals**, v. 3, 5. ed. Ontario: Elsevier, 2007.

STEIN, F. J.; SMALLWOOD, J. E.; TANGNER, C. H. Jr.; HIGHTOWER, D.; JOINER, G. N. A juxtarenal myelolipoma in a cottontop marmoset (*Saguinus oedips*): a case report. **American Journal Primatology** v. 2, p. 215-221, 1982.

TARDIF, S. D.; SMUCNY, D. A.; ABBOTT, D. H.; MANSFIELD, K.; SCHULTZ-DARKN, N.; YAMAMOTO, M. E. Reproduction in captive common marmosets (*Callithrix jacchus*). **Comparative Medicine**, v. 553, n.4, p. 364-368, 2003.

TEIXEIRA, D. S. **Níveis de 25 (OH) vitamina D entre primatas da espécie *Callithrix penicillata*, expostos e não expostos a luz solar**. 2008, 82p. Tese (mestrado) – Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

TEIXEIRA, D. S. 25-hydroxy-vitamin D levels among *Callithrix penicillata* primate species raised in captivity. **Journal Medicine Primatology**, v. 39, n. 2, p. 77-82, 2010.

THRALL, M. A. Anemia regenerativa. p. 89-113. In: THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007.

TISCHENDORF, P.; WOLFE, L. G. Extramedullary hematopoiesis in marmosets following blood loss. **Laboratory Animal Care**, v. 20, n. 4 (I), p. 697-702, 1970.

TOLL, E. M. V.; CARRETERO, M. E.; SÁ, L. R. M. Avaliação clínica de calitriquídeos mantidos em cativeiro: escore de condição corporal como um critério de diferenciação para saguis com síndrome de emagrecimento progressivo. **16º. SIICUSP**, Piracicaba, 2008.

TOMMASO, A. M. A.; JORGE, S. G. **Fígado**. Disponível em: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-digestivo/figado-3.php>. Acesso em 31 de Maio de 2010.

TURCKER, M. J. A survey of the pathology of marmoset (*Callithrix jacchus*) under experiment. **Laboratory Animals**, v. 18, n. 4, p. 351-358, 1984.

TURTON, J.; HOOSON, J. The urinary system. In: TURTON, J.; HOOSON, J. **Target organ pathology**. London: Taylor & Francis, p. 123, 1998.

VALLE, C. M. D. R. **Estudo morfofuncional de rins de primatas *Callithrix jacchus* em cativeiro**. 2008.158p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

VALLI, V. E. **Veterinary comparative hematopathology**. Oxford: Blackwell, 558p., 2007.

VERONA, C. E. S. V.; PISSINATI, A. Primates - Primatas do Novo Mundo (Sagüi, Macaco-prego, Macaco-aranha, Bugio). In: CUBAS, Z. S.; SILVA, J. R.; CATÃO-DIAS, J. L. **Tratado de animais selvagens**. São Paulo: Roca, 2007.

VITALE, A.; MANCIOCCO, A. Environmental enrichment techniques in non-human primates. The case of Callitrichids. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 40, n. 2, p. 181-186, 2004.

WALKER, D. Esfregaços de sangue periférico. In: COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MEINKOTH, J. H.; DENICOLA, D. B. **Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos**. São Paulo: MedVet, p. 390-422, 2009.

WILLIAMS, D.A. Malabsorption, small intestinal bacterial overgrowth, and protein-losing enteropathy. IN: GUILFORD, W.G; CENTER, S.A.; STROMBECK, D.R.; WILLIAMS, D.A. ; MEYER, D.J. **Strombeck's Small Animal Gastroenterology**, 3 ed. New Zealand: Saunders Company, p. 367- 380, 1996.

WIISMAN, M. **Marmoset wasting disease: a cause found at last?** 2005. Disponível em: <http://www.monkeyzone.com/wastingdisease.html>. Acesso em 20 de Maio de 2010.

WIISMAN, M. Nutrition and husbandry of callitrichids (marmosets and tamarins). **Veterinary Clinics of North American Exotic Animal Practice** n. 2, v. 1, p. 209-240, 1999.

XAVIER, J. G. Repercussão estruturais da desnutrição protéica e renutrição em tecidos linfo-hematopoiéticos de camundongos. 1999. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, p. 186-195, 1999.

YARBROUGH, L. W.; TOLLETT, J. L.; MONTREY, R. D; BEATTIE, R. J. Serum biochemical, hematological and body measurement data for common marmosets (*Callithrix jacchus* jacchus). **Laboratory Animal Science**, v. 34, p. 276-280, 1984.

YILDIZ, L.; AKPOLAT, I.; ERZURUMIU, K.; AYDIN, O.; KANDEMIR, B. Giant adrenal myelolipoma: Case report and review of the literature. **Pathology Internacional**, v. 50, p. 502-504, 2000.

ZÖLLER, M.; MÄTZ-RENSING, K.; KAUP, F. J. Pathogenetic investigations into wasting marmoset syndrome in common marmosets (*Callithrix jacchus*). **European Association of Zoo and Wildlife Veterinarians (EAZVV)**, 6^o scientific meeting join with the annual meeting of the European Wildlife Disease Association (EWDA). Budapeste, Hungria, 2006.