



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES

SARA DÖRR DE SOUZA

**ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA**

BRASÍLIA

2021

SARA DÖRR DE SOUZA

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde-
FACES para a obtenção do grau de Bacharel em
Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. MSc. George Magno Sousa do
Rego

BRASÍLIA

2021

SARA DÖRR DE SOUZA

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentada à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do
para a obtenção do grau de bacharel em
Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. George Magno Sousa do
Rego

Brasília, 01 de dezembro de 2021.

Banca examinadora

Prof. MSc. George Magno Sousa do Rêgo

Orientador

Prof. Lorena Cunha Mota

Membro interno

M.V. MSc. Izabelle Thayná Soares Carvalho

Membro externo

Dedico esse trabalho a Deus pois sem Ele nada disso seria possível. Ao meu orientador, professores, familiares, amigos e a todos que contribuíram de alguma forma durante a minha caminhada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus por abrir as portas para realizar um sonho de infância: Medicina Veterinária! Sem Ele, nada disso seria possível! Por ter me dado a força para enfrentar os desafios lançados durante o curso. Por ser meu refúgio nos momentos mais difíceis. Com a força dEle, pude realizar o que parecia impossível!

Ao CEUB, por abrir as portas para mim e proporcionar tanto aprendizado e tanta experiência durante o curso. Pela atenção em dar o melhor da estrutura para mim. Aos funcionários, pelo carisma e dedicação em atender os meus as minhas pendências.

Ao meu orientador George, pelo empenho, pela atenção, pelas correções e pelos incentivos durante a realização do meu trabalho.

Aos professores, por compartilharem o tempo, a vida e a experiência ensinando do melhor para mim. Por me corrigirem e me explicarem pacientemente sobre os animais e tudo o que está envolvido aos animais.

A minha família, por me apoiarem e me aconselharem nas decisões da vida. Ao meu pai, Edison, por me ouvir e me suportar em amor. A minha mãe, Dorothea (em memória) pela educação que me foi dada e pela alegria de viver. Ao meu irmão, Davi, por ser meu parceiro e meu melhor amigo.

A igreja de Cristo, por ser meu alicerce e por me edificarem e me admoestarem na minha caminhada com Jesus. As minhas amigas, pelo companheirismo e pelos momentos de risada e de força.

E a todos que contribuíram de alguma forma na minha caminhada acadêmica de Veterinária!

RESUMO

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) tem sido muito estudada nos últimos tempos. Sua principal característica é a anemia que acomete, frequentemente, cães e gatos. Essa anemia possivelmente é causada pela alteração na superfície dos eritrócitos que os tornam como corpos estranhos. Assim o próprio organismo os opsoniza e destrói as hemácias. Com isso, o trabalho teve como objetivo de discorrer sobre a patologia de acordo com os estudos científicos publicados desde 2015.

Palavras-chave: AHIM. Diagnóstico. Tratamento. Relato de caso.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo da hemólise na AHIM.....	14
Figura 2 - Teste de Coombs direto em humanos.....	16
Figura 3 – Presença de aglutinação no teste de Coombs direto.....	16
Figura 4 – Presença de esferócitos em esfregaço sanguíneo.....	17
Figura 5 - Presença de hemácias em rouleaux em esfregaço sanguíneo.....	18
Figura 6 - Presença de aglutinação em esfregaço sanguíneo.....	18

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	11
3. FISIOPATOGENIA	12
4. SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO	15
5. TRATAMENTO	21
6. PROGNÓSTICO	24
7. CONCLUSÃO	25
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é um distúrbio imune que acomete principalmente a cães podendo afetar também a gatos. Esta patologia é classificada como “imunomediada” por apresentar alteração dos epítomos na superfície das hemácias. Isto torna as hemácias organismos suspeitos para o sistema imune, sendo opsonizadas e lisadas, resultando em anemia hemolítica (SANTOS, 2020).

A anemia é hemolítica quando ocorre uma acelerada destruição de eritrócitos, seja por hemólise extracelular ou intravascular. A hemólise extracelular ocorre por conta da eliminação dos eritrócitos pelos macrófagos presentes, sobretudo, no baço, fígado e medula óssea. Na hemólise intravascular, as hemácias serão destruídas pelo sistema complemento, substâncias exógenas, distúrbios metabólicos, microrganismos, dentre outros agentes (BERENTSEN *et al.*, 2019).

A AHIM leva à destruição dos eritrócitos. Quando é ocasionada por fatores idiopáticos, ela é considerada AHIM primária ou anemia hemolítica autoimune. Na forma secundária, é decorrente da ação de agentes infecciosos, fármacos, neoplasias. Outra possibilidade de ocorrência da AHIM secundária é através do veneno de abelhas. A forma primária representa 60% a 75% dos casos de AHIM em cães. Já a AHIM secundária é comum em gatos sendo associada a FeLV, alergias por medicamentos, entre outros (RAMOS; LEITE, 2017).

Normalmente, a AHIM é do tipo regenerativa. Porém, em casos onde ocorre a modificação na medula óssea e na produção de células como hipoplasia, se mostra arregenerativa. Uma forma de diferenciar as anemias é pela contagem de retículos em amostra de sangue, sendo esta avaliação um teste padrão ouro. (SANTOS *et al.*, 2016).

Doenças infecciosas como erliquiose, babesiose e leptospirose; neoplasias como linfoma, carcinoma pulmonar e sarcoma; fármacos como penicilina, cefalosporinas; deficiências de minerais como fósforo; e outras causas como vacinas, podem sensibilizar o organismo, facilitando o desenvolvimento da anemia hemolítica imunomediada secundária (GORENSTEIN, 2018). No caso de AHIM induzida por fármacos, acredita-se que ocorre pela interação do metabólico, proveniente da droga, que altera a membrana das hemácias (ZACHARY; MCGAVIN, 2013).

Nos cães, esta doença atinge com maior frequência cadelas jovens e idosas. Cães da raça *Cocker Spaniel Americano* apresentam maior tendência a desenvolver a anemia hemolítica

imunomediada. Outras raças como *Bichon Frise*, *Pincher* e *Collies* são comumente afetadas pela AHIM, porém a patologia pode afetar é susceptível a todas raças e idades. Nos gatos, não há susceptibilidade de raças e idades, porém se apresenta em machos jovens (SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016).

O diagnóstico também apresenta desafios por conta da sua variedade, sendo o mais utilizado o teste de Coombs. O tratamento é bem variado quanto aos vários fármacos e aos diversos protocolos. Os fármacos mais utilizados são imunossupressores, antimetabólitos e terapias de suporte como, transfusão sanguínea e imunoglobina intravenosa. Estes tópicos são pontos de discussão comuns entre autores. Lançando assim o desafio de debater o assunto e tentar encontrar um consenso do melhor protocolo e método. Sendo assim possível orientar os profissionais da saúde que estão inseridos nesta rotina clínica de cães e gatos (MCCULLOUGH, 2003).

Este trabalho tem como objetivo discorrer sobre AHIM, percorrendo pela fisiopatogenia, sinais clínicos, diagnósticos e tratamento.

2. METODOLOGIA

Para esta revisão de literatura narrativa, foram utilizados artigos científicos publicados em revistas indexadas, obtidas por pesquisas em plataformas digitais como “*PubMed*”, “*Scielo Eletronic Library Online*”, “*Wiley Online Library*” e “*LILACS*”, dissertação de mestrado e livros que tratavam do objeto de estudo. Foram utilizados preferencialmente materiais publicados de 2015 a 2021 que continham os termos: “Anemia hemolítica”, “AHIM”, “Diagnóstico”, “Tratamento”, “cães” e “gatos”.

3. FISIOPATOGENIA

As imunoglobulinas são proteínas diferenciadas pelo número de ligação com o antígeno. Estas moléculas apresentam formato de Y e possuem duas regiões: a região variável definida com o antígeno que será ligado ao anticorpo e a região constante determinada pela classe de anticorpo. As duas imunoglobinas mais envolvidas nos distúrbios hemolíticos imunomediados são a IgG e IgM (BRUNORI; FERNANDEZ, 2021).

Pela sua estrutura bivalente, a IgG é a mais abundante. Ela facilita a fagocitose e proporciona a defesa contra microrganismos e toxinas. A IgM por sua vez, é uma molécula pentamérica, que torna a ligação mais forte com o antígeno. A IgG e a IgM ativam o sistema complemento. Contudo a IgM é a imunoglobulina que aglutina os eritrócitos de maneira mais efetiva (BRUNORI; FERNANDEZ, 2021).

Grande parte das imunoglobinas envolvidas nas anemias hemolíticas são reativadas com a temperatura do corpo, sendo chamadas de hemaglutininas quentes. Tendo também a reativação de imunoglobinas por temperaturas baixas, como IgG, causam a doença das hemaglutininas frias. Esta doença provoca uma necrose isquêmica que reduz a temperatura da circulação sanguínea, induzindo a aglutinação das hemácias e obstruindo os capilares (ZACHARY; MCGAVIN, 2013).

Há duas hipóteses de como ocorre a indução da AHIM em alguns casos. Uma delas acontece através da relação entre a reativação do IgG e hemólise extravascular. A segunda hipótese aponta que a anemia hemolítica imunomediada pode ser induzida pela ação do C3b, vindo do complemento, junto com as consequências da hemólise intravascular (MCCULLOUGH, 2003).

A AHIM primária pode ser caracterizada como uma reação de hipersensibilidade tipo II. Estimula uma reação para o desenvolvimento de anticorpos que se ligam aos antígenos presentes na membrana dos eritrócitos maduros. Os antígenos impedem o sistema imune de reconhecer as hemácias como células próprias. Isto resulta em uma reação de hipersensibilidade. A resposta será a hemólise que envolve produção de imunoglobulinas anti-eritrocitárias e a ativação do sistema complemento (SANTOS, 2020).

Uma vez opsonizados pelas IgG e IgM, os eritrócitos podem seguir basicamente duas vias que culminam em hemólise. Uma das vias é estimulada pela protease hepática C1 a qual inicia a cascata do sistema complemento formando o complexo de ataque à membrana

(C8C9C5bC6C7). Este complexo baseia-se em uma série de reações enzimáticas que formam “poros” na membrana eritrocitária e conseqüentemente ocasiona a hemólise. A segunda via ocorre com a retirada de eritrócitos opsonizados pelos macrófagos do fígado e baço (hemólise extravascular). Estes macrófagos possuem receptores de cadeia pesada, que ao passarem por estes órgãos são fagocitados (BERENTSEN *et al.*, 2019).

Outro fator relevante para a fisiopatogenia da AHIM é o sistema complemento. Ativado através de uma cascata que se divide em três vias. A via clássica ativada pelo IgG, a via alternativa e a via das lectinas que ativam o C3. O C3 se transforma em C3b e C3a. C3b se fixa no microrganismo e faz a opsonização do corpo estranho. O mesmo C3b cliva o C5 que, após outras clivagens, ativará o complexo de ataque à membrana (MAC). O MAC tem como função criar poros na membrana celular do microrganismo. A C3a, depois de vários processos, aumenta a permeabilidade celular e ativa os fagócitos. A opsonização, ativação do MAC, ativação dos fagócitos e o aumento da permeabilidade celular resultam em fagocitose dos corpos estranhos, dentre eles, os eritrócitos afetados pela AHIM (MCCULLOUGH, 2003).

Os macrófagos que possuem receptores de Fc, fagocitam os eritrócitos opsonizados pelas IgG e IgM. Cerca de 20% desses macrófagos se localizam no baço. Com a exacerbada fagocitose dos eritrócitos, os resíduos celulares acumulados no órgão acarretarão em esplenomegalia (Figura 1). Ao mesmo tempo que mais imunoglobinas são produzidas e hemácias opsonizadas, o fígado fica sobrecarregado. Isto possibilita uma hepatomegalia como mostra a Figura 1. As hemácias, que sobrevivem a hemólise, são protegidas pelo C3d. O C3d é proveniente do metabolismo do C3b, que protege os eritrócitos sobreviventes contra possíveis futuras fagocitoses (BERENTSEN *et al.*, 2019).

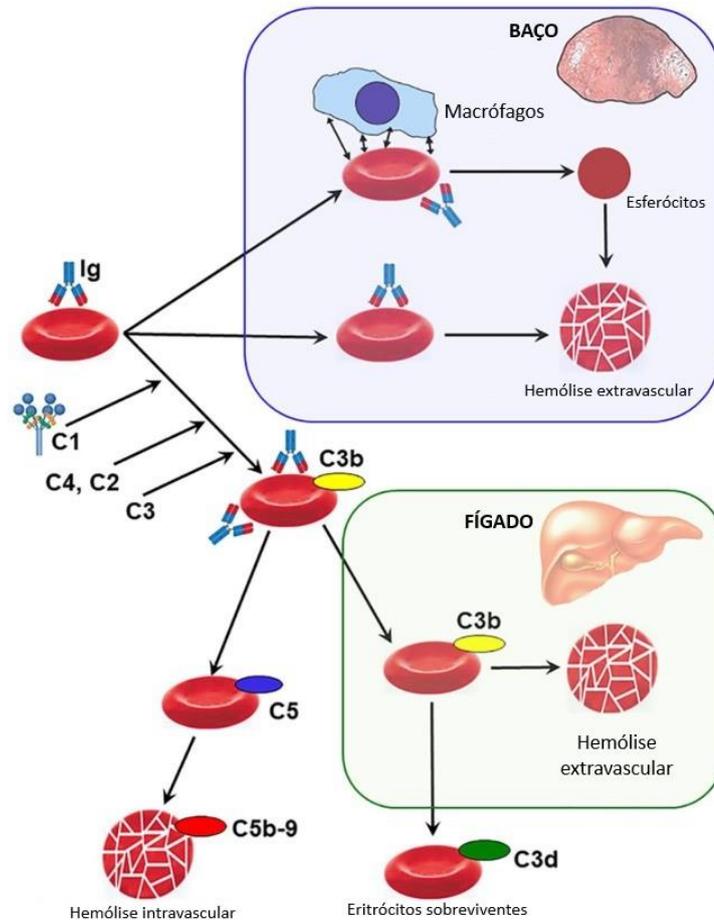


Figura 1 – Mecanismo da hemólise na AHIM (Adaptado de Berentsen *et al*, 2019).

Como resultado da hemólise, há grande quantidade de hemoglobina livre que, em excesso, será eliminada pela urina, ocasionando a hemoglobinúria. A hemoglobina, também pode ser degradada havendo a formação de bilirrubina que, quando atinge níveis séricos elevados, pode causar a icterícia e também a bilirrubinúria (GORENSTEIN *et al*, 2019).

4. SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

Na avaliação clínica os sinais mais comuns são febre, letargia, fraqueza, perda de peso, intolerância aos exercícios, anorexia, vômito, diarreia, esplenomegalia, hepatomegalia, mucosas pálidas, icterícia. Porém, nenhum destes é sinal específico da AHIM. Por isso, há a necessidade de solicitar exames complementares como o hematológico, a análise bioquímica e a ultrassonografia. Alguns cães, em quadros agudos, podem manifestar síncope, intolerância a exercícios, taquicardia e taquipnéia. Já em felinos, há relato de reflexos oftalmológicos reduzidos e incoordenação motora (LUSTOSA *et al* 2018).

A doença é relatada em gatos, equinos e bovinos, ocorrendo com mais frequência em cães. Cerca de 60% a 75% dos casos relatados em cães são de AHIM primária. Não há predisposição de sexo, raça e idade. Porém ocorre mais em cadelas idosas e jovens, pois altos níveis de estrogênio e ciclos reprodutivos irregulares podem contribuir para o surgimento de doenças imunomediadas. Apesar de não haver predisposição de raças, algumas apresentam maior probabilidade de desenvolver a AHIM, tal como a *Cocker Spaniel Americano*. Outras, como *Bichon Frise*, *Pincher* e *Collies*, também são frequentemente relatadas em casos de Anemia Hemolítica Imunomediada primária. Não há estudos a respeito da relevância da idade dos animais para a doença. Nos poucos casos da doença em felinos, a AHIM primária afetou predominantemente machos de 2 a 6 anos de idade (SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016).

Em alguns cães, a AHIM secundária pode ser induzida por doenças como a Micoplasmose (MARTINEZ *et al*, 2016). As duas espécies bacterianas (*Mycoplasma haemocanis* e *Mycoplasma haematoparvum*) já foram relatadas em algumas literaturas internacionais. Porém não há alta incidência de cães com AHIM que possuam alguma espécie de *Mycoplasma spp.* como causa primária, no Brasil. Existe uma alta probabilidade de cães infectados com babesiose desenvolvam a anemia (MOURA *et al*, 2021).

Há indícios de que a doença como anaplasmoses, neoplasias (linfoma, carcinoma, sarcoma) e pancreatites são também consideradas causas primárias de AHIM. O uso de algumas drogas e a exposição a toxinas também influencia no desenvolvimento da AHIM. Como exemplo podemos citar o uso de antimicrobianos (cefazedona). Alguns autores indicam ainda que a vacinação é capaz de tornar os pacientes sensíveis a resposta imunomediada. Outros, porém defendem que de 8% a 26% dos cães com AHIM só foram vacinados 30 dias após o

diagnóstico. Propoem assim que a vacina não está diretamente relacionada com a anemia (GARDEN *et al*, 2019).

Nos felinos, o vírus da Leucemia Felina (FELV), o vírus da imunodeficiência felina (FIV), a bactéria *Mycoplasma haemofelis*, Babesiose, câncer e pancreatite atuam como agentes que tem probabilidade de induzir à anemia secundária (SWANN; SZLADOVITS; GLANEMANN, 2016). Há indícios de que o lúpus eritematoso também pode induzir AHIM secundária em gatos. A administração de propiltiouracil, usado no tratamento de hipertireoidismo e a varfarina (anticoagulante) talvez sejam tóxicos para gatos. Pode-se assim desencadear uma resposta imunomediada (ALMEIDA; SOARES; WARDINI, 2016).

Mesmo com novas descobertas e novos protocolos, ainda existem muitos desafios em diagnosticar a Anemia Hemolítica Imunomediada, devido à falta de teste padrão ouro. A análise mais utilizada são o teste de Coombs, sendo também feita a identificação de auto-aglutinação e esferócitos. O teste de Coombs é o mais indicado na literatura, porém não é totalmente eficaz por não distinguir a anemia primária da secundária. Esta diferenciação é um fator crucial no diagnóstico do paciente. Outros fatores como a inadequada realização dos testes e incorreta interpretação dos exames podem interferir diretamente no diagnóstico de AHIM (GARDEN *et al*. 2019).

Para o início do diagnóstico é importante saber interpretar bem os achados clínicos, os achados laboratoriais e outros exames complementares para concluir se a anemia é de causa primária ou secundária. Na clínica o profissional leva em consideração a possibilidade de ser a AHIM através da anamnese, do histórico e dos sinais clínicos. Durante a anamnese é essencial buscar informações como viagens para uma região endêmica, vacinação, uso de antibiótico, anti-inflamatório não esteroide ou mesmo ingestão de cebola (GORENSTEIN *et al*, 2019).

A classificação de AHIM como primária ou secundária não finaliza o diagnóstico. Na anamnese e no histórico do animal, é possível direcionar o diagnóstico para uma anemia secundária. Nesses casos o paciente possivelmente possui alguns fatores de influência como doenças infecciosas, fármacos e neoplasias. O diagnóstico da AHIM secundária é baseado na análise das circunstâncias da vida do paciente e na exclusão de causas conhecidas da anemia hemolítica imunomediada (SILVA, 2017).

O teste de Coombs direto é usado para detectar possíveis anticorpos contra os eritrócitos. Após a coleta de sangue do paciente, é aplicado o soro de Coombs que compõem anti-globulina como mostrado na Figura 2. O teste é positivo quando houver aglutinação. Significando que há

presença de anticorpos contra os eritrócitos (Figura 3). Caso não haja nenhuma alteração após a aplicação do soro de Coombs, o teste é negativo (GARDEN *et al.* 2019).

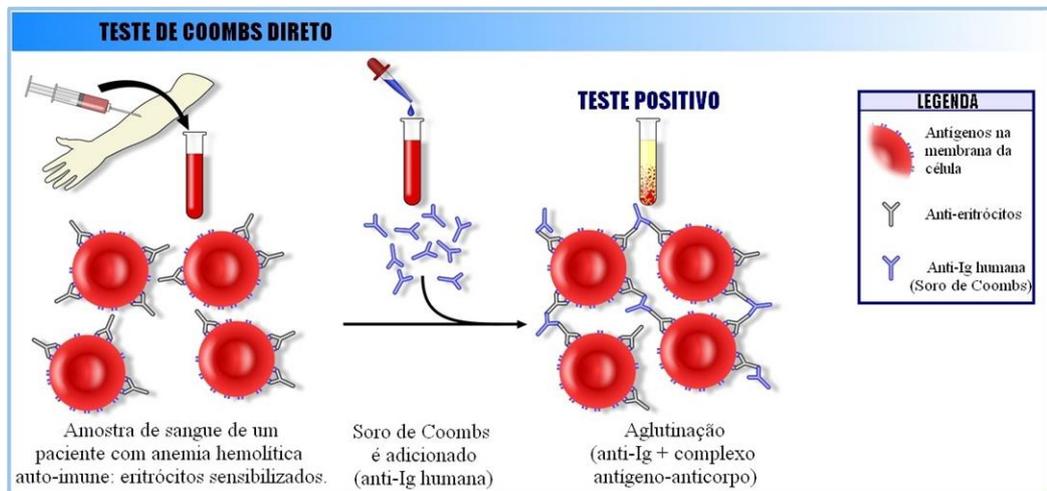


Figura 2 – Teste de Coombs direto em humanos (CÂMARA, 2018).

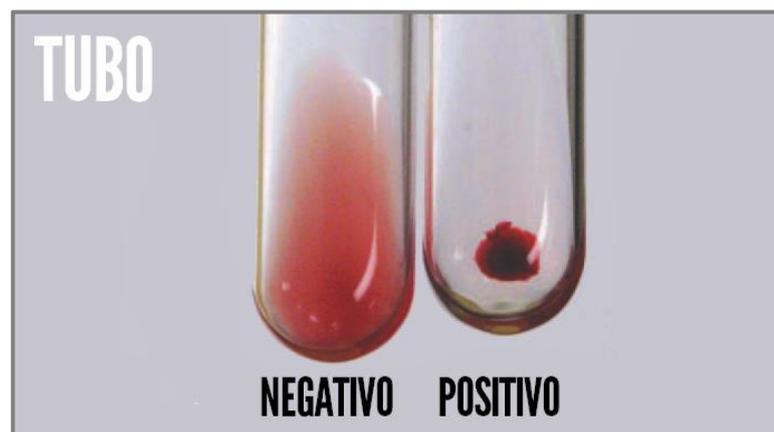


Figura 3 – Presença de aglutinação no teste de Coombs direto (CÂMARA, 2018).

Nos exames laboratoriais, pode haver presença de anemia, evidências de alterações imunomediadas e indícios de hemólise. Na maioria dos casos de AHIM, é possível detectar anemia moderada a severa, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia e alta taxa de aminotransferase (ALT) e amonotransferase (AST). Para alguns autores a presença de esferócitos e trombocitopenia no esfregaço de sangue faz com que o diagnóstico seja concluído. A partir disto, determina-se o início imediato do protocolo de tratamento (RAMOS; LEITE, 2017).

Pode-se utilizar também, teste de aglutinação em solução salina 0,9%, onde a amostra de sangue anticoagulado é observada no microscópio para avaliar presença de aglutinação. O teste consiste em diluir 4 gotas de solução salina com 1 gota de sangue do paciente. Em esfregaços sanguíneos com formação de rouleaux, recomenda-se lavar os eritrócitos 3 vezes na solução

salina para confirmar o diagnóstico. A aglutinação eritrocitária também pode ser observada durante a análise do esfregaço sanguíneo junto com “hemácias fantasmas” e esferocitose (Figura 4). Estes achados clínicos validam indícios de hemólise somente em cães (SWANN *et al.*, 2019).

É importante lembrar que os sinais de hematoscopia nem sempre estarão presentes em conjunto nos casos de AHIM. A ausência de regeneração nos resultados hematológicos não descarta o diagnóstico de AHIM. Cerca de 30% dos cães podem desenvolver uma anemia não regenerativa (GARDEN *et al.* 2019).

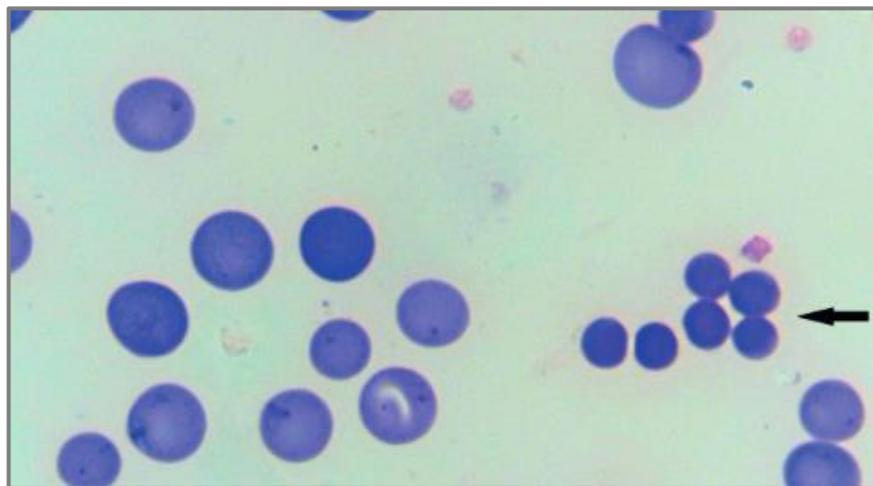


Figura 4: Presença de esferócitos (seta) em esfregaço sanguíneo (GORENSTEIN *et al.*, 2019)

Em felinos, é preciso dar atenção nas análises laboratoriais pois um dos principais achados de AHIM é a aglutinação dos eritrócitos. Estas costumam ser confundidas com rouleaux como mostrado na Figura 5. Essa alteração hematológica é definida com o empilhamento de hemácias enquanto a aglutinação (Figura 6) se apresenta como um aglomerado de células. Para diferenciar essas duas alterações é feito o teste de diluição em salina, onde a especificidade é de 100%. (OCHOA; BOUDA, 2007).



Figura 5 – Presença de hemácias em rouleaux (seta) em esfregaço sanguíneo (MASLAK, 2004)

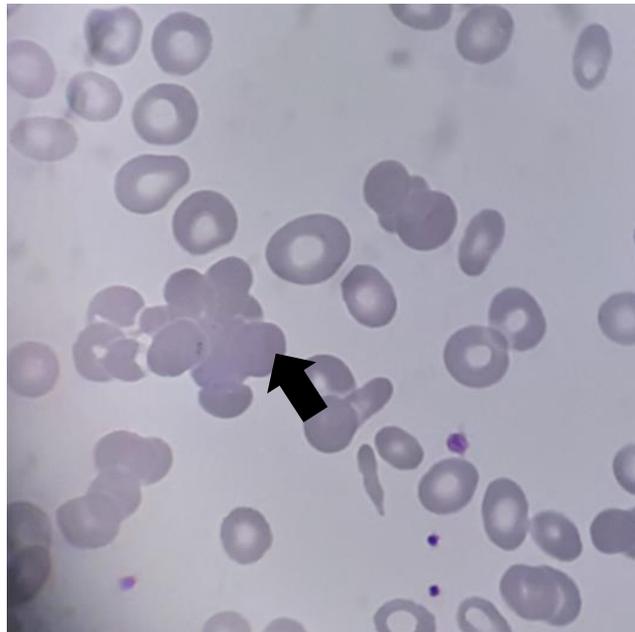


Figura 6 – Presença de aglutinação (seta) em esfregaço sanguíneo (HEMATOLOGIA, 2021)

Como exames complementares, a ultrassonografia abdominal e a radiografia também podem ser utilizadas para detectar esplenomegalia, hepatomegalia, neoplasias e outras alterações relevantes para o quadro clínico do paciente. Apesar dos resultados auxiliarem, exames de imagem não são diagnósticos definitivos. Segundo estudos, 76% dos exames não auxiliaram no diagnóstico. Mostrando assim que a ultrassonografia e a radiografia não podem ser consideradas como análise padrão para o distúrbio (ANDRES *et al.*, 2019).

Como diagnósticos diferenciais de Anemia Hemolítica Imunomediada, há diversas doenças e patologias correlacionadas, sendo elas:

- ❖ Doenças imunomediadas como lúpus eritematoso sistêmico, vírus da Leucemia Felina (FeLV), incompatibilidade de transfusão sanguínea, glomerulonefrite, linfossarcoma, e causas idiopáticas;
- ❖ Endoparasitas sanguíneos como anaplasmoze, Babesiose, Erliquiose, piropalmoze e hemobartonelose em gatos;
- ❖ Gliose ou microangiopatias como hemangiossarcoma, vasculites, coagulação intravascular disseminada (CID);
- ❖ Microrganismos bacterianos como *Clostridium perfringens*, fase aguda da Leptospirose e quadros de endotoxemia;
- ❖ Defeitos hematológicos intrínsecos como deficiência de metemoglobina redutase, anemia hemolítica por corpúsculos de Heinz, condrodisplasia e porfiria felina;
- ❖ Alterações causadas por substâncias químicas como hepatite crônica, dirofilariose, vitamina K, zinco, heparina e veneno de ferroada de abelha (MCCULLOUGH, 2003).

5. TRATAMENTO

Os protocolos e os tipos de tratamentos são bastante discutidos na literatura, envolvendo fármacos e terapias de suporte. As classes de fármacos mais utilizados para tratar a AHIM são glicocorticóides e antimetabólitos como azatioprina e danazol. Endoparasitas, também são citados como tratamento para a AHIM. Como terapia de suporte são aplicadas transfusão sanguínea, fluidoterapia, anticoagulantes, bem como hemodiálise (SWANN *et al*, 2019).

Os glicocorticóides endógenos são capazes de imunossuprimir e imunodelar as reações de inflamação. Por isso, é vantajoso o uso dos glicocorticóides sintéticos para aproveitar essa função dos glicocorticóides endógenos. Outra função dos imunossupressores é diminuição a destruição imunomediada de hemácias pelos anticorpos. Apesar disso, a utilização dos glicocorticóides pode resultar em alguns efeitos adversos como: polifagia, inquietação, hiperventilação, fadiga muscular, proteinúria e outros efeitos (SWANN; SKELLY, 2016).

Orienta-se aplicar os glicocorticóides assim que o animal for diagnosticado com AHIM. Glicocorticoides, como prednisona e dexametasona, interferem na interação entre as imunoglobinas e a superfície das hemácias. Também interferem nos receptores de imunoglobinas (FC) presentes nas células fagocitárias, como macrófagos. Assim, os glicocorticoides impedem o reconhecimento pelo sistema complemento e pelas células de defesa (GOGGS, 2020).

A diferença de uso entre a prednisona e dexametasona é via de administração. A prednisona é aplicada via oral, enquanto o outro medicamento é aplicado via intravenosa. A prednisona é administrada em doses de 1 a 2 mg/Kg, duas vezes ao dia, durante 14 dias. A dose de dexametasona de 0,5 a 1 mg/Kg é administrada uma vez por dia. Ainda se discute a eficácia da aplicação da prednisona sozinha ou se há melhora ao associá-la à outro imunossupressor (SWANN *et al*, 2019).

Outra classe de fármacos é a dos antimetabólitos. Muito utilizados no tratamento da anemia hemolítica imunomediada. A Azatioprina inibi a produção de enzimas envolvidas na formação de purinas. Essas substâncias são responsáveis por impedir a multiplicação de células e produção de RNA. Afetam o sistema imune tanto nas respostas imunológicas celulares quanto nas humorais. A administração da Azatioprina, com dose de 2 mg/Kg, pode ser aplicada em conjunto à prednisona. Outra opção é aplicar a azatioprina subsequente à retirada gradual da prednisona. Assim como toda droga, pode apresentar efeitos adversos como irritação no trato

gastrointestinal, intoxicação hepática e fragiliza no corpo facilitando o início de infecções (GORENSTEIN *et al*, 2019).

Estudos recomendam a não utilização em gatos de azatioprina por ser tóxica ao fígado e causar alterações na medula óssea. Indicam que apenas o uso de glicocorticóides pode ser suficiente no tratamento de AHIM nos felinos. Nos cães, o uso da droga é indicado, sendo associada a prednisona. É indicado a administração pois os cães são capazes de suportar o tratamento prolongado. (HUANG *et al*, 2021).

De acordo com McCullough (2003), a ciclofosfamida também é utilizada no tratamento da AHIM. Usado para controle de câncer, essa substância pode inibir a resposta imunológica celular e humoral em animais com doenças imunomediadas. A literatura propõe dois protocolos: no período inicial do tratamento, aplicação de dose única de 200 mg/m², via oral ou intravenosa. Outro protocolo seria a aplicação via oral ou intravenosa da ciclofosfamida, com dose de 50 mg/m², uma vez por dia, quatro dias consecutivos por semana. A função da ciclofosfamida é a atuar em células de proliferação e de ativação à antígeno, diminuir a quantidade de antígenos retidos nos linfonodos; e diminuir respostas inflamatórias. Os efeitos adversos são anorexia, mielossupressão e cistite hemorrágica. No tratamento em cães com AHIM, a ciclofosfamida não mostrou eficiência, sendo não indicada como protocolo.

A ciclosporina é um fármaco potente, bastante utilizado, que interfere na liberação de linfócitos e macrófagos. Tornando-se de ação imunossupressor que pode diminuir a produção de anticorpos. Normalmente é administrada por via oral por uma ou duas vezes ao dia com dose de 10 mg/Kg. Efeitos adversos possíveis de se apresentar são variação na absorção gastrointestinal, vômito, diarreia e anorexia. Há indícios de risco trombótico quando o uso do medicamento é prolongado. O protocolo de administração varia entre a aplicação apenas da ciclosporina ou a aplicação da droga associada a prednisona. Ainda não há estudos sobre qual protocolo é o mais eficaz. Outras associações que podem ser feitas com a ciclosporina é com micofenolato de mofetila, também de efeito imunossupressor (GORENSTEIN *et al*, 2019).

Outras classes de medicamentos que também podem ser utilizados são os anticoagulantes, endoparasiticidas e hormônios. Anticoagulantes, como heparina e varfarina, tem como fim de prevenir a formação de trombos. A heparina possui alguns protocolos. De acordo com a literatura, a dose de 75 a 300 UI sendo aplicada por via subcutânea de 3 a 4 vezes ao dia ainda não se mostra totalmente eficiente. Assim como ainda não se sabe a eficiência da aplicação inicial por via intravenosa de dose de 200 UI/Kg e depois feita administração da dose de 100 a

200 UI/Kg a cada 6 horas. Inicialmente, aplica-se a varfarina, com dose de 0,2 mg/Kg, via oral. Depois a administração passa a ser com dose de 0,05 a 0,10 mg/Kg. Esse protocolo tem como fim de prolongar o tempo de protrombina (MCCULLOUGH, 2003).

Em cães pode ser utilizado um endoparasiticida, o levamisol, dose 5 a 10 mg/Kg, via oral, em dose única a cada 24 horas. Enquanto em gatos, pode ser utilizado, hormônio da tireoide para tratamento de hipertireoidismo. O propiltiouracil é aplicado via oral com dose 10 mg/Kg a cada 8 ou 12 horas. A respeito do uso dos últimos dois fármacos, não há muitas informações a respeito dos protocolos (SILVA, 2017).

Em casos severos de anemia hemolítica imunomediada, alguns tratamentos de suporte são utilizados para amenizar o quadro crítico do paciente. Entre 70% e 90% dos casos graves, a transfusão sanguínea é indicada, tanto para cães como para gatos. Porém é um procedimento bastante controverso por ser usado apenas em situações de extrema necessidade. Para outros autores, a transfusão é fortemente recomendada quando o paciente apresentar queda significativa dos resultados do eritograma (GOGGS, 2020).

Outro procedimento também usado em casos críticos é a imunoglobulina intravenosa. Solução composta por pura IgG, proveniente do plasma de humanos. O objetivo é interferir no sistema complemento, linfócitos B e T, além de reduzir a síntese de imunoglobulinas. Porém é um procedimento complexo, caro e de eficiência controversa. Há autores que alegam que o procedimento não apresenta interferência na vida útil do paciente. Outras literaturas informam que a imunoglobulina intravenosa é um procedimento de sucesso para tratar animais com a anemia. (SWANN *et al*, 2019).

Há relatos de situações extremas de pacientes com AHIM que foram submetidos a cirurgia de retirada total do baço. Como por exemplo, o caso de uma cadela de 5 anos com cerca de 4 Kg, castrada, da raça Pinscher. Apresentava anorexia, apatia, desorientação, linfonodos aumentados, desconforto e abaulamento no abdômen. Na avaliação do esfregaço sanguíneo, presenciou-se esferócitos e trombocitopenia, característico de AHIM. Com isso, foi iniciado imediatamente o protocolo de tratamento da doença. Na ultrassonografia, observou-se líquido na região epigástrica e mesogástrica, e baço com textura grosseira. Para esse caso, o procedimento cirúrgico foi realizado a fim de reduzir efeitos nocivos para o paciente. No histopatológico, o baço apresentou esplenite severa com hemorragia e abscessos associados (TEODOROV, 2016).

6. PROGNÓSTICO

Infelizmente o prognóstico de animais com AHIM é reservado. O tratamento demanda semanas, meses, sendo necessário às vezes, o uso vitalício de medicamentos. A taxa de sobrevivência de cães com AHIM varia entre 30% a 70%. Esta casuística não se alterou nos últimos 20 anos (GORENSTEIN, 2019).

Santos e seus colaboradores (2020) relatam que 15% dos cães que descontinuaram o tratamento após 60 dias apresentaram uma recidiva. Porém, infelizmente muitos pacientes com AHIM vieram à óbito.

As principais causas de óbito em animais diagnosticados com AHIM advém da formação de tromboembolismo e da coagulação intravascular disseminada (CID). Para adquirir sucessos nos casos de AHIM secundária é fundamental tratar a causa primária. Graças ao trabalho dos pesquisadores que conseguem operar no sistema imunológico dos pacientes, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para evitar o AHIM (MCCULLOUGH, 2003).

7. CONCLUSÃO

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é um distúrbio imunológico que afeta frequentemente cães e gatos e tem sido tema de discussão em busca de diagnósticos definitivos e tratamentos eficientes. Os estudos científicos demonstraram existir diversas causas, diagnósticos e tratamentos envolvidos no distúrbio. Ainda há incertezas ao redor destes tópicos, impulsionando novos estudos e pesquisas para encarar o combate à AHIM.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Nádia Rossi de; SOARES, Lidiane de Castro; WARDINI, Amanda Brito.

Alterações clínicas e hematológicas em gatos domésticos naturalmente infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV). Revista de Saúde, Vassouras, v. 07, p. 27-32, jun. 2016.

ANDRES, Michael *et al.* **Diagnostic utility of thoracic radiographs and abdominal ultrasound in canine immune-mediated hemolytic anemia.** Canadian Veterinary Journal. Davis, p. 1065-1071. out. 2019.

BERENTSEN, Sigbjørn *et al.* **Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias.** Therapeutic Advances In Hematology. [S.I.], p. 1-20. set. 2019.

BRUNORI, Lara; ROMERO-FERNANDEZ, Nora. **Immune-mediated hemolytic anemia, part 1: pathophysiology and diagnosis.** Companion Animal, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 1-11, 2 abr. 2021. Webaddress: <<http://dx.doi.org/10.12968/coan.2020.0072>>

GARDEN, Oliver A. *et al.* **ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats.** Journal of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia, p. 313-334. 18 jan. 2019.

GOGGS, Robert. **Therapeutic Strategies for Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, [S.L.], v. 50, n. 6, p. 1327-1349, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.07.010>.

GORENSTEIN, T. G.; SANTOS, B. dos; BASSO, R. M.; TAKAHIRA, R. K. **Anemia hemolítica imunomediada primária em cães – revisão de literatura.** Arquivos Ciências Veterinária e Zoologia. UNIPAR, Umuarama, v. 22, n. 2, p. 71-75, abr./jun. 2019.

HUANG, Lujia *et al.* **Diagnosis and treatment of a cat with immune mediated hemolytic anemia (IMHA).** Agrobiological Records. [S.I.], p. 7-12. abr. 2021.

LUSTOSA, Hellyend Silva Silveira *et al.* **Anemia Hemolítica e Tríade Felina em Gato Doméstico – Relato de Caso.** In: Congresso MedVep Intenacional de Medicina Felina, 1. 2018, Campinas. Congresso Internacional de Medicina Felina. Campinas: Medvep, p. 10-11. 2020.

MARTINEZ, Marina de Souza *et al.* **Análise Hematológica em gatos domésticos (Felis Silvestris Catus) diagnosticados commicoplasmose em Osasco, São Paulo.** Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária, Osasco, v. 8, p. 1-9, dez. 2016.

MOURA, Amanda de Lacerda *et al.* **Anemia hemolítica imunomediada associada à micoplasmose em um cão.** *Ciência Animal*. Fortaleza, p. 153-159. nov. 2021.

OCHOA, Luis Núñez; BOUDA, Jan. **Patología clínica veterinaria.** UNAM, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 2007

RAMOS, Luana Teles; LEITE, Ana Karine Rocha de Melo. **Alterações clínicas e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada: Relato de caso.** *Revista Científica de Medicina Veterinária*. João Pessoa, v. 28, p. 1-10, semestral, jan. 2017.

SANTOS, Andrey Sartori; LESEUX, Camila. **Anemia hemolítica imunomediada (AHIM) em paciente canino: Relato de caso.** *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária, FAG*. Cascavel, v. 3, p. 37-45, jun/dez, 2020.

SANTOS, Caio César Poli dos *et al.* **Anemia Hemolítica Imunomediada Não Regenerativa em Cão – Relato de Caso.** *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*. Curitiba, v. 15, p. 187-189, ago. 2016.

SILVA, Thais Janaina; PORTO, Bianca Santos Cavalcanti; GERARDI, Bianca. **Principais causas de anemia hemolítica nos animais domésticos.** *Revista Científica de Medicina Veterinária*. Garça, v. 28, p. 1-11, semestral, jan. 2017.

SWANN, James W; SKELLY, Barbara J. **Canine autoimmune hemolytic anemia: management challenges.** *Veterinary Medicine: Researches and Reports*. Cambridge, p. 101-112. jul. 2016.

SWANN, J.W.; SZLADOVITS, B.; GLANEMANN, B. **Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors for Mortality in Cats with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*. [S.I.], p. 147-156. fev. 2016.

SWANN, James W. *et al.* **ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs.** *Journal Of Veterinary Internal Medicine*. Oxford, p. 1141-1172. fev. 2019.

TEODOROV, E.; SANTOS, A. G. R. **Esplenectomia como tratamento de distúrbio hematológico imunomediado em cadela da raça pinscher: Relato de caso.** *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 14, n. 3, p. 54-54, 21 dez. 2016.

ZACHARY, James F.; MCGAVIN, M. Donald. **Bases da patologia em veterinária**. 5. ed. p.1324. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.