



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Julia Miterhof Meirelles

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora do
Centro Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina veterinária

Juiz de Fora
2024



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Julia Miterhof Meirelles

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora do
Centro Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina veterinária.

Orientador: Hugo Vieira Fajardo

Juiz de Fora
2024

Julia Miterhof Meirelles

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA: revisão de literatura

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Hugo Vieira Fajardo

Prof. Ms. Anna Marcela Neves Dias

Me. Athina Chaves Donner

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA: revisão de literatura

IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA: review

JULIA MITERHOF MEIRELLES¹, HUGO VIEIRA FAJARDO²

Resumo

Introdução: A anemia é uma condição na qual a diminuição de hemácias reduz a oxigenação dos tecidos. A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) ocorre quando o sistema imunológico destrói as hemácias, podendo ser primária (sem causa específica identificável) ou secundária a várias condições, como infecções ou neoplasias. Os sintomas são variados, incluindo dispneia e fraqueza, e os exames mostram redução nas células sanguíneas e, às vezes, hemólise. O tratamento visa restaurar a oxigenação e controlar a hemólise, com uso de imunossupressores quando necessário.

Objetivo: Revisar sobre a AHIM em cães. **Métodos:** O estudo foi feito através de revisão de literatura e pesquisa em bancos de dados online como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, além de consulta a livros, publicações impressas, artigos e dissertação. Foram considerados artigos de medicina veterinária em português e inglês publicados entre 2014 e 2022. **Revisão de literatura:** A AHIM em cães é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das hemácias devido à presença de imunoglobulinas na membrana dessas células. A forma secundária, é desencadeada por diversas condições, como doenças infecciosas, neoplasias, verminoses, transfusões sanguíneas, medicamentos e vacinas. Na AHIM, ocorre uma reação imunológica do tipo II, resultando na remoção patológica e precoce das hemácias por fagocitose ou ativação do sistema complemento, causando hemólise intravascular ou extravascular. Os sintomas variam de acordo com a intensidade da anemia, incluindo mucosas pálidas, icterícia, anorexia, taquipneia, taquicardia, esplenomegalia, hepatomegalia e trombocitopenia, podendo apresentar-se de forma aguda ou crônica. Os exames laboratoriais mostram anemia regenerativa, leucocitose neutrofílica, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas e esferocitose. Testes específicos como Coombs direto, citometria de fluxo e teste de fragilidade osmótica auxiliam no diagnóstico. O tratamento visa suprimir a destruição das hemácias e reduzir a síntese de imunoglobulinas, utilizando glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina intravenosa. A resposta ao tratamento pode levar semanas a meses, com prognóstico variável dependendo da gravidade, resposta ao tratamento e presença de complicações como tromboembolismo. Algumas medidas de suporte incluem transfusões sanguíneas, fluidoterapia e anticoagulantes. O prognóstico é variável e pode ser reservado, sendo influenciado por fatores como resposta ao tratamento, presença de esferócitos e causas secundárias tratáveis. **Considerações finais:** A AHIM em cães é complexa, exigindo diagnóstico precoce e intervenção terapêutica imediata. A ausência de um teste definitivo requer avaliação clínica, testes laboratoriais e resposta ao tratamento para confirmar a suspeita. Reconhecida como emergência médica devido à alta mortalidade e recidiva, demanda

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG

² Médico veterinário, Professor do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, mestrado

investigação para identificar a causa primária e iniciar o tratamento adequado. Com intervenção rápida, a recuperação completa é possível, embora alguns casos exijam terapia contínua.

Descritores: Hemólise. Anticorpos. Imunoglobulinas.

Abstract

Introduction: Anemia is a condition in which a decrease in red blood cells reduces tissue oxygenation. Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) occurs when the immune system attacks and destroys red blood cells, and can be primary (without a specifically identifiable cause) or secondary to various conditions, such as infections or neoplasms. Symptoms vary, including dyspnea and weakness, and tests show a reduction in blood cells and sometimes hemolysis. Treatment aims to restore oxygenation and control hemolysis, with the use of immunosuppressants when necessary. **Objective:** To review IMHA in dogs. **Methods:** The study was carried out through a literature review and research in online databases such as Pubmed, Scielo and Google Scholar, as well as consultation of books, printed publications, articles and dissertations. Veterinary medicine articles in Portuguese and English published between 2014 and 2022 were considered. **Review:** IMHA in dogs is an autoimmune disease characterized by the destruction of red blood cells due to the presence of immunoglobulins in the membrane of these cells. The secondary form is triggered by several conditions, such as infectious diseases, neoplasms, worms, blood transfusions, medications and vaccines. In IMHA, a type II immunological reaction occurs, resulting in the pathological and early removal of red blood cells by phagocytosis or activation of the complement system, causing intravascular or extravascular hemolysis. Symptoms vary according to the intensity of the anemia, including pale mucous membranes, jaundice, anorexia, tachypnea, tachycardia, splenomegaly, hepatomegaly and thrombocytopenia, which may present in an acute or chronic form. Laboratory tests show regenerative anemia, neutrophilic leukocytosis, thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, increased liver enzymes and spherocytosis. Specific tests such as direct Coombs, flow cytometry and osmotic fragility test help in the diagnosis. Treatment aims to suppress the destruction of red blood cells and reduce the synthesis of immunoglobulins, using glucocorticoids, azathioprine, cyclosporine and intravenous immunoglobulin. The response to treatment can take weeks to months, with a variable prognosis depending on the severity, response to treatment and the presence of complications such as thromboembolism. Some supportive measures include blood transfusions, fluid therapy and anticoagulants. The prognosis is variable and can be guarded, being influenced by factors such as response to treatment, presence of spherocytes and treatable secondary causes. **Final considerations:** IMHA in dogs is complex, requiring early diagnosis and immediate therapeutic intervention. The absence of a definitive test requires clinical evaluation, laboratory tests and response to treatment to confirm the suspicion. Recognized as a medical emergency due to high mortality and recurrence, it requires investigation to identify the primary cause and initiate appropriate treatment. With quick intervention, complete recovery is possible, although some cases require ongoing therapy.

Keywords: Hemolysis. Antibodies. Immunoglobulins.

INTRODUÇÃO

As hemácias desempenham um papel fundamental em conduzir a hemoglobina no transporte de oxigênio (O₂) dos pulmões para os tecidos. Na presença de anemia, a quantidade de hemácias diminui, resultando em uma redução na oxigenação dos tecidos. A anemia pode ter origem a partir de problemas circulatórios e distúrbios na produção de hemácias. A anemia hemolítica, em particular, possui diversas causas, podendo ser desencadeada por doenças infecciosas, agentes oxidantes, anemias hemolíticas microangiopáticas, defeitos metabólicos hereditários e reações imunomediadas.¹

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma condição em que ocorre uma reação do sistema imunológico do tipo II, levando à destruição das hemácias, resultando em hemólise extravascular e, ocasionalmente, intravascular. Essa anemia é geralmente caracterizada por um processo regenerativo, mas também pode se manifestar como uma anemia não regenerativa, com uma taxa de mortalidade elevada.²

A AHIM foi uma das primeiras doenças em que se observou uma resposta imunológica alterada, ocorre em seres humanos nos quais os primeiros relatos documentados dataram de 1908 e 1909 e em animais domésticos cujo as primeiras ocorrências foram registradas em 1957 e 1963. Junto com a trombocitopenia, a AHIM tem sido considerada o distúrbio hematológico de natureza imune mais comum em cães. Há relatos em equinos, bovinos e gatos.³ As raças de cães mais comumente afetadas na América do Norte incluem Cocker Spaniel, Poodle e Collie, sendo a prevalência ligeiramente maior em fêmeas.¹

A AHIM pode ser categorizada como primária (idiopática ou autoimune) ou secundária. Embora a forma primária seja a mais prevalente, não se consegue identificar uma causa subjacente específica para ela. Por outro lado, a forma secundária pode ser desencadeada por diversas condições, como neoplasias, infecções parasitárias, vírus, bactérias, fungos, vacinação com vírus vivo modificado e uso de certos medicamentos.³

Os sinais clínicos normalmente muitas vezes são inespecíficos, podendo apresentar sinais atribuídos a anemia e reações compensatórias, e no caso de AHIM secundária, decorrente da causa base. Na anamnese observa-se dispneia, letargia, fraqueza, anorexia, além de mucosas pálidas, taquicardia, taquipneia, febre,

linfadenomegalia, sopro sistólico, hepatomegalia e/ou esplenomegalia. A icterícia é um achado clínico significativo quando ocorre hemólise intravascular. Observa-se petéquias, equimoses e melena quando ocorre a trombocitopenia concomitante.⁴

Os resultados dos exames laboratoriais apresentam variações, mas sempre indicam uma redução no volume globular, da contagem de hemácias e da concentração de hemoglobina. Quando há hemólise intravascular, podem ocorrer a presença de bilirrubinúria e hiperbilirrubinemia, hemoglobinúria e hemoglobinemia. Um achado laboratorial útil no diagnóstico de AHIM é a presença de esferócitos no exame de esfregaço sanguíneo. Além disso, pode haver aglutinação e a contagem de plaquetas estará diminuída.²

O tratamento objetiva restabelecer a oxigenação tecidual, resolução da hemólise, a prevenção de complicações tromboembólicas e administração de tratamento de suporte, além de protetores gastrointestinais para minimizar os efeitos secundários dos fármacos imunossupressores.⁵

O objetivo do presente estudo foi revisar sobre a AHIM em cães.

MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado por meio de revisão de literatura e busca de artigos dos bancos eletrônicos tais quais Pubmed, Scielo, Google Acadêmico. Além disso, foi realizada uma consulta em livros didáticos e publicações impressas periódicas. Foram selecionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas portuguesas e inglesas publicados no período de 2014 a 2022.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologia e fisiopatogenia

A AHIM é uma doença autoimune que se caracteriza pela destruição das hemácias devido a presença de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) na membrana dessas células, processo que pode ser desencadeado por um sistema imune defeituoso. As hemácias são discos bicôncavos enucleados compostos basicamente por hemoglobina (Hb), revestido por uma membrana plasmática. Dentre suas principais funções, inclui o transporte de O₂, de íons de hidrogênio (H⁺) e dióxido de carbono (CO₂).⁶

A AHIM é classificada em primária (idiopática) e secundária. A forma primária ocorre quando anticorpos são direcionados contra estruturas da membrana das

hemácias reconhecidas como “estranhas” ao sistema imunológico. Já a forma secundária surge como consequência de enfermidades infecciosas (micoplasmose, babesiose, erliquiose, leishmaniose), neoplasias (fibrossarcoma e hemangiossarcoma), verminoses (ancilostomose e dirofilariose), transfusão sanguínea (riscos de incompatibilidade), pelo uso de medicamentos (dipirona, paracetamol, heparina, ampicilinas, cefalosporinas, insulina e sulfas), vacinas com vírus vivo modificado, entre outros.³

Em cães saudáveis, as hemácias possuem uma vida média de 100 a 120 dias e são removidas da circulação pelo sistema monocítico fagocitário, no fígado e no baço, devido à presença de anticorpos aderidos às suas membranas celulares.⁷

Na AHIM, a remoção das hemácias ocorre patologicamente e precocemente, através de uma reação imunológica do tipo II. Essa destruição pode se dar diretamente ou pela fagocitose de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas ou pelo sistema complemento, ou ambos. Embora a hemólise possa ser intravascular ou extravascular, a hemólise extravascular é mais comum.⁸

A hemólise intravascular ocorre quando a cascata de ativação do sistema complemento é totalmente ativada, normalmente mediada pela IgM, através do influxo de fluidos extracelulares para a hemácia, gerando sua ruptura enquanto ainda estão na circulação sanguínea. Isso leva à liberação de hemoglobina livre no sangue, hemoglobinemia, e consequentemente à hemoglobinúria.⁷

Por outro lado, a hemólise extravascular depende dos fagócitos do sistema monocítico fagocitário presentes no baço, fígado e medula óssea, os quais removem da circulação as hemácias revestidas por anticorpos (IgG, IgA) e pelo complemento. Esse processo resulta em hiperbilirrubinemia e é considerado o tipo mais comum de quadro hemolítico em cães, sendo geralmente mais brando e apresentando melhor prognóstico.⁸

Sinais clínicos

No exame físico é comum observar mucosas pálidas, icterícia (Figura 1), anorexia, febre, apatia, diarreia, vômito, taquipneia, taquicardia, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia, sendo que a icterícia é uma alteração frequentemente identificada nessa avaliação.⁷

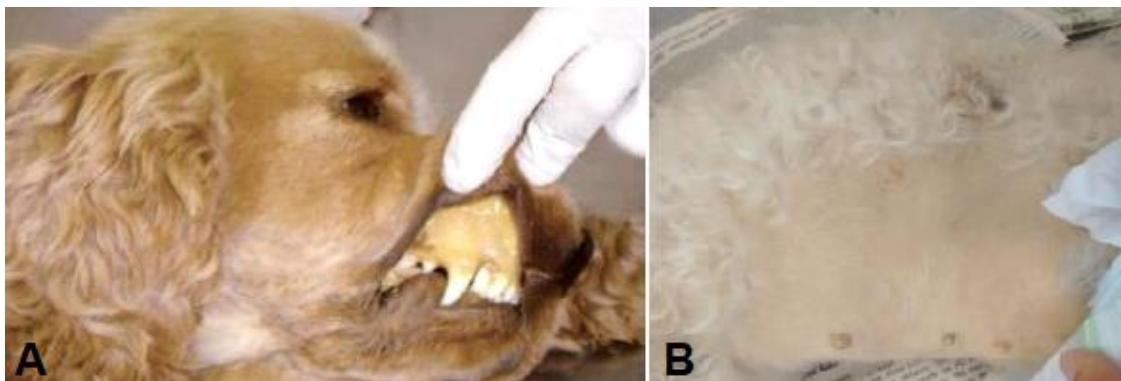


Figura 1: Em A - Mucosa oral pálida e ictérica de uma cadela Cocker Spaniel Americana com AHIM. Em B - Cão com icterícia em região abdominal.

Fonte: Santos⁹

Na maioria dos cães com AHIM a apresentação dos sintomas clínicos são geralmente insidiosos por serem inespecíficos. Eles variam conforme a intensidade da anemia e do tempo de aparecimento (agudo ou crônico), dos mecanismos compensatórios, da gravidade da hipóxia tecidual e da causa de base da AHIM secundária.⁹

Manifestações agudas geralmente apresentam síncope, intolerância a exercícios, taquipneia e taquicardia. A presença de hemoglobinúria é um sinal grave, indicando hemólise aguda e acentuada. Já animais com desenvolvimento crônico apresentam mecanismos compensatórios mais bem estabelecidos, pois o início mais gradativo faz com que o organismo se adapte à anemia e manifeste sinais clínicos menos graves, como, por exemplo, menor intensidade de taquipneia e taquicardia.⁷ A presença de trombocitopenia concomitante (Síndrome de Evan) pode resultar no aparecimento de petéquias, equimoses e melena.⁴

No exame *post-mortem* é comum encontrar tromboembolismo, em especial no pulmão, embora também possa ocorrer em órgãos como rim, coração, baço, fígado e hipófise. Os fatores que predispõe ao tromboembolismo incluem hipercoagulabilidade, estase venosa e dano endotelial. Essas condições podem ser agravadas pela presença de um cateter venoso periférico, confinamento em jaula e posição de decúbito, bem como trombocitopenia, leucocitose, hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia.⁵

Diagnóstico

Cães com AHIM primária manifestam alterações hematológicas e bioquímicas, que podem indicar a presença de AHIM. Os testes de diagnóstico a considerar são hemograma, painel bioquímico, análise e cultura de urina, ultrassonografia e radiografia

abdominal e torácica. Algumas alterações analíticas ocorrem com mais frequência em animais com AHIM. As alterações hematológicas em cães com AHIM normalmente incluem anemia moderada a grave, hematócrito médio de 13%, trombocitopenia, esferocitose, autoaglutinação, além de ser altamente regenerativa. No entanto, cerca de 33% dos cães com AHIM primária manifestem anemia não regenerativa.⁵ A falta de regeneração ocorre devido à ausência de hemácias imaturas na circulação e sugere disfunção da medula óssea.²

Uma alteração hematológica normalmente encontrada é a leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda moderada a acentuada. Leucocitose acentuada e alterações tóxicas em neutrófilos são consequentes de lesões teciduais moderadas a graves que podem ser secundárias a doença tromboembólica, hipóxia anêmica ou a ambas.³ Em casos de inflamação, o leucograma dos cães geralmente mostra sinais agudos, como mudança de leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda, linfopenia, monocitose e eosinopenia.⁹

Nos testes bioquímicos, não há marcadores específicos que sejam indicativos da AHIM, pois as alterações são consequências dos danos causados pela hemólise, hipóxia dos órgãos, desidratação ou pela deposição de imuno-complexos.¹

As alterações bioquímicas mais comuns observadas são a hiperbilirrubinemia e os níveis elevados das enzimas hepáticas. É comum o aumento das enzimas devido a hipóxia hepática, como indicado pelas alterações incluindo aumento da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) pela necrose hepática causada pela hipóxia centrolobular decorrente da anemia.⁹

A azotemia pode se manifestar como pré-renal em alguns casos e, em situações de hemólise intravascular grave, pode ocorrer azotemia renal. As moléculas de hemoglobina livre se ligam à haptoglobina, mas quando a capacidade da haptoglobina está saturada, pode ocorrer hemoglobinúria secundária à hemoglobinemia.²

A taxa de proteínas totais séricas geralmente permanece dentro dos limites normais em anemias resultantes da diminuição da produção ou do aumento da destruição de hemácias, porém podem ser encontradas hiperglobulinemias nas doenças imunomediadas. A urinálise geralmente é realizada para detectar bilirrubinúria (Figura 2) resultante de hemólise extravascular, hemoglobinúria causada por hemólise intravascular e lesão renal. Hiperbilirrubinemia e bilirrubinúria podem surgir quando há uma rápida destruição de hemoglobina devido à hemólise intensa. O grau de acúmulo de bilirrubina depende da taxa de destruição de hemácias e da integridade

hepatocelular. Em animais com destruição leve das hemácias é comum observar concentração sérica normal de bilirrubina como resultado da reserva hepatocelular para conjugação do pigmento bilirrubínico. No entanto, hemólises moderadas a graves podem resultar em hiperbilirrubinemia.³



Figura 2: Animal apresentando bilirrubinúria.
Fonte: Pereira³

Além disso, são comuns a hipoalbuminemia, hiperfibrinogenemia, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento do tempo de protrombina e aumento das concentrações dos D-dímeros.⁵

Testes complementares

A análise minuciosa do esfregaço de sangue é uma parte essencial do hemograma. Em pacientes com anemia, é fundamental prestar atenção especial à identificação de anormalidades nas hemácias que possam ajudar a identificar a causa da anemia, como mudanças morfológicas e organismos no seu interior. Muitas vezes, os achados no esfregaço sanguíneo fornecem evidências cruciais para o diagnóstico da doença imunomediada em cães, como esferocitose e autoaglutinação das hemácias.⁹

A presença de esferócitos no esfregaço de sangue (Figura 3) é característica da AHIM, embora também possam ser raramente encontrados em outras condições. Eles se formam quando porções da membrana dos eritrócitos ligadas a autoanticorpos são fagocitadas por macrófagos, os quais têm receptores para anticorpos e para

complemento. A remoção dos eritrócitos pelos macrófagos ocorre em vários órgãos, incluindo o baço, fígado e a medula óssea.⁹ A eritrofagocitose parcial por macrófagos resulta na formação de esferócitos, que têm aparência pequena, perdem a palidez central e apresentam maior fragilidade à solução salina. A detecção de esferócitos pode ser difícil em amostras cujas hemácias normalmente não apresentam palidez central. Quando há fixação de complemento, resultando em danos à membrana devido aos complexos formados, ocorre lise intravascular. Nesse caso, ocasionalmente, podem ser observados eritrócitos “fantasma” no esfregaço sanguíneo.²

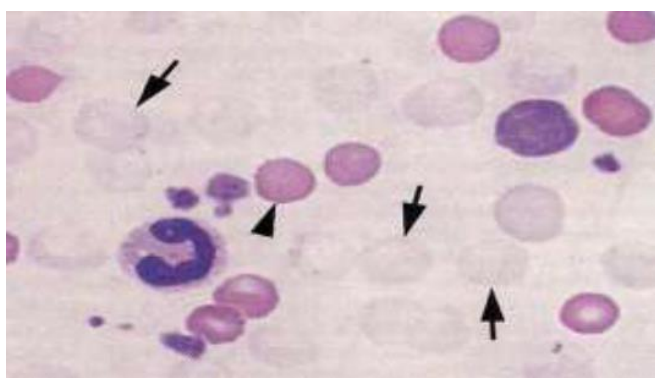


Figura 3: Esfregaço sanguíneo de cão com AHIM. Há vários esferócitos (cabeça de seta) e hemácias fantasmas lisadas (setas).

Fonte: Castilho et al¹

O teste de aglutinação salina pode ser detectada tanto macroscopicamente (Figura 4) quanto microscopicamente (Figura 5) e cerca de 40% a 89% dos animais com AHIM apresentam autoaglutinação. Um resultado positivo no teste de aglutinação (Figura 6) em solução salina é altamente sugestivo de AHIM na forma aguda da doença. No entanto, um resultado negativo apenas indica a ausência de anticorpos aglutinantes, não descartando completamente o diagnóstico de AHIM. A autoaglutinação geralmente está associada à presença de IgM ou grandes quantidades de IgG. A aglutinação das hemácias e o rouleaux (empilhamento espontâneo das hemácias, semelhante a uma pilha de moedas) podem parecer idênticos ao serem observados no microscópio, portanto, é importante distinguir esses dois casos.¹



Figura 4: Autoaglutinação macroscópica em tubo de ensaio de um cão com AHIM primária.

Fonte: Pereira³

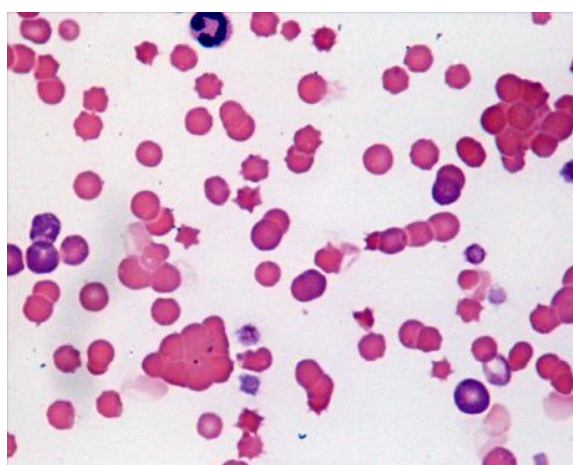


Figura 5: Esfregaço sanguíneo com presença de aglutinação.

Fonte: Sá⁵

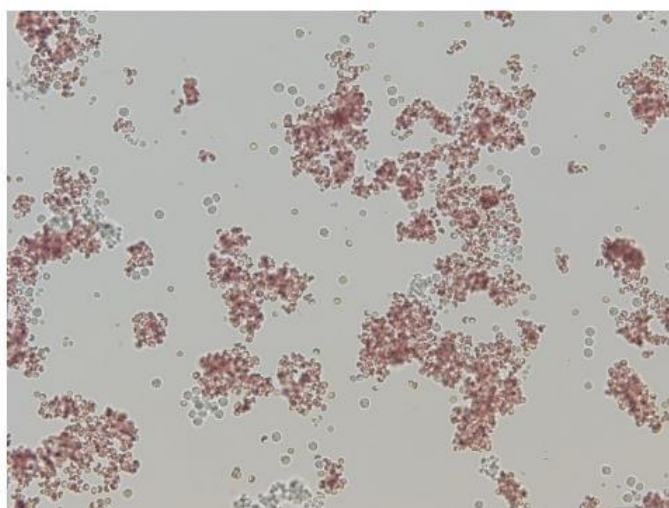


Figura 6: Teste positivo de aglutinação em solução salina, amostra não corada, ampliação de 200X.

Fonte: Santos⁹

O Teste de Coombs ou teste da antiglobulina direta (TAD) utiliza anticorpos anti-globulinas caninas que se vão ligar às imunoglobulinas ou a moléculas do complemento que estejam aderidos à superfície das hemácias. Este teste é amplamente utilizado para diagnosticar AHIM quando não há esferocitose ou autoaglutinação, porém não é particularmente sensível nem específico para confirmar o diagnóstico de AHIM.⁵ Um resultado positivo (Figura 7) no TAD indica a presença de anticorpos, complemento ou ambos na superfície da hemácia, mas isso não significa que o anticorpo seja diretamente específico contra a membrana da hemácia ou que o anticorpo está causando hemólise. Aproximadamente 60% a 80% dos cães com AHIM apresentam resultados positivos no teste, porém ele pode ser positivo em diversas outras doenças inflamatórias, resultando em falsos positivos.¹⁰

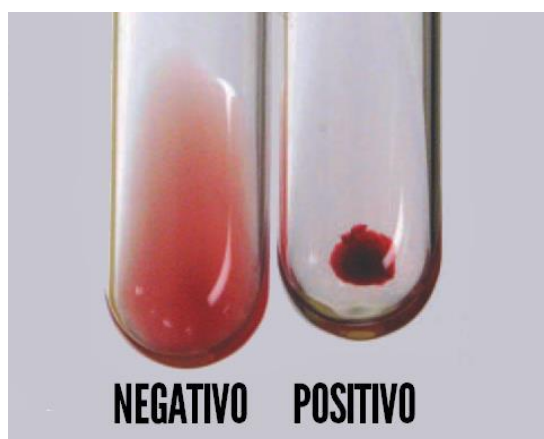


Figura 7: Presença de aglutinação no TAD.

Fonte: Souza⁸

A citometria de fluxo é capaz de identificar imunoglobulinas e complemento na superfície eritrocitária. Embora seja um método custoso, oferece uma análise rápida, eficiente e quantitativa de células em suspensão. Comparada ao método de Coombs, a citometria de fluxo permite a detecção de níveis mais baixos de imunoglobulinas, apresentando maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de AHIM. Mesmo pequenas quantidades de anticorpos que não são detectadas no TAD podem ser identificadas pela citometria de fluxo, mostrando a maior eficácia desse teste.⁹

O teste de fragilidade osmótica avalia a resistência da membrana das hemácias a diferentes graus de osmolaridade (diferentes concentrações de NaCl em soluções aquosas), usando hemólise como medida. Hemácias de cães com AHIM têm aumento de fragilidade membranária em salina hipotônica, porém o teste é mais específico para

detectar ausência ou presença de esferócitos. Quanto maior a quantidade de esferócitos no sangue, maior é a fragilidade osmótica detectada.³

Exames complementares, como a ultrassonografia abdominal e a radiografia, podem ser úteis para identificar condições como esplenomegalia, hepatomegalia, neoplasias e outras alterações relevantes para o quadro clínico do paciente. No entanto, é importante ressaltar que esses exames de imagem não são suficientes para um diagnóstico definitivo e devem ser considerados em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais.⁸

TRATAMENTO

O tratamento da AHIM visa suprimir a destruição das hemácias e reduzir a síntese de imunoglobulinas. Os principais fármacos utilizados incluem imunossupressores como glucocorticoides, azatioprina e ciclosporina. A terapia demanda períodos prolongados, às vezes necessitando de imunoglobulina intravenosa e esplenectomia. Para suporte, são aplicados endoparasiticidas, transfusões sanguíneas, fluidoterapia e anticoagulantes.⁴

Os fármacos imunossupressores são cruciais para resolver a hemólise em cães com AHIM. Glucocorticoides são a primeira escolha devido à ação rápida, baixa toxicidade imediata e custo acessível. Azatioprina e ciclosporina são opções de segunda linha, podendo ser introduzidas na fase inicial ou mais tarde, se a resposta inicial aos glucocorticoides for insatisfatória ou se surgirem efeitos adversos. Uma resposta terapêutica positiva inclui indicadores como resolução da hemólise, reversão de TAD positivo, resolução de autoaglutinação e/ou esferócitos, normalização da contagem de reticulócitos e leucograma inflamatório resolvido.⁵

Os glucocorticoides, como a prednisona e a dexametasona, são os principais fármacos escolhidos no tratamento. Alguns pacientes respondem bem a esses medicamentos sem necessitar de outras terapias imunossupressoras. Eles atuam reduzindo a destruição das hemácias, por meio da inibição da fagocitose e da produção de imunoglobulinas. A prednisona é administrada em doses de 1 a 2 mg/kg a cada 12 horas por via oral, enquanto a dexametasona pode ser usada por via intravenosa na dose de 0,5 a 1 mg/kg a cada 24 horas, sendo uma alternativa para animais que não podem receber medicação oral.⁸

A azatioprina, por sua vez, atua inibindo a síntese de enzimas responsáveis pela produção de purinas, o que reduz a taxa de replicação celular e a síntese de RNA, afetando a produção de células imunes. Seus efeitos colaterais incluem irritação gastrointestinal, hepatotoxicidade, depressão da medula óssea e maior suscetibilidade a infecções. A dose recomendada é de 2 mg/kg a cada 24 horas. A ciclosporina é um medicamento de ação potente que age seletivamente sobre os linfócitos T, resultando em efeito imunossupressor. Sua dose recomendada é de 5 mg/kg a cada 24 horas por via oral. Apesar de não ter o efeito mielossupressor da azatioprina, os estudos sobre sua eficácia no tratamento da AHIM são divergentes, o que pode impactar negativamente o tratamento devido à sua eficiência controversa.⁷

A imunoglobulina intravenosa é composta de IgG do plasma humano e tem um mecanismo de ação complexo, interferindo no sistema complemento, linfócitos B e T, e reduzindo a síntese de imunoglobulinas. É usada em pacientes instáveis até que os imunomoduladores façam efeito. No entanto, seu uso não aumenta a expectativa de vida em animais com AHIM, proporcionando apenas uma melhora clínica temporária.⁷ A esplenectomia é uma opção considerada em pacientes que não respondem ao tratamento medicamentoso ou que necessitam de altas doses de terapia. Esse procedimento remove um dos principais locais de destruição das hemácias, sendo importante que o paciente esteja livre de infecções e com um estado hematológico e hemostático estável antes da cirurgia. Por essa razão, é raramente realizada em pacientes recentemente diagnosticados com AHIM.⁴

Em casos graves de AHIM, diversos tratamentos de suporte são empregados para aliviar o quadro crítico do paciente. O endoparasiticida levamisol pode ser administrado na dose de 5 a 10 mg/kg por via oral, em dose única a cada 24 horas. Em 70% a 90% dos casos graves, a transfusão sanguínea é indicada quando o nível de hematócrito é baixo (<15%) e há sinais de hipóxia, visando reduzir a hipóxia tecidual. A terapia com fluidos é crucial para cães desidratados, melhorando a perfusão tecidual.⁸ Além disso, anticoagulantes como heparina e aspirina são utilizados para prevenir complicações tromboembólicas. A dose recomendada de heparina é de 200 a 300 U/kg a cada 6 horas por via subcutânea, enquanto a aspirina é administrada em baixa dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas por via oral.¹⁰

PROGNÓSTICO

O prognóstico para cães com AHIM é variável e muitas vezes reservado. O risco de mortalidade é mais alto nas primeiras duas semanas após o diagnóstico, principalmente devido a complicações tromboembólicas. Fatores que aumentam esse risco incluem neutrófilos em banda, aumento das concentrações de ureia, presença de petéquias, insuficiência renal e hepática, hipóxia tecidual, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, autoaglutinação persistente, leucocitose elevada e prolongamento do tempo de protrombina.⁵ Além disso, a ausência de regeneração, icterícia e hemólise intravascular geralmente indica um prognóstico reservado.¹

Por outro lado, alguns fatores estão associados a um melhor prognóstico. Isso inclui uma resposta rápida ao tratamento com glucocorticoides, a presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo, a capacidade de manter um hematócrito em torno de 30% e a identificação de uma causa secundária tratável.⁵

As taxas de mortalidade podem variar amplamente, de 25% a mais de 70%. A resposta completa ao tratamento pode levar semanas a meses, e alguns cães podem precisar de tratamento contínuo ao longo da vida.¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a complexidade da AHIM em cães, é crucial destacar a importância do diagnóstico precoce e da intervenção terapêutica imediata para o sucesso no tratamento. A falta de um teste definitivo para diagnóstico requer uma intervenção terapêutica, envolvendo uma combinação de características clínicas, testes laboratoriais e resposta ao tratamento imunossupressor para concluir a suspeita clínica. Além disso, a doença deve ser reconhecida como uma emergência médica devido à sua alta taxa de mortalidade e recidiva, exigindo uma investigação mais aprofundada para identificar o agente desencadeador da AHIM e assim iniciar o tratamento da causa primária do processo hemolítico imunomediado. Com um diagnóstico precoce e uma intervenção terapêutica adequada, é possível alcançar uma resposta completa ao tratamento, mesmo que alguns pacientes precisem de terapia contínua ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

- 1- Castilho RC, Lima MO, Cruz MFR, Marquez ES, Calderan C. Hemolytic Anemia Imunne-mediated in dogs. Scientific Electronic Archives [periódico na internet].

2016; [citado 2024 Mar 8]; 9(5):[cerca de 13p.]. Disponível em:
<https://sea.ufr.edu.br/index.php/SEA/article/view/288>

- 2- Thrall MA. Anemia Regenerativa. In: Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. 2a ed. São Paulo: Roca; 2015.
- 3- Pereira PM. Anemia Hemolítica Imunomediada. In: Jericó MM, Andrade Neto JP, Kogika MM. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015; p. 5498-524.
- 4- Manev I, Marincheva V. Canine immune-mediated hemolytic anemia – brief review. Tradition and Modernity in Veterinary Medicine [periódico na internet]. 2018; [citado 2024 Mar 8]; 3(1):[cerca de 6p.]. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/323959897_CANINE_IMMUNE-MEDIATED_HEMOLYTIC_ANEMIA-BRIEF_REVIEW
- 5- Sá FF. Anemia hemolítica imunomediada canina. Abordagem terapêutica [dissertação]. Coimbra: Escola Universitária Vasco da Gama; 2014.
- 6- Santos AS, Leseux C. Anemia hemolítica imunomediada (AHIM) em paciente canino: relato de caso. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG [periódico na internet]. 2020; [citado 2024 Mar 8]; 3(2):[cerca de 9p.]. Disponível em: <https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/ABMVFAG/article/view/366>
- 7- Gorenstein TG, dos Santos B, Basso RM, Takahira RK. Anemia hemolítica imunomediada primária em cães – revisão de literatura. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR [periódico na internet]. 2019; [citado 2024 Mar 8]; 22(2):[cerca de 5p.]. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/6065>
- 8- Souza SD. Anemia hemolítica imunomediada em cães e gatos: revisão de literatura [dissertação]. Brasília: Faculdade de Ciências da Educação e Saúde-FACES; 2021.
- 9- Santos TL. Diagnóstico da anemia hemolítica imunomediada em cães: revisão de literatura [dissertação]. Manaus: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Amazonas (IFAM); 2022.
- 10- Nelson RW, Couto CG. Medicina interna de pequenos animais. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015; 4112-31.