



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Cainan Costa de Sá Maynardes

**ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA ASSOCIADA A NEOPLASIA EM
CANINO: RELATO DE CASO.**

Curitibanos

2024

Cainan Costa de Sá Maynardes

**ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA ASSOCIADA A NEOPLASIA EM
CANINO: RELATO DE CASO.**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra Angela Patricia Medeiros Veiga.

Curitiba

2024

Ficha de identificação da obra

Maynardes, Cainan Costa de Sá
ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA ASSOCIADA A NEOPLASIA EM
CANINO: :RELATO DE CASO. / Cainan Costa de Sá Maynardes ;
orientadora, Angela Patricia Medeiros Veiga, 2024.
45 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus
Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária,
Curitibanos, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Exames laboratoriais; . 3.
hemólise;. 4. AHIM. I. Veiga, Angela Patricia Medeiros .
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Medicina Veterinária. III. Título.

Cainan Costa de Sá Maynardes

**ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA ASSOCIADA A NEOPLASIA EM
CANINO: RELATO DE CASO.**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Médico Veterinário e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina Veterinária.

Curitiba, 26 de junho de 2024.

Prof. Malcon Andrei Martinez Pereira, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Angela Patricia Medeiros Veiga, Dr.^a
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Marcy Lancia Pereira, Dr.^a
Membro
Universidade Federal de Santa Catarina

M.V. Stela Siqueira Alves
Instituto Federal Catarinense, Rio do Sul, SC.

AGRADECIMENTOS

Com profunda gratidão, elevo meu coração em agradecimento à divina presença de Deus, cuja luz sempre guiou os caminhos da minha existência. À minha família, manifesto minha eterna gratidão, pois foi através do seu amor incondicional, apoio e sacrifícios incansáveis que me foi possível trilhar os caminhos deste curso. Obrigado por depositarem em mim sua confiança, e que um dia eu possa retribuir à altura do amor e dedicação que merecem.

Expresso também minha gratidão à Profa. Dra. Angela Veiga, minha professora e orientadora, cuja sabedoria e orientação foram faróis luminosos em minha jornada, introduzindo-me ao mundo da patologia clínica. Ao mestre Ronaldo e mestra Joice, que esteve presente nos últimos passos da minha graduação, e ao Prof. Dr. Malcon, Profa. Dra. Marcy, Profa. Dra. Sandra, expresso meu mais profundo agradecimento por seu constante incentivo e apoio.

Um agradecimento especial à minha amiga Camila Duarte, cuja presença constante e apoio inabalável ao longo dos anos foram como bálsamo para minha alma. Obrigado por ser minha irmã, te amo além das palavras.

A Izaela foi não apenas minha primeira amizade na faculdade, mas também minha melhor amiga durante todo esse tempo. Sua amizade foi um presente precioso que me acompanhou desde o início desta jornada e que guardarei com carinho para sempre.

A Cami, minha companheira, foi muito mais do que uma “rommie”. Ao longo dos últimos anos de graduação, ela se tornou uma verdadeira irmã para mim. Compartilhamos não apenas o teto, mas também sonhos, dificuldades e conquistas. Amo sua família e te amo.

Nathália, cuja amizade se mostrou um porto seguro em meio às tempestades emocionais que enfrentei ao longo deste percurso acadêmico. Seu suporte e compreensão foram fundamentais durante essa jornada.

Aos amigos Laura, Myjeel, Bruna e Heloísa, que conquistei durante esta jornada acadêmica, dedico minha mais sincera gratidão. Com vocês, cada desafio se tornou mais leve, e cada vitória mais significativa. Obrigado por estarem sempre ao meu lado, compartilhando risos, lágrimas e sonhos, amo vocês.

Aos demais amigos Marcus, Ana, Amabile, Gabrielli, Giulia, Amanda, Emanoella, Daiany, Carolina, Ariane, Mônica, Nat, Julia P., Julia E., Maria, Roberta, Isa's, Lucas e Hery agradeço por enriquecerem minha vida com sua amizade e apoio constante.

Aos meus professores e amigos do projeto Rondon, muito obrigado por compartilharem essa experiência rica e única comigo.

Aos meus "rommies" John, Bruna, Lenon e Flaviane minha sincera gratidão por tornarem meu lar um lugar mais acolhedor.

Aos profissionais e colegas de estágio que tive o privilégio de conhecer e conviver durante este período, expresso meu agradecimento pela companhia e colaboração ao longo desses meses.

Aos amigos que fiz em Floripa, minha gratidão transborda cada um de vocês deixou uma marca em minha jornada acadêmica e pessoal. Que cada palavra de gratidão ecoe em nossos corações, iluminando o caminho para um futuro repleto de amor, sabedoria e realizações.

“Aquele que depende totalmente do laboratório para fazer seu diagnóstico é provavelmente inexperiente; aquele que diz que não depende do laboratório é desinformado. Em ambos os casos, o paciente corre perigo”

Halsted J. A.

RESUMO

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é uma condição na qual as hemácias são destruídas pelo sistema imunológico, principalmente por imunoglobulinas e o sistema complemento, caracterizando uma reação de hipersensibilidade tipo II. Embora seja mais comum em cães, felinos ocasionalmente também podem ser afetados. Certas raças, como Cocker Spaniels, têm uma predisposição maior, assim como cães castrados de ambos os sexos. A AHIM pode ou não ser associada a causas primárias, incluindo doenças infecciosas e neoplasias. Os sinais clínicos, como mucosas pálidas ou ictericas, hepatomegalia e esplenomegalia, são comuns, mas não são específicos, tornando essencial a realização de exames complementares, como hemograma, bioquímica sérica, urinálise e teste de autoaglutinação. Diferenciar entre formas idiopática ou não é crucial para um tratamento eficaz e um prognóstico mais favorável ao animal. Uma cadela não castrada, com histórico de nódulos na região de M4 e membro pélvico, foi atendida no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FMVZ - UNESP) devido à icterícia e prostração. Os exames realizados indicaram anemia hemolítica imunomediada (AHIM) associada a neoplasia. Durante o tratamento, a paciente apresentou melhoras, mas o desfecho não pôde ser determinado, pois a cadela não retornou para acompanhamento. No entanto, os exames laboratoriais foram cruciais para diagnosticar AHIM associada à neoplasia. Para identificar o tipo específico de neoplasia presente na paciente, seriam necessários exames adicionais conclusivos, como a histopatologia, que não foram realizados.

Palavras-chave: Exames laboratoriais; hemólise; AHIM.

ABSTRACT

Immune-Mediated Hemolytic Anemia (IMHA) is a condition in which red blood cells are destroyed by the immune system, primarily through immunoglobulins and the complement system, characterizing a type II hypersensitivity reaction. Although more common in dogs, cats can occasionally be affected. Certain breeds, such as Cocker Spaniels, have a higher predisposition, as do neutered dogs of both sexes. IMHA can be associated with primary causes, including infectious diseases and neoplasia, or it may occur without any underlying condition. Clinical signs such as pale or jaundiced mucous membranes, hepatomegaly, and splenomegaly are common but non-specific, making complementary tests essential. These include complete blood count, serum biochemistry, urinalysis, and autoagglutination tests. Differentiating between idiopathic and non-idiopathic forms is crucial for effective treatment and a more favorable prognosis for the animal. A non-neutered female dog with a history of nodules in the M4 region and pelvic limb was admitted to the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science at São Paulo State University Júlio de Mesquita Filho (FMVZ - UNESP) due to jaundice and prostration. Tests indicated immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) associated with neoplasia. During treatment, the patient showed improvement, but the outcome could not be determined as the dog did not return for follow-up. However, laboratory tests were crucial in diagnosing IMHA associated with neoplasia. To identify the specific type of neoplasia present in the patient, additional conclusive tests, such as histopathology, would be necessary, but these were not performed.

Keywords: Laboratory tests; hemolysis; IMHA.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Fluxograma de AHIM para auxílio diagnóstico. 19
- Figura 2. Lâmina de esfregaço sanguíneo de cão com presença de esferócitos (seta vermelha) e “hemácias fantasmas” (seta preta). Coloração de panótico rápido, objetiva de 100X em imersão.....21
- Figura 3. Regiões (2, 3 e 4) onde foram coletadas amostras para análise citológica de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg..30

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Exame físico realizado no pronto atendimento em 06/03/2024 em uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 24 |
| Tabela 2. Hemograma realizado no dia 06/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 25 |
| Tabela 3. Exames bioquímicos realizados do dia 06/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 26 |
| Tabela 4. Hemogasometria realizado no dia 06/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 26 |
| Tabela 5. Exame físico realizado no setor de enfermidades infecciosas em 06/03/2024 em uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 27 |
| Tabela 6. Hemogasometria realizado no dia 07/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 27 |
| Tabela 7. Hemograma realizado no dia 08/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 28 |
| Tabela 8. Hemograma realizado no dia 15/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 29 |
| Tabela 9. Exames bioquímicos realizados do dia 15/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 30 |
| Tabela 10. Exame físico realizado no setor de enfermidades infecciosas em 28/03/2024 em uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 31 |
| Tabela 11. Hemograma realizado no dia 28/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 32 |
| Tabela 12. Exames bioquímicos realizados do dia 28/03/2024 de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg. | 32 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHIM Anemia Hemolítica Imunomediada

ACVIM Consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna

ALT Alanina Aminotransferase

AST Aspartato Aminotransferase

CHCM Concentração De Hemoglobina Corpuscular Média

CIVD Coagulação Intravascular Disseminada

FA Fosfatase Alcalina

FMVZ Faculdade De Medicina Veterinária E Zootecnia

GGT Gama Glutamiltransferase

HT Hematócrito

HV Hospital Veterinário

IgG Imunoglobulina G

IgM Imunoglobulina M

LCV Laboratório Clínico Veterinário

PPT Proteína Plasmática Total

RDW Red Cell Distribution Width – Índice De Distribuição De Eritrócitos

UNESP Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”

VCM Volume Corpuscular Médio

VG Volume Globular

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 2.1 ETIOLOGIA..... | 16 |
| 2.2 FISIOPATOGENIA | 17 |
| 2.3 SINAIS CLÍNICOS | 18 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO | 18 |
| 2.5 TRATAMENTO..... | 22 |
| 2.6 PROGNÓSTICO | 23 |
| 3 RELATO DE CASO | 23 |
| 4 DISCUSSÃO | 33 |
| 4.1 EXAMES FÍSICOS..... | 33 |
| 4.2 HEMOGRAMAS | 33 |
| 4.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS | 35 |
| 4.4 EXAMES DE IMAGEM..... | 36 |
| 4.5 HEMOGASOMETRIA | 36 |
| 4.5 AGLUTINAÇÃO EM SALINA | 37 |
| 4.6 CITOLOGIA | 37 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 39 |
| REFERÊNCIAS | 40 |

1 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) em cães é comum nesta espécie, sendo uma reação de hipersensibilidade tipo II, na qual as hemácias são destruídas devido à quebra da auto tolerância imune e a produção de anticorpos, da classe imunoglobulinas G (IgG) ou imunoglobulinas M (IgM). Estes anticorpos geralmente reconhecem as glicoproteínas de membrana dos eritrócitos (SCOTT- MONCRIEFF et al., 2001; MCCULLOUGH, 2003; HARRELL, 2008).

Os anticorpos podem se direcionar às hemácias normais (AHIM não associada) ou às hemácias que foram alteradas antigenicamente devido à ação de doenças infecciosas, neoplasias ou medicamentos, sendo, nestes casos, denominada AHIM associada (MACKIN, 2000; MCCULLOUGH, 2003; GARDEN et al., 2019).

A anemia é principalmente caracterizada como regenerativa, porém, à medida que a doença se cronifica, pode ocorrer a transição para um caráter arregenerativo (FRY e MCGAVIN, 2013 ; PEREIRA, 2015).

Em cães, a doença é principalmente observada em adultos, com uma idade média de 6 anos. Fêmeas e machos castrados apresentam uma maior probabilidade de serem afetados. As raças mais predispostas incluem Doberman, Schnauzer Miniatura, Pinscher Miniatura, Old English Sheepdog, Collie, Setter Irlandês e, principalmente, Cocker Spaniel (MORAES, 2011; TIZARD, 2018; NELSON e COUTO, 2020).

Para um diagnóstico preciso, é essencial considerar o histórico do animal, os sinais observados e realizar testes complementares. Essas etapas possibilitam um tratamento altamente eficaz e, conseqüentemente, uma maior probabilidade de o prognóstico ser favorável para o paciente (CASTILHO et al., 2016; NELSON e COUTO, 2020).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA

A AHIM é categorizada em não associada (também conhecida por alguns autores como idiopática) e associada. A forma primária ocorre quando o sistema imunológico direciona anticorpos contra estruturas específicas na membrana das hemácias, consideradas "estranhas" pelo organismo. Em cães, foram identificados anticorpos contra glicoforinas, espectrina e banda 3 (NELSON e COUTO, 2020), que são componentes da membrana eritrocitária responsáveis

pela eletronegatividade celular (contribuindo para evitar aglutinação das hemácias), pela integridade estrutural da célula e pela troca eficiente de dióxido de carbono nos tecidos, respectivamente (MURADOR e DEFFUNE, 2007).

Por outro lado, a forma associada da AHIM surge como uma consequência de várias condições, incluindo doenças infecciosas, como babesiose, erliquiose, leishmaniose em cães; neoplasias, como hemangiossarcoma e linfoma; parasitoses, como dirofilariose e ancilostomose; transfusões sanguíneas com riscos de incompatibilidade; além do uso de certos medicamentos, como dipirona, heparina, ampicilinas, cefalosporinas, insulina e sulfas; e vacinas contendo vírus vivo modificado (PEREIRA, 2015; NELSON e COUTO, 2020).

2.2 FISIOPATOGENIA

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é classificada como uma reação de hipersensibilidade tipo II, que é caracterizada pela intervenção do sistema complemento e pelas imunoglobulinas IgG e IgM. A atuação de cada um desses componentes determina se a hemólise ocorrerá de forma intravascular ou extravascular, ou se haverá aglutinação de hemácias (BALCH e MACKIN, 2007).

A hemólise intravascular é desencadeada pela ação das imunoglobulinas IgM, que ativam completamente o sistema complemento. Isso resulta em danos à membrana do eritrócito ao longo de toda sua extensão, permitindo a entrada de líquido extracelular e aumentando a pressão intracelular. Eventualmente, ocorre a ruptura da célula na corrente sanguínea e liberação de hemoglobina, desencadeando quadros de hemoglobinemia, hemoglobinúria e hiperbilirubinemia (BALCH e MACKIN, 2007).

Já a hemólise extravascular é caracterizada pela ação da IgG e de alguns componentes do sistema complemento (como o C3b), que não estão totalmente ativados. Esses elementos atraem os macrófagos, que fagocitam e destroem as hemácias sensibilizadas. Esse processo ocorre principalmente no fígado e no baço. A hemoglobina resultante dessa hemólise é metabolizada em bilirrubina, o que pode causar hiperbilirubinemia e bilirrubinúria. Contudo, a capacidade hepática de converter bilirrubina não conjugada em conjugada pode ficar sobrecarregada com a cronicidade da doença, resultando em icterícia pré-hepática (PEREIRA, 2015).

Devido à sua estrutura bivalente, a IgG é a imunoglobulina mais prevalente. Ela facilita a fagocitose e oferece defesa contra microrganismos e toxinas. Em contrapartida, a IgM é uma

molécula pentamérica que estabelece uma ligação mais forte com o antígeno. Tanto a IgG quanto a IgM ativam o sistema complemento. No entanto, é a IgM que aglutina os eritrócitos de maneira mais eficaz (BRUNORI; FERNANDEZ, 2021).

A aglutinação das hemácias é mediada pelas imunoglobulinas IgG e IgM. As IgM têm diferentes ações, podendo ocorrer tanto em temperatura corporal quanto em temperaturas mais baixas, entre 10 a 4°C, sendo esta última condição conhecida como "aglutininas frias". Essas aglutininas frias são especialmente relevantes durante as estações frias, pois podem causar estase vascular, levando a uma evolução para isquemia tecidual e necrose, principalmente em extremidades do corpo (TIZARD, 2018).

2.3 SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos frequentemente associados à AHIM incluem fraqueza, intolerância ao exercício, apatia, anorexia, taquipneia, dispneia, vômito, diarreia e ocasionalmente poliúria e polidipsia. Durante o exame físico, é comum observar mucosas pálidas, taquipneia, esplenomegalia, hepatomegalia, febre e linfadenomegalia. Além disso, icterícia, hemoglobinúria e bilirrubinúria são sinais frequentes e facilmente identificados (REIMER; TROY; WARNICK, 1999).

É crucial destacar que nenhum dos sinais mencionados são exclusivos de AHIM, portanto, o histórico clínico do animal e dados laboratoriais são fundamentais para um diagnóstico preciso da doença (CASTILHO et al., 2016).

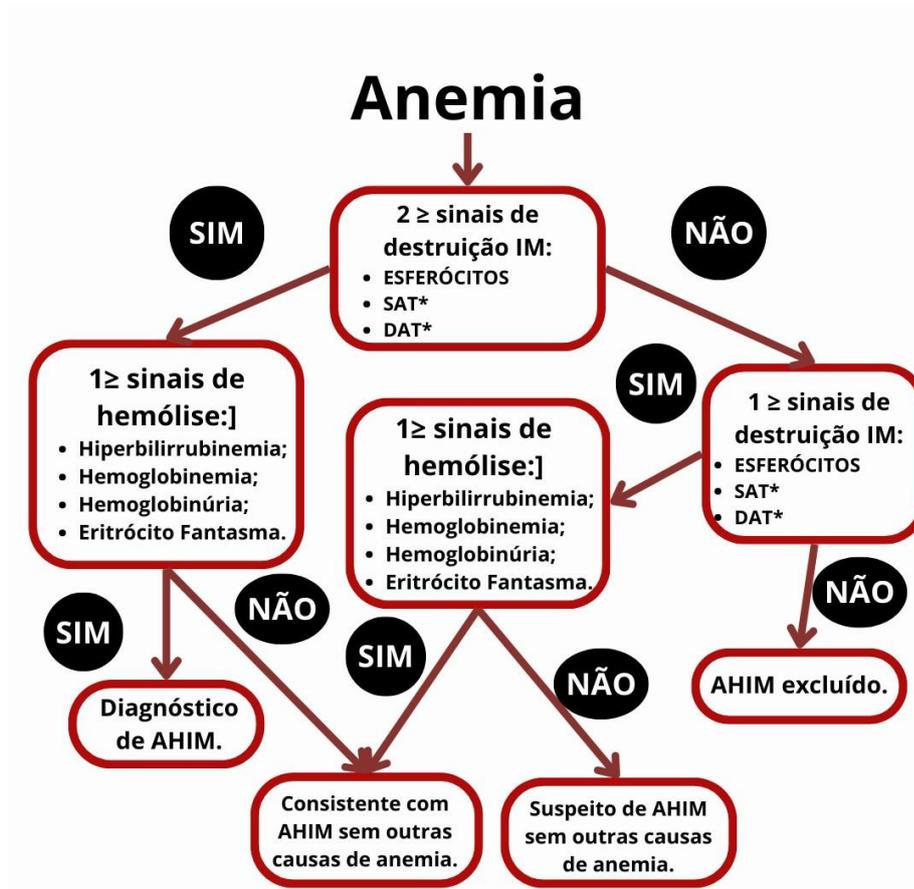
Tromboembolismo e Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) são complicações de grande importância, frequentemente resultando em óbito nos animais afetados. O tromboembolismo pulmonar é observado em cerca de 80% das necropsias realizadas em animais com AHIM. Enquanto isso, a CIVD tem uma incidência de aproximadamente 45% (MORAES, 2011; NELSON e COUTO, 2020).

2.4 DIAGNÓSTICO

Não existe nenhum padrão ouro (critério) de diagnóstico acordado para AHIM. Após detectar anemia em um paciente, é crucial avaliar os biomarcadores de destruição imunomediada. Isso inclui realizar o teste de aglutinação salina, o teste direto de Coombs e/ou a citometria de fluxo. Para um diagnóstico firme de AHIM, pelo menos dois desses biomarcadores devem ser

positivos, ou um teste de aglutinação positivo persistente após a lavagem. Além disso, sinais de hemólise devem ser observados, sendo necessária a presença de pelo menos um para consolidar o diagnóstico (Imagem 1). Variações nesses resultados podem indicar um diagnóstico de apoio ou suspeita, desde que outras causas de anemia sejam descartadas (GARDEN et al., 2019).

Figura 1. Fluxograma de AHIM para auxílio diagnóstico.



Abreviaturas: imunomediada (IM); teste de aglutinação salina (SAT); teste direto de Coombs (DAT); pelo menos (\geq).

Fonte: Adaptado de GARDEN et al., (2019).

No início do diagnóstico, é essencial uma avaliação meticulosa dos achados clínicos, laboratoriais e exames complementares para distinguir entre anemia não associada e associada. Na prática clínica, leva-se em conta a possibilidade de anemia hemolítica imunomediada ao revisar a anamnese, o histórico e os sinais clínicos. Além disso, os exames complementares desempenham um papel crucial na condução precisa do diagnóstico, pois não há sinais

específicos (PEREIRA, 2015; CASTILHO et al., 2016; NELSON e COUTO, 2020).

O hemograma pode revelar uma condição de anemia regenerativa, macrocítica e hipocrômica, caracterizada pela redução do volume globular e da concentração de hemoglobina. Em muitos casos, a anemia regenerativa é predominante, afetando as hemácias maduras devido à ação dos componentes da resposta imunomediada (CASTILHO et al., 2016; FRY e MCGAVIN, 2013; MORAES, 2011; NELSON e COUTO, 2020; PEREIRA, 2015). Pode ainda ser observado um aumento do número de eritrócitos nucleados, a presença de policromasia, esferocitose e de um leucograma inflamatório, frequentemente com mudança para células imaturas (leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda), monocitose em 50 % dos casos e trombocitopenia leve a grave em 60% dos casos (BURGESS et al., 2000; CARR et al., 2002; PIEK et al., 2008; MITCHELL et al., 2009; HELMOND et al., 2010; SWANN e SKELLY 2011).

Na análise bioquímica sérica, as alterações observadas não são específicas para a doença em questão, porém, oferecem direcionamentos importantes na avaliação das lesões decorrentes da hemólise, deposição de imunocomplexos, hipóxia tecidual e desidratação (MORAES, 2011; CASTILHO et al., 2016).

Na urinálise, são observadas alterações como bilirrubinúria (indicativa de hemólise extravascular) e hemoglobínúria (associada à hemólise intravascular e lesões renais), sendo esta última menos comum e mais restrita a casos graves (PEREIRA, 2015).

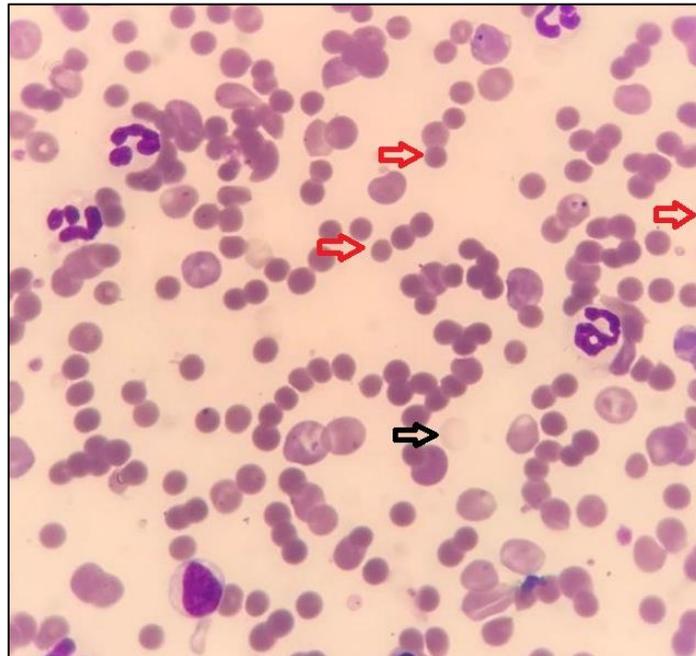
Os reticulócitos são hemácias imaturas liberadas na corrente sanguínea, contendo resíduos do complexo de Golgi, ribossomos, centríolos e mitocôndrias. Sua presença indica uma resposta medular, conferindo um caráter regenerativo à anemia, enquanto uma contagem de reticulócitos baixa sugere comprometimento medular, indicativo de anemia arregenerativa (PEREIRA et al., 2008; PEREIRA, 2015; CASTILHO et al., 2016).

Para avaliar a autoaglutinação do sangue, análises macroscópicas e microscópicas são necessárias. Aglomerados visíveis no tubo de coleta são denominados macroaglutinação. Também é possível utilizar o teste de aglutinação em solução salina a 0,9%, no qual uma amostra de sangue anticoagulado é observada sob microscópio para avaliar a presença de aglutinação. Neste teste, diluem-se 4 gotas de solução salina para 1 gota de sangue do paciente. Em esfregaços sanguíneos com formação de rouleaux, é recomendado lavar os eritrócitos três vezes na solução salina para confirmar o diagnóstico (BALCH e MACKIN, 2007; PEREIRA, 2015; CASTILHO et al., 2016). A aglutinação eritrocitária também pode ser observada durante a análise do

esfregaço sanguíneo, juntamente com a presença de "hemácias fantasmas" e esferocitose. Esses achados clínicos validam indícios de hemólise, principalmente em cães (SWANN et al., 2019).

Esferócitos são glóbulos vermelhos que perderam a sua área central mais clara devido à fagocitose parcial por macrófagos, que são ativados por anticorpos ou complemento que revestem a membrana dos eritrócitos (THRALL et al., 2015). No caso do aparecimento de "hemácias fantasmas", os eritrócitos sofreram danos à membrana devido à formação de complexos durante a fixação do complemento, resultando na lise intravascular dessas células (SCOTT- MONCRIEFF, 2009) (Figura 2).

Figura 2. Lâmina de esfregaço sanguíneo de cão com presença de esferócitos (seta vermelha) e "hemácias fantasmas" (seta preta). Coloração de panótico rápido, objetiva de 100X em imersão.



Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu

O Teste de Coombs direto consiste na observação da aglutinação das hemácias (resultado positivo) após serem expostas ao soro Coombs. Esse soro interage com as imunoglobulinas presentes na superfície das hemácias dos animais doentes. O teste possui uma sensibilidade de cerca de 60% e uma especificidade próxima a 100%. Resultados falso negativos são comuns devido à possibilidade de a quantidade de imunoglobulinas aderidas às membranas ser insuficiente para detecção, além de possíveis erros na execução do teste e amostras provenientes de animais tratados com imunossuppressores. Além disso, o teste é custoso, não permite a

diferenciação entre as formas primária e secundária da doença, e seu resultado isolado não possui alta validade diagnóstica, tanto negativo quanto positivo (WAISER, 2015; CASTILHO et al., 2016; LOURENÇO et al, 2021).

A técnica de citometria de fluxo apresenta uma sensibilidade superior na detecção das imunoglobulinas (IgM e IgG) e do complemento no diagnóstico de AHIM em comparação com o teste de Coombs. Isso se deve ao uso da imunofluorescência na citometria de fluxo, permitindo a identificação de níveis extremamente baixos de opsonização nos eritrócitos. Essa maior sensibilidade reduz significativamente a probabilidade de resultados falso-negativos (QUIGLEY et al., 2001).

Exames de imagem como a ultrassonografia abdominal e a radiografia também podem ser úteis para detectar esplenomegalia, hepatomegalia, neoplasias e outras alterações relevantes para o quadro clínico do paciente. No entanto, é importante ressaltar que apesar dos resultados auxiliarem, os exames de imagem não constituem diagnósticos definitivos (ANDRES et al., 2019).

2.5 TRATAMENTO

É de suma importância determinar se a anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é primária ou secundária para direcionar o tratamento adequado. Na AHIM primária, a terapia imunossupressora é crucial para diminuir a produção de imunoglobulinas e a atividade dos macrófagos. Glicocorticóides como prednisona e dexametasona são amplamente utilizados. No entanto, o tratamento com glicocorticoides aumenta o risco de infecções secundárias. A azatioprina e ciclosporina são os fármacos comumente usados como a segunda linha no tratamento da AHIM, podendo ser introduzidos na fase inicial ou adicionados posteriormente, embora seu alto custo possa ser uma limitação (NELSON e COUTO, 2020; PEREIRA, 2015).

As opções de tratamento atualmente utilizadas para a prevenção de complicações tromboembólicas incluem medicamentos com ação anticoagulante, como heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, bem como medicamentos antiagregantes plaquetários, como aspirina, clopidogrel ou uma combinação dessas modalidades (SCOTT-MONCRIEFF, 2014).

Quanto à esplenectomia, há divergências entre os autores quanto à sua indicação. Alguns a recomendam para pacientes não responsivos à terapia inicial, enquanto outros apontam

desvantagens, como riscos cirúrgicos, desenvolvimento de hemoparasitoses e sepse (PEREIRA, 2015; THRALL, 2015).

No caso da AHIM associada, o tratamento visa tratar a causa subjacente sem o uso concomitante de terapia imunossupressora, devido ao risco de agravar a doença primária (PEREIRA, 2015).

2.6 PROGNÓSTICO

O prognóstico da anemia hemolítica imunomediada varia e tende a ser mais favorável quando o animal responde bem ao tratamento com glicocorticoides, especialmente no caso de AHIM primária, e quando há melhora no perfil sanguíneo, juntamente com o tratamento bem sucedido da causa subjacente em casos de AHIM secundária (NELSON e COUTO, 2020). A taxa de mortalidade varia entre 25% e 70%. O tromboembolismo e a CIVD são as principais causas de óbito em pacientes com AHIM, seguidos por infecções secundárias, devido à imunossupressão (THRALL, 2015; NELSON e COUTO, 2020).

3 RELATO DE CASO

No Hospital Veterinário (HV) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FMVZ - UNESP) em Botucatu/SP, uma cadela da raça Pit Bull, pesando aproximadamente 28 kg e com cerca de 7 anos e 4 meses, foi atendida inicialmente pelo setor de pronto atendimento.

A responsável relatou que o animal estava prostrado há cerca de 2 dias, com dificuldade para levantar. Além disso, havia notado ferimentos na barriga e na membro pélvico há alguns meses. Apesar disso, o animal continuava a se alimentar normalmente, sem alterações na ingestão de água ou nos hábitos urinários. Não havia diarreia, mas ocorreu um episódio de vômito alguns dias antes. O animal tinha apenas a vacinação contra a raiva e histórico de pulgas e carrapatos.

Foi realizada o exame físico (Tabela 1) e a coleta de sangue para análise. O animal foi encaminhado para o setor de enfermidades infecciosas. As amostras foram enviadas para o Laboratório Clínico Veterinário da UNESP, em Botucatu/SP, para análise posterior. Os exames solicitados inicialmente incluíram hemograma, exames bioquímicos e hemogasometria.

Tabela 1. Exame físico realizado no pronto atendimento no primeiro dia em uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Parâmetros | Canino | Referências (FEITOSA, 2014) |
|---|---------------------------------------|--|
| Estado de hidratação | Leve a moderada | - |
| Frequência Cardíaca | 112 bpm | 60-160 bpm |
| Frequência Respiratória | 32 rpm | 18-36 rpm |
| Linfonodos | Submandibular e poplíteos reativos | - |
| Mucosas | Ictéricas | Normocoradas |
| Temperatura | 39,9 °C | 37,8 a 39,2 °C |
| Tempo de preenchimento capilar | 2 segundos | ≤ 2 segundos |
| Observações | Nódulo em M4 e MPE | |

Fonte: Setor de clínica médica de pequenos animais, Unesp/Botucatu.

O primeiro hemograma da paciente foi realizado no primeiro dia. Inicialmente, suspeitava-se de hepatopatia, AHIM ou leptospirose. Os resultados do hemograma podem ser visualizados na Tabela 2. Vale ressaltar que, quando a amostra apresenta fibrina, o Laboratório Clínico Veterinário da UNESP não emite os valores de plaquetas e RDW. No entanto, em cães, é possível estimar o valor de fibrina em lâmina.

O perfil bioquímico solicitado abrangia UREIA, CREATININA, ALT/TGP (Alanina Aminotransferase), AST/TGO (Aspartato Aminotransferase), FA (Fosfatase Alcalina), GGT (Gama GlutamilTransferase), Proteína total/frações (Albumina e Globulina), além da Bilirrubina Total, Bilirrubina Direta e Indireta. O resultado dos exames bioquímicos está disposto na Tabela 3. Na hemogasometria conforme indicado na Tabela 4, certos parâmetros, como PO² e lactato, estavam indisponíveis devido à instabilidade do aparelho.

No mesmo dia em que o animal foi encaminhado para o setor de enfermidades infecciosas, uma segunda avaliação física foi conduzida no setor, revelando algumas alterações em relação à avaliação inicial (Tabela 5).

Após o encaminhamento e a obtenção dos resultados dos exames iniciais, o setor de enfermidades infecciosas solicitou no mesmo dia uma bateria adicional de exames, incluindo a contagem de reticulócitos, o teste de aglutinação em salina e a sorologia específica para leptospirose no setor de zoonoses, devido à suspeita dessa condição.

Tabela 2. Hemograma realizado no primeiro dia de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exame | Valor | Unidade | Referências (Jain, 1993; Meyer e Harvey, 2004) |
|------------------------------------|--------------|---------------------|---|
| Hemácias | 1,53 | 10 ⁶ /μL | 5,50-8,50 |
| Hemoglobina | 5,3 | g/dL | 12,00-18,00 |
| Hematócrito | 19 | % | 37,00-55,00 |
| VCM | 124,2 | fL | 60,00-77,00 |
| CHCM | 27,9 | % | 31,00-36,00 |
| PPT | 8,6 | g/dL | 6,00-8,00 |
| RDW | 0,00 | % | 12,00-15,00 |
| Plaquetas | 0,00 | /μL | 160,000-430,000 |
| Metarrubríctos | 08 | /100 | 0,00 |
| Leucograma (Leucócitos) | 50,74 | 10 ³ /μL | 6,00-17,00 |
| Metamielócitos | 00,0 | μL | 0,00-0,00 |
| Bastonetes | 500,0 | μL | 0,00-300,0 |
| Segmentados | 45.700 | μL | 3.000-11.500 |
| Linfócitos | 1.500 | μL | 1.000-4.800 |
| Eosinófilos | 500,0 | μL | 100,0-1.250 |
| Basófilos | 00,0 | μL | 0,00-100,0 |
| Monócitos | 2.500 | μL | 150,0-1.350 |

Observações: Amostra com fibrina. plasma moderadamente icterico. presença de moderada anisocitose e discreta policromasia, além de esferócitos. Número de plaquetas aparentemente normal e presença de agregados plaquetários em esfregaço sanguíneo.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

A contagem de reticulócitos corrigidos ($\times 10^6$) com total de 622. μL , revelou uma resposta intensa, e o teste de aglutinação em salina apresentou resultado positivo com diluição de 1:4. Em relação à sorologia, foram testados 13 sorovares sendo eles 1A-Australis, 1B-Bratislava, 2^a-Autumnalis, 5-Canicola, 7-Cynopteri, 8A-Djasiman, 9-Grippotyphosa, 11A-Copenhageni, 11B-Icterohaemorrhagiae, 14A-Pomona, 15-Pyrogenes, 16A-Hardjo e BTU-Canicolabtu, todos com resultados negativos e títulos não reagentes.

Vale ressaltar que foi observado que o nódulo em M4 estava ulcerado e os nódulos em MPE apresentavam-se avermelhados. Foi administrado tratamento ambulatorial, incluindo Ondansetrona, Hidrocortisona, Dexametasona, Fluidoterapia com Ringer lactato, Doxiciclina.

No segundo dia o animal retornou para realizar exames de imagem, incluindo radiografia de tórax e ultrassonografia, além de uma nova hemogasometria (tabela 6). Durante o exame de

ultrassonografia, foram observadas alterações, incluindo um espessamento da parede da bexiga, cuja interpretação poderia estar comprometida devido ao baixo grau de repleção vesical, mas não excluindo a possibilidade de uma cistite, sendo indicativa de um processo inflamatório.

Tabela 3. Exames bioquímicos realizados no primeiro dia de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exames bioquímicos | Valor | Unidade | Referências (Kaneko, 1997; Meyer e Harvey, 2004) |
|-----------------------------|--------------|----------------|---|
| Albumina | 2,3 | g/dL | 2,60-3,30 |
| ALT (TGP) | 2.070,00 | UI/L | 21,00-73,00 |
| AST (TGO) | 659 | UI/L | 21,00-45,00 |
| Bilirrubina Direta | 0,3 | mg/dL | 0,06-0,12 |
| Bilirrubina Indireta | 10,5 | mg/dL | 0,01-0,49 |
| Bilirrubina Total | 10,8 | mg/dL | 0,10-0,30 |
| Creatinina | 0,85 | mg/dL | 0,50-1,50 |
| FA | 374 | UI/L | 20,00-156,00 |
| GGT | 5,7 | UI/L | 1,20-6,40 |
| Globulina | 5,7 | g/dL | 2,70-4,40 |
| Proteína Total | 8 | g/dL | 5,40-7,10 |
| Ureia | 50 | mg/dL | 21,40-59,92 |

Observações: Amostra icterica, dosagens de ALT, AST, FA, Bilirrubina total e direta repetidas.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

Tabela 4. Hemogasometria realizado no primeiro dia de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Hemogasometria | Valor | Unidade | Referências (HUGHES et al., 1999; SILVA 2006) |
|-----------------------------------|--------------|----------------|--|
| ANION GAP | 19,8 | mmol/L | 11 a 23 |
| BE (ecf) | -10,1 | mmol/L | -6 a 2 |
| Cálcio ionizado plasmático | 1,11 | mmol/L | 1,22 a 4,48 |
| Cloro plasmático | 103 | mmol/L | 105 a 115 |
| HCO₃ | 12,5 | mmol/L | 17 a 25 |
| HT | 17 | % | - |
| LACTATO | - | mmol/L | 0,3 a 2,5 |
| PCO₂ | 19,7 | mmHg | 26 a 41 |
| pH (Sanguíneo) | 7,47 | - | 7,37 a 7,47 |
| PO₂ | - | mmHg | 79 a 112 |
| Potássio plasmático | 2,92 | mmol/L | 3,5 a 4,6 |
| Sódio plasmático | 135 | mmol/L | 142 a 151 |

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

No baço, foi identificado um aumento nas dimensões, caracterizando uma esplenomegalia, com contornos arredondados e bem definidos, sugerindo a possibilidade de um processo hiperplásico ou neoplásico, sendo recomendada a realização de citologia ou histopatologia guiada para confirmação. Além disso, o animal apresentou hepatomegalia, também com característica de dimensões aumentadas.

Tabela 5. Exame físico realizado no setor de enfermidades infecciosas no primeiro dia em uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Parâmetros | Canino | Referências (FEITOSA, 2014) |
|---|---------------------------------------|--|
| Escore de condição corporal | 7 | 1 a 9 |
| Estado de Hidratação | Leve | - |
| Frequência Cardíaca | 144 bpm | 60-160 bpm |
| Frequência Respiratória | 48 mpm | 18-36 rpm |
| Linfonodos | Submandibular e Poplíteos reativos | - |
| Mucosas | Ictéricas | Normocoradas |
| Temperatura | 39,0 °C | 37,8 a 39,2 °C |
| Tempo de preenchimento capilar | 3 segundos | ≤ 2 segundos |
| Observações: Nódulo em M4 e MPE. | Animal apático. | |

Fonte: Setor de enfermidades infecciosas, Unesp/Botucatu.

Tabela 6. Hemogasometria realizado no segundo dia de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Hemogasometria | Valor | Unidade | Referências (HUGHES et al., 1999; SILVA 2006) |
|-----------------------------------|--------------|----------------|--|
| ANION GAP | 18,6 | mmol/L | 11 a 23 |
| BE (ecf) | -5,2 | mmol/L | -6 a 2 |
| Cálcio ionizado plasmático | 1,22 | mmol/L | 1,22 a 4,48 |
| Cloro plasmático | 106 | mmol/L | 105 a 115 |
| HCO₃ | 19,4 | mmol/L | 17 a 25 |
| HT | 18 | % | - |
| LACTATO | - | mmol/L | 0,3 a 2,5 |
| PCO₂ | 36,3 | mmHg | 26 a 41 |
| pH (Sanguíneo) | 7,35 | - | 7,37 a 7,47 |
| PO₂ | - | mmHg | 79 a 112 |
| Potássio plasmático | 2,85 | mmol/L | 3,5 a 4,6 |
| Sódio plasmático | 144 | mmol/L | 142 a 151 |

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

Durante o exame de raio X de tórax, foram realizadas projeções latero-lateral direita e esquerda, bem como ventro-dorsal. Foi observada uma opacidade pulmonar com padrão intersticial tendendo a estruturado, caracterizada pela presença de pelo menos sete estruturas nodulares, sugerindo a possibilidade de nódulo pulmonar associado a um processo neoplásico. Além disso, foi notada uma silhueta hepática que ultrapassava os limites do gradil costal, indicativa de hepatomegalia.

Ao terceiro dia, o animal retornou para realizar um hemograma de acompanhamento (Tabela 7) já com suspeita de AHIM associada a neoplasia e recebeu uma nova prescrição médica. Foram receitados Cloridrato de tramadol, Omeprazol, Escopolamina gotas, Ondansetrona, Clopidogrel, e Prednisolona.

Tabela 7. Hemograma realizado no terceiro dia de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exame | Valor | Unidade | Referências (Jain, 1993; Meyer e Harvey, 2004) |
|------------------------------------|--------------|---------------------|---|
| Hemácias | 1,59 | 10 ⁶ /μL | 5,50-8,50 |
| Hemoglobina | 5,0 | g/dL | 12,00-18,00 |
| Hematócrito | 19 | % | 37,00-55,00 |
| VCM | 119,5 | fL | 60,00-77,00 |
| CHCM | 26,3 | % | 31,00-36,00 |
| PPT | 7,2 | g/dL | 6,00-8,00 |
| RDW | 0,00 | % | 12,00-15,00 |
| Plaquetas | 0,00 | /μL | 160.000-430.000 |
| Metarrubríctos | 07 | /100 | 0,00 |
| Leucograma (Leucócitos) | 24,39 | 10 ³ /μL | 6,00-17,00 |
| Metamielócitos | 200,0 | μL | 0,00-0,00 |
| Bastonetes | 700,0 | μL | 0,00-300,0 |
| Segmentados | 20.700 | μL | 3.000-11.500 |
| Linfócitos | 500,0 | μL | 1.000-4.800 |
| Eosinófilos | 200,0 | μL | 100,0-1.250 |
| Basófilos | 00,0 | μL | 0,00-100,0 |
| Monócitos | 2.000 | μL | 150,0-1.350 |

Observações: Amostra com fibrina. plasma moderadamente icterico. Presença de moderada anisocitose e discreta policromasia, além de esferócitos. Número de plaquetas aparentemente diminuído em esfregaço sanguíneo.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

Os responsáveis receberam orientações sobre o manejo e a limpeza das feridas cutâneas, recomendando o uso de solução fisiológica, aplicação de Rifamicina e curativo com gaze e atadura. Foi agendado um retorno após 7 dias, porém foram instruídos a retornar imediatamente ao HV em caso de piora significativa, especialmente no quadro respiratório e em relação ao desconforto causado pela dor.

Ao décimo dia, o animal retornou para realizar novos exames, incluindo hemograma (Tabela 8), bioquímica sérica e citologia. O perfil bioquímico solicitado, conforme mostrado na Tabela 9, abrangia os seguintes parâmetros: UREIA, CREATININA, ALT/TGP (Alanina Aminotransferase), AST/TGO (Aspartato Aminotransferase), FA (Fosfatase Alcalina), GGT (Gama GlutamilTransferase) e Proteína total/frações (Albumina e Globulina).

Tabela 8. Hemograma realizado no dia décimo dia de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exame | Valor | Unidade | Referências (Jain, 1993; Meyer e Harvey, 2004) |
|------------------------------------|--------------|---------------------|---|
| Hemácias | 3,90 | 10 ⁶ /μL | 5,50-8,50 |
| Hemoglobina | 10,3 | g/dL | 12,00-18,00 |
| Hematócrito | 33 | % | 37,00-55,00 |
| VCM | 84,6 | fL | 60,00-77,00 |
| CHCM | 31,2 | % | 31,00-36,00 |
| PPT | 8,2 | g/dL | 6,00-8,00 |
| RDW | 18,7 | % | 12,00-15,00 |
| Plaquetas | 145.000 | /μL | 160.000-430.000 |
| Metarrubricitos | 04 | /100 | 0,00 |
| Leucograma (Leucócitos) | 11,35 | 10 ³ /μL | 6,00-17,00 |
| Metamielócitos | 00,0 | μL | 0,00-0,00 |
| Bastonetes | 00,0 | μL | 0,00-300,0 |
| Segmentados | 10.600 | μL | 3.000-11.500 |
| Linfócitos | 100,0 | μL | 1.000-4.800 |
| Eosinófilos | 00,0 | μL | 100,0-1.250 |
| Basófilos | 00,0 | μL | 0,00-100,0 |
| Monócitos | 700,0 | μL | 150,0-1.350 |

Observações: Presença de discreta anisocitose.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

Embora já houvesse um diagnóstico provisório de AHIM associada, foi solicitada a

citologia para auxiliar no diagnóstico da neoplasia, pois havia suspeita de Carcinoma mamário ou hemangiossarcoma. Foram coletadas amostras para análise citológica (Figura 3), numeradas como 2, 3 e 4. Concluiu-se que as amostras 3 e 4 eram inconclusivas devido à escassa celularidade tecidual, enquanto a amostra 2 revelou uma neoplasia mesenquimal maligna. No entanto, recomendou-se a realização de um exame histopatológico para confirmar a origem neoplásica, que não foi realizada. Os responsáveis relataram a ausência de alterações nas fezes, urina, vômitos, diarreia, secreção nasal ou ocular do animal. Eles observaram que o animal voltou a caminhar normalmente, sem apresentar desconforto nos membros posteriores e anteriores, indicando uma melhora em seu estado de saúde.

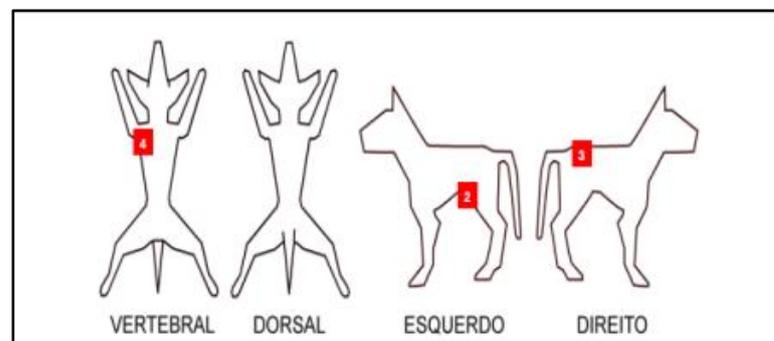
Tabela 9. Exames bioquímicos realizados do décimo dia de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exames bioquímicos | Valor | Unidade | Referências (Kaneko, 1997; Meyer e Harvey, 2004) |
|--------------------|-------|---------|--|
| Albumina | 2,5 | g/dL | 2,60-3,30 |
| ALT (TGP) | 238 | UI/L | 21,00-73,00 |
| AST (TGO) | 50 | UI/L | 21,00-45,00 |
| Creatinina | 0,93 | mg/dL | 0,50-1,50 |
| FA | 436 | UI/L | 20,00-156,00 |
| GGT | 9,6 | UI/L | 1,20-6,40 |
| Globulina | 5,3 | g/dL | 2,70-4,40 |
| Proteína Total | 7,8 | g/dL | 5,40-7,10 |
| Ureia | 47 | mg/dL | 21,40-59,92 |

Observações: Amostra icterica.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu

Figura 3. Regiões (2, 3 e 4) onde foram coletadas amostras para análise citológica de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.



Fonte: Setor de patologia veterinária, Unesp/Botucatu.

O animal retornou no vigésimo terceiro dia para acompanhamento e avaliação de sua evolução. Durante essa consulta, foi realizado um novo exame físico (Tabela 10), além da solicitação de hemograma (Tabela 11) e bioquímica sérica (Tabela 12) para avaliação mais detalhada de sua condição.

Os responsáveis relataram que a urina do animal estava com coloração normal, sem odor desagradável e com frequência adequada. Quanto às fezes, estavam com bom aspecto e formato, sem episódios de diarreia ou vômitos. Ela também mencionou que o animal estava ingerindo água em quantidade normal, porém com variação no apetite. Em termos gerais, o animal apresentava bem-estar, estava alerta e ativo. No entanto, os nódulos cutâneos estavam aumentando de tamanho, com o maior localizado na região mamária (M4 lado esquerdo), o qual estava ulcerado e apresentando secreção sanguinolenta.

Os responsáveis foram informados sobre o prognóstico desfavorável da paciente e foi sugerido encaminhá-la para cirurgia, visando a discutir a possibilidade de remoção do nódulo ulcerado para proporcionar maior conforto à paciente. A medicação do animal naquele momento incluía Prednisolona e Clopidogrel.

O animal não retornou mais ao HV, portanto, não há mais informações disponíveis sobre o desfecho do caso.

Tabela 10. Exame físico realizado no setor de enfermidades infecciosas no vigésimo terceiro dia em uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Parâmetros | Canino | Referências (FEITOSA, 2014) |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|
| Escore de condição corporal | 6 | 1 a 9 |
| Estado de Hidratação | Normal | - |
| Frequência Cardíaca | 160 bpm | 60-160 bpm |
| Frequência Respiratória | taquipneia | 18-36 rpm |
| Linfonodos | Não reativos | - |
| Mucosas | Normocoradas | Normocoradas |
| Temperatura | 39,5 °C | 37,8 a 39,2 °C |
| Tempo de preenchimento capilar | 2 segundos | ≤ 2 segundos |
| Observações | Presença de esplenomegalia | |

Fonte: Setor de enfermidades infecciosas, Unesp/Botucatu.

Tabela 11. Hemograma realizado no vigésimo terceiro dia de uma cadela castrada da raça Pit bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exame | Valor | Unidade | Referências (Jain, 1993; Meyer e Harvey, 2004) |
|------------------------------------|--------------|---------------------|---|
| Hemácias | 3,65 | 10 ⁶ /μL | 5,50-8,50 |
| Hemoglobina | 8,4 | g/dL | 12,00-18,00 |
| Hematócrito | 27 | % | 37,00-55,00 |
| VCM | 74,0 | fL | 60,00-77,00 |
| CHCM | 31,1 | % | 31,00-36,00 |
| PPT | 8,0 | g/dL | 6,00-8,00 |
| RDW | 16,4 | % | 12,00-15,00 |
| Plaquetas | 210.000 | /μL | 160.000-430.000 |
| Metarrubríctos | 00 | /100 | 0,00 |
| Leucograma (Leucócitos) | 20,97 | 10 ³ /μL | 6,00-17,00 |
| Metamielócitos | 00,0 | μL | 0,00-0,00 |
| Bastonetes | 00,0 | μL | 0,00-300,0 |
| Segmentados | 18.900 | μL | 3.000-11.500 |
| Linfócitos | 800,0 | μL | 1.000-4.800 |
| Eosinófilos | 600,0 | μL | 100,0-1.250 |
| Basófilos | 00,0 | μL | 0,00-100,0 |
| Monócitos | 600,0 | μL | 150,0-1.350 |

Observações: Presença de discreta anisocitose.

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu.

Tabela 12. Exames bioquímicos realizados no vigésimo terceiro dia de uma cadela castrada da raça Pit Bull, com 7 anos e 4 meses de idade e peso de 28 kg.

| Exames bioquímicos | Valor | Unidade | Referências (Kaneko, 1997; Meyer e Harvey, 2004) |
|-------------------------------|--------------|----------------|---|
| Albumina | 2,4 | g/dL | 2,60-3,30 |
| ALT (TGP) | 47 | UI/L | 21,00-73,00 |
| AST (TGO) | 49 | UI/L | 21,00-45,00 |
| Creatinina | 0,86 | mg/dL | 0,50-1,50 |
| FA | 103 | UI/L | 20,00-156,00 |
| GGT | 5,7 | UI/L | 1,20-6,40 |
| Globulina | 4,8 | g/dL | 2,70-4,40 |
| Proteína Total | 7,2 | g/dL | 5,40-7,10 |
| Ureia | 30 | mg/dL | 21,40-59,92 |

Observações: –

Fonte: Laboratório clínico veterinário, Unesp/Botucatu

4 DISCUSSÃO

4.1 EXAMES FÍSICOS

Conforme destacado por Scott-Moncrieff (2010), a anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma das principais causas de anemia hemolítica em cães, sendo mais prevalente nas fêmeas, conforme mencionado por Miller et al. (2004). No caso em análise, a cadela apresentava 7 anos e 4 meses de idade, faixa etária que, de acordo com Balch e Mackin (2007), é suscetível a essa condição, podendo ocorrer desde o primeiro ano de vida até os 13 anos de idade em cães. Essas referências corroboram a predisposição da paciente à AHIM, considerando sua idade e gênero.

Inicialmente, suspeitou-se de AHIM associada a doenças infecciosas, como leptospirose e Erliquiose. A leptospirose foi descartada devido ao resultado da sorologia. No entanto, a Erliquiose também foi descartada mas sem a realização de exames como sorologia ou teste ELISA.

Durante o exame físico, é possível identificar sinais como taquicardia, taquipneia, mucosas pálidas e a detecção de um sopro cardíaco sistólico (REIMER et al., 1999; BURGESS ET AL., 2000). O animal em questão demonstrou taquipneia em grande parte dos exames físicos, porém, não foram observadas características específicas na ausculta cardíaca, e as mucosas apresentavam-se icterícias. A presença de icterícia geralmente é inicialmente observada nas membranas mucosas quando a concentração de bilirrubina ultrapassa 2 a 3 mg/dl, e posteriormente afeta a pele quando as concentrações são ainda mais elevadas (BALCH e MACKIN, 2007).

No último exame físico, foi identificada a presença de organomegalia abdominal cranial, atribuída à esplenomegalia o que também foi atribuída no exame de ultrassom, o que está de acordo com o que é observado em até 40% dos casos (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; PIEK et al., 2008).

4.2 HEMOGRAMAS

O nível de anemia pode variar de moderado a grave, com valores de hematócrito situados entre 20% a 29% e 13% a 19%, respectivamente. É comum observar sinais de regeneração, como policromasia, anisocitose e metarrubricitos, embora uma grande parte dos animais diagnosticados não apresente contagens elevadas de reticulócitos no momento do diagnóstico

(Weiss, 2008; Piek, 2011; Scott-Moncrieff, 2014). No presente estudo, os resultados dos hemogramas confirmam as colocações desses autores. Ao longo da análise dos hemogramas, observou-se que os valores de hematócrito variaram de 19% antes do tratamento para um intervalo entre 27% e 33% após o início do tratamento. Além disso, foram observadas policromasia, anisocitose e metarrubricitose. É relevante destacar que a contagem de reticulócitos mostrou-se elevada, o que está em consonância com a observação de Trhall et al. (2012), onde é mencionado que as AHIM regenerativas frequentemente apresentam um marcante reticulocitose.

A imunoglobulina G (IgG) desempenha um papel direto nesse processo, embora por si só não seja capaz de causar a lise dos eritrócitos. É necessária a ativação do sistema monocítico fagocitário para que esse processo ocorra. Entre os achados laboratoriais mais frequentes, destacam-se a esferocitose e a hiperbilirrubinemia (BALCH e MACKIN, 2007; DUFFY et al., 2010; SCOTT-MONCRIEFF, 2014). A hiperbilirrubinemia foi confirmada pela presença de icterícia nas mucosas do animal, juntamente com uma concentração elevada de bilirrubina total sérica e um aspecto ictérico no plasma sanguíneo. Quanto à esferocitose, foi mencionada nos hemogramas iniciais. Conforme discutido por Garden et al. (2019), de acordo com o consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (ACVIM), a presença de esferócitos não é característica exclusiva para o diagnóstico de AHIM, mas quando combinada com outros achados, é altamente sugestiva, especialmente em cães. Deve ser avaliada na monocamada de um esfregaço de sangue bem feito, pois artefatos que se assemelham a esferócitos podem surgir em direção à borda emplumada e em áreas espessas.

No presente estudo, o animal apresentou um aumento significativo no número total de leucócitos, juntamente com um aumento nos bastonetes e, por vezes, nos metamielócitos. Esse quadro de leucocitose nesse tipo de anemia pode ser desencadeado por mediadores e citocinas pró-inflamatórias resultantes do processo hemolítico, por estimulação inespecífica da série mieloide devido à anemia grave, o que resulta em um aumento observado nos neutrófilos, com ou sem desvio à esquerda (BALCH e MACKIN, 2007; PIEK et al., 2008; HELMOND et al., 2010). No entanto, é crucial destacar que, nas AHIM associadas, às respostas leucocitárias podem ser influenciadas pela doença primária do animal, que neste caso é uma neoplasia.

A trombocitopenia, variando de leve a grave, é relatada em 60% dos casos e está relacionada à presença de anticorpos dirigidos contra a linhagem de eritrócitos e plaquetas, à coagulação intravascular disseminada (CIVD) e/ou ao sequestro esplênico (SWANN; SKELLY,

2011; SCOTT-MONCRIEFF, 2014). No presente caso, houve limitações para determinar com precisão os valores de plaquetas devido à presença de fibrina, mas nos demais hemogramas foi observada uma trombocitopenia leve, em conformidade com a literatura.

4.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Segundo Castilho et al. (2016), em situações agudas, a hemólise contribui para um aumento na concentração de bilirrubina (hiperbilirrubinemia), uma vez que os hepatócitos não conseguem metabolizar eficientemente os produtos da hemólise intensa, resultando no acúmulo de bilirrubina indireta. Essas mudanças, em conjunto com o aumento na atividade da ALT, podem ser atribuídas à hipóxia e tromboembolismo, que podem causar danos hepáticos. No estudo em questão, foram realizados exames bioquímicos cujos resultados corroboram com a literatura. O primeiro revelou um aumento das enzimas de lesão hepato-celular (ALT e AST), das enzimas de colestase (FA), aumento das globulinas, e de todas as bilirrubinas, como destacado por Castilho et al. (2016). O segundo exame também mostrou aumento nos valores desses parâmetros, porém em níveis mais baixos em comparação com o primeiro exame. Contudo, os valores de FA e GGT possivelmente aumentaram devido ao tratamento com glicocorticoides. Segundo Scherk e Center (2005), o uso de glicocorticoides pode causar diversos efeitos colaterais. Especificamente no fígado, são relatados casos de hepatomegalia e degeneração dos hepatócitos, resultando em elevações nos níveis séricos das enzimas ALT, FA e GGT.

De acordo com Thrall et al. (2015), é possível observar outros achados laboratoriais na anemia hemolítica imunomediada, como o aumento das globulinas, a hipoalbuminemia e a azotemia renal, embora estes últimos sejam menos específicos para essa condição. Esses resultados estão associados à resposta inflamatória, às reações da fase aguda e à lesão renal decorrente de isquemia ou coagulação intravascular disseminada. No relato em questão, na análise bioquímica, observou consistentemente o aumento das globulinas, refletindo a resposta inflamatória do animal, e a diminuição da albumina, em concordância com as descobertas de Thrall et al. No entanto, não foram encontradas evidências de azotemia renal. Contudo, não se pode descartar a possibilidade de comprometimento renal, uma vez que não foi realizada urinálise, o que seria fundamental para avaliar a funcionalidade do órgão.

4.4 EXAMES DE IMAGEM

Conforme argumentado por Balch e Mackin (2007), os exames de imagem, como radiografias e ultrassonografias, desempenham um papel crucial na exclusão de neoplasias, especialmente em animais idosos. Além disso, Andres et al. (2019) relatam que exames de imagem, também podem ser úteis para detectar esplenomegalia, hepatomegalia e outras alterações relevantes para o quadro clínico do paciente. No caso em análise, ambos os exames foram conduzidos, evidenciando alterações como esplenomegalia e hepatomegalia, além da possível presença de metástase pulmonar, indicativa de uma neoplasia já estabelecida, mas de origem desconhecida.

Apesar dos resultados auxiliarem, exames de imagem não são diagnósticos definitivos. Conforme estudos, 76% dos exames realizados não contribuíram para o diagnóstico de AHIM, evidenciando que tanto a ultrassonografia quanto a radiografia não podem ser consideradas como ferramentas padrão para o diagnóstico do distúrbio (ANDRES et al., 2019).

4.5 HEMOGASOMETRIA

Na literatura, não se encontram menções sobre a utilização de hemogasometria para auxiliar no diagnóstico de anemia hemolítica imunomediada. Na primeira análise gasométrica, foi observada uma acidose metabólica com compensação respiratória, evidenciada pela diminuição do bicarbonato (HCO_3^-) e um pH normal. De acordo com Morse, Webb e Leroy (2007), a compensação respiratória é um processo rápido no qual a respiração é ajustada para alterar o nível de dióxido de carbono no sangue (pCO_2) em resposta a uma mudança primária no bicarbonato (HCO_3^-). Quando os níveis de bicarbonato diminuem, ocorre o aumento da respiração (hiperventilação) para diminuir a pCO_2 .

Isso ocorre devido à baixa oxigenação e ao fluxo sanguíneo inadequado, resultando em aumento na produção de ácido láctico. A hiperventilação atuou como mecanismo compensatório, eliminando o excesso de dióxido de carbono (CO_2) e reduzindo seu nível no sangue. E essa compensação respiratória pode estar associada com a taquipneia observada durante o exame físico inicial realizado pelo setor de enfermidades infecciosas. Na segunda análise, os parâmetros estavam começando a se normalizar, indicando uma resposta positiva ao tratamento com Ringer Lactato administrado no dia anterior.

4.5 AGLUTINAÇÃO EM SALINA

No caso em questão, o teste de aglutinação em salina foi conduzido com uma diluição de 1:4, resultando em um resultado positivo. Essa constatação, combinada com outros achados, foi fundamental para o diagnóstico da doença. O laboratório não realizava o teste de Coombs, o que acabou não sendo necessário nesse caso, dado que o resultado da aglutinação salina foi positivo. Isso está em linha com a literatura, pois, segundo Balch e Mackin (2007), Pereira (2015) e Castilho et al. (2016), a persistência das aglutinações é um indicativo de AHIM, sendo uma ocorrência comum observada em 40 a 89% dos cães afetados. Com um resultado positivo, o Teste de Coombs torna-se menos prioritário. No entanto, um resultado negativo não exclui a possibilidade de o animal ter a doença.

4.6 CITOLOGIA

A citologia foi realizada para auxiliar na identificação da origem da neoplasia que o animal apresentava. O resultado de uma das amostras indicou origem mesenquimal, sugerindo a possibilidade de sarcoma devido aos critérios de malignidade observados.

Os clínicos suspeitaram de hemangiossarcoma, considerando as características clínicas da lesão. De acordo com Moroz e Schweigert (2007) e Neto et al (2022), este tipo de tumor ocorre predominantemente em cães idosos e tende a surgir em locais com alta vascularização, como baço, átrio direito e tecido subcutâneo. Devido à sua origem no endotélio vascular, o hemangiossarcoma possui alta capacidade de metástase, disseminando-se através da circulação sanguínea e implantando-se transabdominalmente. É uma neoplasia de crescimento rápido, associada a capilares frágeis que frequentemente levam a hemorragias na área afetada.

Andrade e colaboradores (2021) descrevem que macroscopicamente o hemangiossarcoma se apresenta com uma coloração avermelhada, podendo assumir a forma de pápula, nódulo, massa, mácula ou organomegalia difusa.

No caso em questão, o animal apresentou alterações no baço, nódulos com coloração avermelhado e sanguinolentos com crescimento progressivo, e uma possível atividade metastática, em consonância com as descrições dos autores mencionados. No entanto, é crucial realizar um exame histopatológico para confirmar a origem e o tipo específico de tumor.

Segundo o consenso, discutido por Garden et al. (2019) atualmente, há falta de evidências de uma ligação causal entre o câncer e a AHIM em cães na literatura veterinária, principalmente

porque a maioria dos estudos publicados não investigou especificamente se o câncer estava associado à AHIM. São necessários mais estudos para determinar se tal associação existe. Embora não haja evidência de uma ligação causal, o câncer não pode ser descartado como um potencial desencadeador desta doença.

5 CONCLUSÃO

O diagnóstico de anemia hemolítica imunomediada no caso presente foi realizado de maneira acessível por meio de testes laboratoriais de rotina. A precisão diagnóstica, baseada na observação dos sinais clínicos, na anamnese detalhada e em exames complementares, foi fundamental para orientar um tratamento eficaz e promover uma evolução favorável do estado clínico do animal. No entanto, o ideal é manter um acompanhamento contínuo do paciente para monitorar a progressão da enfermidade e identificar possíveis episódios de remissão, o que não foi possível, pois o animal não retornou para acompanhamento.

Estudos científicos têm revelado uma diversidade de causas associadas à anemia hemolítica imunomediada, incluindo uma possível relação com neoplasias, embora a evidência seja limitada. Persistem incertezas em torno dessas limitações, como evidenciado pelo presente caso, o que destaca a necessidade de novas investigações, especialmente considerando que a maioria dos estudos existentes se baseia em dados de outros países.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, É., DALEGRAVE, S., ANDRADE, J., e FLECKE, L. R. (2021). Hemangiossarcoma renal unilateral em cão: Relato de caso. **PUBVET**, 15(5), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n05a817.1-7>.
- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 29, n. 4, p. 217 – 225, 2007.
- BRUNORI, Lara; ROMERO-FERNANDEZ, Nora. Immune-mediated hemolytic anemia, part 1: pathophysiology and diagnosis. **Companion Animal**, v. 26, n. 4, p. 1-11, 2 abr. 2021.
- BURGESS, K. et al., 2000. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 4, pp. 456–62.
- CASTILHO, R. C.; LIMA, M. O.; CRUZ, M. F. R.; MARQUEZ, E. S.; CALDERAN, C. Hemolytic Anemia Immune-mediated in dogs. **Scientific Electronic Archives**, v. 9, n. 5, p. 72–84, 2016.
- COUTO FILHO, M. I., LINS, A. C. S., MENDES, Y. C. M., SILVA, T. A. S., SILVA, F. L. B., CASTRO FILHO, A. J., RAMOS, I. R., MUBÁRAC, G. R. S., e LIMA, D. J. S. (2022). Hemangiossarcoma em cão: Relato de caso. **PUBVET**, 16(7), 1–5. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n07a1154.1-5>.
- FRY M.M. e MCGAVIN M.D.. **Medula óssea, células sanguíneas e sistema linfático**. In: McGavin M.D. e Zachary J.F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, p.1895-1897.

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**, v. 33, n. 2, p. 313-334, 2019.

HELMOND SE, POLZIN DJ, ARMSTRONG PJ, FINKE M, SMITH SA (2010). Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 597-605.

KLAG, A.R., GIGER, U. e SHOFER, F.S., 1993. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 202, n. 5, pp. 783–8.

LOURENÇO, K. G. et al. Anemia Hemolítica Imunomediada em Cães e Gatos - Revisão. **Revista Unimar Ciências**, ano 2020, v. 29, 2020.

MACKIN, A. 2000. Immune-mediated haemolytic anaemia. In: Day M.J., Mackin A. e Littlewood J.D. (Eds). **Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. Gloucester: BSAVA, pp. 67-77.

MCCULLOUGH S. 2003. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 33, n. 6, pp. 1295-315.

MILLER, S. A.; HOHENHAUS, A. E.; HALE A. S. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 2, p. 232-235, 2004.

MOROZ, L. R., e SCHWEIGERT, A. (2007). Hemangiossarcoma em cão. **Revista Campo Digital**, v. 2, n. 1, p. 50–55.

MORAES, Livia Fagundes. **Avaliação das complicações hematológicas e renais e do risco tromboembólico de cães com AHIM**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2011.

MORSE, H.; WEBB, J. L.; LEROY, B. E. Acid-Base Balance, An Overview. **Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program**. Class of 2007. University of Georgia.

NETO, J. F. S., GONÇALVES, V. M., ANDRIELLY, L., DA COSTA, P. T. C. F., DE SOUZA, R. M., e XAVIER, F. B. (2022). Achados histopatológicos de um hemangiossarcoma em um Cocker Spaniel: Histopathological findings of a hemangiossarcoma in a Cocker Spaniel. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 5, n. 4, p. 4175–4179.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina interna de pequenos animais**, 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020, p. 1216 - 1222.

PEREIRA, P. M.. Anemia Hemolítica Imunomediada. In: M. M. Jericó; J. P. de Andrade Neto; M. M. Kogika. (Org.). **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015, v. 02, p. 1832-1841.

PEREIRA, P. M. et al. Contagem de reticulócitos de cães saudáveis ou anêmicos pela citometria de fluxo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 1, p. 66-70, 2008.

PIEK, C.J. et al., 2008. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, pp. 366–73.

QUIGLEY KA, CHELACK BJ, HAINES DM. JACKSON ML (2001). Application of a direct flow cytometric erythrocyte immunofluorescence assay in dogs with immunemediated hemolytic anemia and comparison to the direct antiglobulin test. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 13, p. 297-300.

REIMER, M. E.; TROY, G. C.; WARNICK, L. D. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). **JAAHA**, Denver, CO, v. 35, n. 5, p. 384-390, 1999.

SCHERK MA e CENTER SA (2005). Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases. In: Ettinger SJ e Feldman EC (Eds.) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6. ed. St. Louis, Elsevier Saunders. p.1464-78.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R. **Doenças Comunes Mediadas pelo Sistema Imune**. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 101, p. 1417-1424, 2010.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. **Diagnostic Testing for Autoimmune Disease**. In: Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*. 4. Ed. St Louis: Mosby Elsevier, 2009. p. 1407-1428.

SCOTT-MONCRIEFF J, CATHARINE R (2014). **Immune-Mediated Disorders**. In: Nelson Richard W. e C. Guillermo Couto. *Small Animal Internal Medicine*. 5ª ed. Elsevier Mosby. p.1407-1424

SHAW N. e HARRELL K. 2008. **IMHA: diagnosing and treating a complex disease**.

STOCKHMAN, S. L; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. Guanabara Koogan, 2011.

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

SWANN JW, SKELLY BJ (2011). Evaluation of Immunosuppressive Regimens for Immune-Mediated Haemolytic Anaemia: A Retrospective Study of 42 Dogs. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 52, p. 353–358.

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Rocca. 2015. p. 198 – 206.

TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária: Uma Introdução**. 10.ed. São Paulo: Rocca, 2018. p. 417 – 419.

WAISER, G **Tecnologia Laboratorial em Medicina Veterinária**. In: Thrall, M. A. et al. (Org.) **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Rocca. 2015, p. 22 - 86.