

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

GABRIEL SIMÕES DE ALENCAR
JOÃO EDUARDO CAETANO DO NASCIMENTO

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

RECIFE/2023

GABRIEL SIMÕES DE ALENCAR
JOÃO EDUARDO CAETANO DO NASCIMENTO

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Professor(a) Orientador(a): Prof.º Doutora Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

A368a Alencar, Gabriel Simões de.
Anemia hemolítica imunomediada em cães: revisão de literatura /
Gabriel Simões de Alencar; João Eduardo Caetano do Nascimento. -
Recife: O Autor, 2023.
27 p.

Orientador(a): Dr. Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2023.

Inclui Referências.

1. Eritrócitos. 2. Hemograma. 3. Eritrograma. 4. Diagnóstico. 5.
Tratamento. I. Nascimento, João Eduardo Caetano do. II. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 619

Nenhum de nós aqui hoje fez isso sozinho. Cada um de nós é uma colcha de retalhos daqueles que nos amaram, daqueles que acreditam em nosso futuro, daqueles que nos mostraram empatia e bondade ou nos disseram a verdade mesmo quando não era fácil de ouvir". (Taylor Swift)

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Gabriel Simões de Alencar
João Eduardo Caetano do Nascimento
Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida

Resumo: A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é decorrente da destruição das hemácias devido a ação de imunoglobulinas ou sistema complemento, destacando a produção de autoanticorpos que atacam e destroem os eritrócitos saudáveis. Ela pode ser desencadeada por fatores genéticos, reações autoimunes, infecções, substâncias tóxicas ou medicamentos. Seu diagnóstico dá-se através de avaliações clínicas e exames laboratoriais como hemograma e eritrograma. Essa enfermidade tem sinais clínicos variáveis, como fraqueza, letargia, vômitos e diarreias, ou outros mais específicos relacionados à hemólise, que são hemoglobinúria, mucosas pálidas e icterícia. O tratamento e manejo da AHIM incluem abordagens farmacológicas no intuito de inibir a trombose e terapias de suporte que visam proporcionar estabilização hemodinâmica e melhorar as chances de recuperação dessa síndrome.

Palavras-chave: Eritrócitos. Hemograma. Eritrograma. Diagnóstico. Tratamento.

IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS: LITERATURE REVIEW

Gabriel Simões de Alencar
João Eduardo Caetano do Nascimento
Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida

Abstract: Immune-Mediated Hemolytic Anemia (IMHA) results from the destruction of red cells due to the action of immunoglobulins or the complement system, with a focus on the production of autoantibodies that attack and destroy healthy erythrocytes. It can be triggered by genetic factors, autoimmune reactions, infections, toxic substances, or medications. Diagnosis is established through clinical assessments and laboratory tests such as a complete blood count and erythrogram. This condition presents variable clinical signs, including weakness, lethargy, vomiting, and diarrhea, or more specific signs related to hemolysis, such as hemoglobinuria, pale mucous membranes, and jaundice. The treatment and management of IMHA involve pharmacological approaches to inhibit thrombosis and supportive therapies aiming to provide hemodynamic stabilization and improve the chances of recovery from this syndrome.

Keywords: Erythrocytes. Complete blood count. Erythrogram. Diagnosis. Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	METODOLOGIA	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	HEMATOPOIESE E ERITROPOIESE.....	11
3.2	HEMOGRAMA E ERITROGRAMA.....	15
3.3	ALTERAÇÕES NO ERITROGRAMA.....	15
3.4	ANEMIA.....	20
3.5	ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES.....	22
3.5.1	Diagnóstico.....	25
3.5.2	Tratamento.....	27
3.5.3	Prognóstico.....	30
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

A cada dia que passa, os cães e gatos se mostram mais presentes em nossas vidas, proporcionando companhia, alegria e benefícios emocionais e físicos, os tornando membros valiosos e queridos de muitas famílias ao redor do mundo. Durante o período da pandemia, a União Internacional Protetora dos Animais (UIPA) (2020) registrou um aumento de 400% na procura por adoção de cães e gatos no Brasil. Com base nisso, vê-se a necessidade de conscientização sobre a responsabilidade de cuidar da saúde desses animais, com consultas frequentes ao veterinário, no intuito de assegurar-lhes a qualidade de vida que merecem.

Diante dessas consultas rotineiras, a realização de exames laboratoriais são de suma importância, uma vez que os indícios iniciais das doenças podem passar despercebidos com certa dificuldade. Uma pronta identificação torna mais simples o processo de tratamento e melhora as perspectivas de recuperação (De Oliveira, 2021).

O Hemograma, exame laboratorial avaliativo das células sanguíneas, é responsável pela reunião de informações sobre os: glóbulos vermelhos, os glóbulos brancos e as plaquetas, junto com os dados clínicos podem dar indício de um diagnóstico e podendo também, auxiliar na determinação do prognóstico e avaliação dos protocolos terapêuticos (Ferraz *et al.*, 2021; Carmo *et al.*, 2020).

O Eritrograma é a parte do hemograma que fornece informações detalhadas sobre os componentes relacionados aos glóbulos vermelhos no sangue. Ele é responsável pelo diagnóstico e avaliação de anemias no animal, através da validação de valores do hematócrito (VG), hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), red cell distribution width (RDW) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (Ferraz *et al.*, 2021).

Dentro das alterações hematológicas presentes neste exame, podemos citar a anemia que, segundo Silva (2017), se manifesta através da diminuição de eritrócitos, e redução da quantidade de hemoglobina.

A anemia se classifica, de acordo com o tempo de instalação, aguda ou crônica, o que pode ser consequência da redução na produção dos glóbulos vermelhos (conhecida como hipoproliferativa) ou o aumento na destruição das células sanguíneas (hemorragia ou hemólise). Também, ela pode ser classificada de

acordo com o tamanho e a cor das hemácias, sendo assim, hemácias de tamanho normal normocítica, tamanho diminuto microcítica e tamanho aumentado macrocítica (Santis, 2019).

Em relação às colorações, podem ser classificadas como coloração dentro da normalidade normocrômica, coloração abaixo da normalidade hipocrômica, não existindo a hipercromia, pois as hemácias já carregam o máximo de hemoglobina que elas podem. Essa classificação é realizada através dos índices hematimétricos como Volume Corpuscular Médio (VCM) e Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) (Ferraz *et al.*, 2021).

Suas manifestações clínicas são fraqueza, falta de ar, intolerância ao exercício físico, mucosas pálidas ou ictericas podendo apresentar também esplenomegalia que pode ser decorrente da produção extramedular de hemácia ou em decorrência de uma doença hemolítica em que o baço está trabalhando mais para remoção de células senescentes (Santis, 2019).

A anemia pode ser desencadeada por várias patologias e várias causas, podendo ser por consumo, por destruição e perda. Entre os principais tipos de anemias vamos citar a Anemia Hemolítica Imunomediada (Swann *et al.*, 2019)

Sendo assim para melhor detalhamento da Anemia Hemolítica Imunomediada, objetivou-se realizar uma revisão de literatura descrevendo as principais alterações em exames laboratoriais que podem ocorrer no hemograma de cães e os fatores que acarretam tal enfermidade de acordo com cada espécie, citando os métodos diagnósticos e controle terapêutico, proporcionando assim uma melhor qualidade de vida e um diagnóstico precoce evitando as chances de recidivas e reaparecimento dos sintomas.

2. METODOLOGIA

Esta seção apresenta a abordagem metodológica adotada para conduzir a revisão de literatura sobre Anemia Hemolítica Imunomediada em cães. A estrutura metodológica buscou garantir a compreensão abrangente e a análise crítica da literatura existente, a fim de consolidar informações relevantes sobre os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos desta condição em cães.

A busca por literatura foi realizada em bases de dados especializadas, como

PubMed, Scopus, Google Scholar e bibliotecas virtuais de universidades. Os termos de busca incluíram, mas não se limitaram a, "anemia hemolítica imunomediada", "AHIM em cães", "hemólise canina" e suas variações. A seleção de artigos foi restrita a publicações em inglês, português e espanhol, considerando estudos publicados com o recorte temporal de 7 anos (2017-2023).

Foram incluídos na revisão estudos originais, revisões sistemáticas, relatos de casos e artigos de revisão que abordaram aspectos clínicos, fisiopatologia, métodos diagnósticos, tratamentos e prognóstico relacionados à AHIM em cães. Artigos que não abordaram diretamente o tema ou que não apresentaram métodos claros foram excluídos.

A análise dos dados foi realizada de forma crítica, buscando identificar padrões, tendências e lacunas na literatura. A síntese dos resultados foi estruturada considerando diferentes aspectos da AHIM, como manifestações clínicas, diagnóstico diferencial, métodos diagnósticos laboratoriais, opções terapêuticas e prognóstico.

Este estudo é baseado em uma revisão de literatura e, portanto, não envolveu a coleta direta de dados de animais. No entanto, é fundamental ressaltar a importância da ética na pesquisa veterinária e a necessidade de abordagens terapêuticas que priorizem o bem-estar dos animais.

É importante reconhecer as limitações inerentes à revisão de literatura, como a possibilidade de viés na seleção de artigos e a constante evolução do conhecimento científico. Além disso, a abrangência do tema pode resultar na exclusão de estudos específicos, e as conclusões devem ser interpretadas considerando a heterogeneidade dos dados disponíveis.

Ao seguir essa estrutura metodológica, espera-se que esta revisão de literatura forneça uma visão abrangente e atualizada sobre a Anemia Hemolítica Imunomediada em cães, contribuindo para a compreensão dessa síndrome complexa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HEMATOPOIESE E ERITROPOIESE

As células sanguíneas têm um período de vida curto e a quantidade dessas células na circulação mantém-se estável pela ação conjunta de órgãos e tecidos chamados de sistema hematopoiético-lítico. (Silva, 2017). Na tabela 1 é possível identificar os órgãos e tecidos que fazem parte da hematopoiese descrevendo suas funções.

Tabela 1: Órgãos e tecidos do sistema hematopoiético e suas principais funções.

Órgão ou tecido	Funções
Medula Óssea	Hematopoiese, estoque de ferro para síntese de hemoglobina nos precursores eritróides.
Timo	Diferenciação dos linfócitos T.
Baço	Síntese de anticorpos, destruição de hemácias, estoque de ferro.
Sistema monocítico fagocitário	Destruição de células sanguíneas alteradas ou senescentes, degradação de hemoglobina, estoque de ferro.
Fígado	Estoque de vitamina B12 e ferro, produção de proteínas e fatores de coagulação.
Estômago e intestinos	Facilita a absorção de Ferro e Facilita a absorção da vitamina B12.
Rins	Produz eritropoetina e trombopoetina, degrada

	hemoglobina. Excreção de bilirrubina e outros metabólicos celulares.
--	--

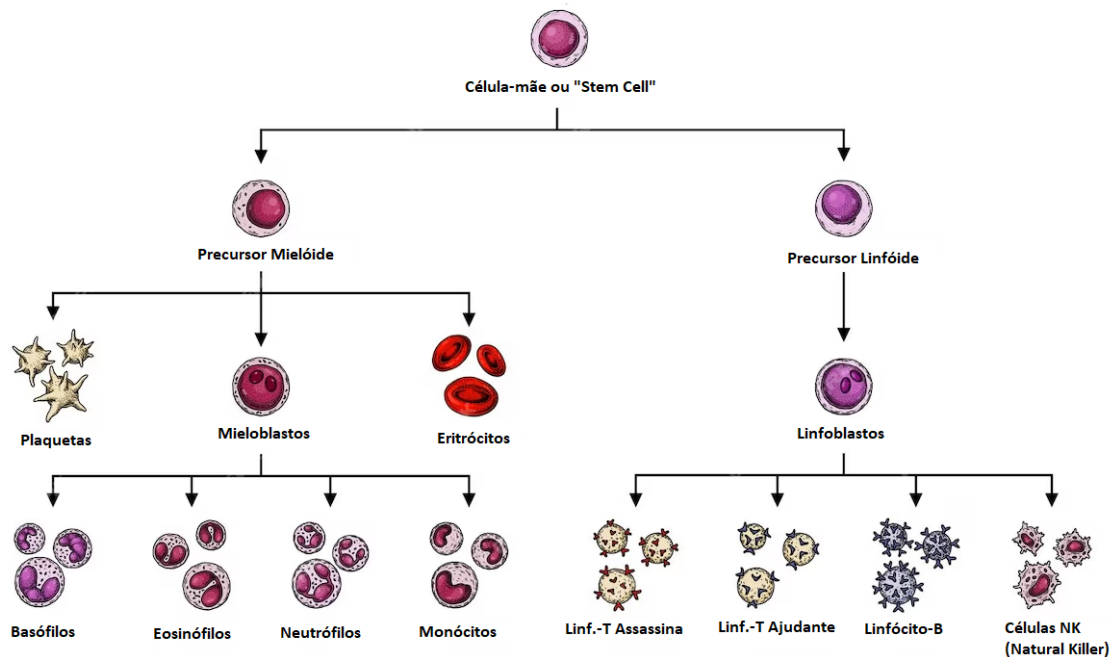
Fonte: Adaptado de Noro Malena, 2022.

Através do sistema hematopoiético-lítico, são produzidas as células sanguíneas pelo processo de hematopoiese. A hematopoiese pode ser classificada como pré-natal, que ocorre durante a vida intrauterina e pós-natal, que ocorre após o nascimento. (Silva, 2017).

Na vida uterina, o primeiro local de onde ocorre a hematopoiese é no saco vitelínico e posteriormente essa função é assumida pelo fígado, e medula óssea. No recém-nascido, a produção das células sanguíneas passa a ocorrer na medula óssea de todos os ossos. À medida que o animal vai crescendo e chegando à fase adulta, a produção passa a ocorrer apenas na medula óssea dos ossos chatos, ossos longos e esterno. (Silva, 2017).

A hematopoiese ocorre a partir de uma célula mãe "Stem Cell", como é exibido na Figura 01, que pode dar origem a qualquer um dos tipos celulares do sangue, sendo por isso denominada de célula com capacidade pluripotencial. Essa "Stem Cell", por estímulos específicos, se diferencia em precursores linfóides e mielóides que apresentam capacidade multipotencial. Os precursores linfóides originam os linfócitos T e B, enquanto os outros tipos celulares do sangue (hemácias, granulócitos, monócitos e plaquetas) são originados a partir dos precursores mielóides. As células multipotenciais originam as células unipotenciais, que formam as unidades formadoras de colônias (UFC) que vão dar origem aos diferentes tipos celulares (Fraporti, 2020)

Figura 01 - Célula mãe "Stem Cell" dando origem a outras células do sangue.



Fonte: Adaptada do Vecteezy.

Disponível em: <<https://pt.vecteezy.com/arte-vetorial/21695146-hematopoiese-diagrama-humano-sangue-celulas-tipos-com-nomes-cientifico-microbiologia-vetor-ilustracao-dentro-esboco-estilo-sangue-celular-componentes-formacao>>. Acesso em: 11 nov. 2023

A eritropoiese é um processo fundamental dentro da hematopoiese, responsável pela formação dos glóbulos vermelhos, desde o período fetal. Nos animais adultos, a medula óssea desempenha um papel central na produção de células sanguíneas. Para garantir uma eritropoiese adequada, é crucial um ambiente medular saudável, a presença de precursores (células progenitoras) e a ativação de fatores estimulantes, tanto nutricionais quanto hormonais (Braunstein, 2022).

Diversos estímulos contribuem para a eritropoiese, incluindo interleucinas (IL), eritropoetina (EPO), hormônios da tireóide, fatores de crescimento, andrógenos e condições de hipóxia tecidual. Esses elementos desempenham papéis específicos no desencadeamento e na regulação do processo de produção e maturação dos glóbulos vermelhos (Braunstein, 2022).

A eritropoetina (EPO), hormônio glicoproteico predominantemente produzido nos rins (90%) e em menor quantidade no fígado (10%), tem papel crucial na eritropoiese envolve estimular a proliferação e diferenciação das células precursoras, além de promover a síntese de hemoglobina. Em cães, os rins são a única fonte de

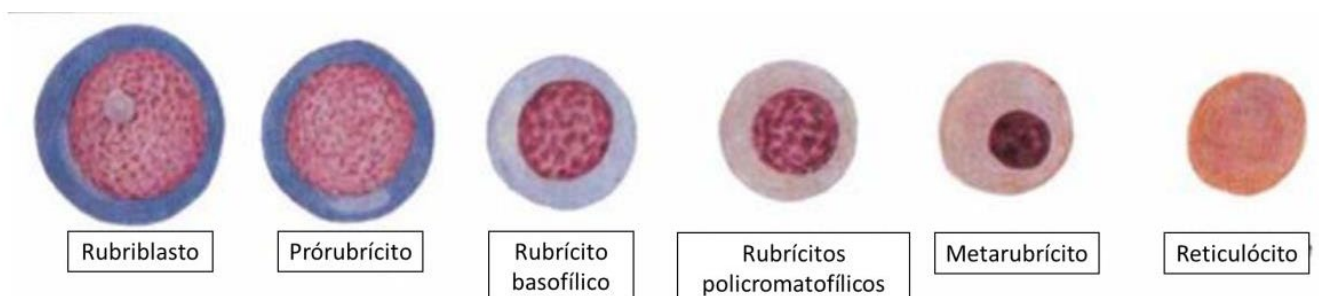
EPO, enquanto em outras espécies, o fígado também a produz como um precursor inativo (Silva, 2017)

Também, fatores nutricionais, incluindo minerais, proteínas e vitaminas do complexo B, desempenham um papel essencial na produção normal de hemácias. O ferro é vital para a síntese de hemoglobina, enquanto as vitaminas do complexo B e folatos são necessárias para garantir a adequada ocorrência das mitoses na medula óssea (Silva, 2017)

Na medula óssea, o processo de maturação das células da série vermelha começa com o rubriblasto, uma célula grande com citoplasma basofílico e núcleo arredondado evidente. Após mitoses sucessivas, surgem rubrícitos basofílicos, que passam por mais mitoses para formar rubrícitos policromáticos, fase crucial para a síntese de hemoglobina. Esses últimos podem ou não se dividir, resultando no metarrubricito, fase de multiplicação e maturação (Alexandre; Bonani, 2023)

Os metarrubricitos, ao amadurecerem, transformam-se em reticulócitos, similares a eritrócitos maduros, mas ainda apresentam agregados de organelas. A ação da enzima pirimidina 5'-nucleotidase (P5N) converte reticulócitos em eritrócitos maduros, processo afetado na intoxicação por chumbo, resultando na presença de pontilhado basófilo nas hemácias (Alexandre; Bonani, 2023). Dentre isso, a Figura 02 destaca a ordem de maturação do eritrócito.

Figura 02 - Ordem da Maturação Eritrocitária



Fonte: Adaptado do Pinterest

Disponível em: <<https://br.pinterest.com/pin/84372193001669723/>>

Acesso em 09 nov. 2023.

3.2 HEMOGRAMA E ERITROGRAMA

O Hemograma é o principal exame laboratorial para avaliar as células sanguíneas, o qual desempenha o papel de coletar informações clínicas essenciais para auxiliar um diagnóstico. Dentro dele, há o eritrograma, ferramenta fundamental que se concentra na análise dos eritrócitos, células responsáveis pelo transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e na remoção de dióxido de carbono dos tecidos de volta aos pulmões (Carmo *et al.*, 2020).

O eritrograma possui parâmetros avaliativos que fornecem informações detalhadas sobre os glóbulos vermelhos (Carmo *et al.*, 2020), que são:

- Volume Globular (VG): indica a proporção de volume ocupado pelos glóbulos vermelhos em relação ao volume total do sangue;
- Concentração de hemoglobina (Hb);
- Concentração de eritrócitos (ER);
- Volume corpuscular médio (VCM): Indica o tamanho médio das hemácias
- Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM): Exibe a concentração da hemoglobina por eritrócito;
- Red Cell Distribution Width (RDW): Relata o percentual de variação de tamanho entre os glóbulos vermelhos numa amostra de sangue (Ferraz *et al.*, 2021).

A tabela abaixo indica os valores de referência de um eritrograma na veterinária, em específico na espécie canina, como forma de interpretação dos resultados desse exame laboratorial:

VALORES DE REFERÊNCIA ERITROGRAMA						
ANIMAL	ERITRÓCITOS	HB	HT	VCM	CHCM	RDW
CÃO	5,5-8,5	12-18	37-55	60-77	32-36	12-15

Fonte: Adaptado do Laboratório VETEX-Blumenau, 2021

3.3 ALTERAÇÕES NO ERITROGRAMA

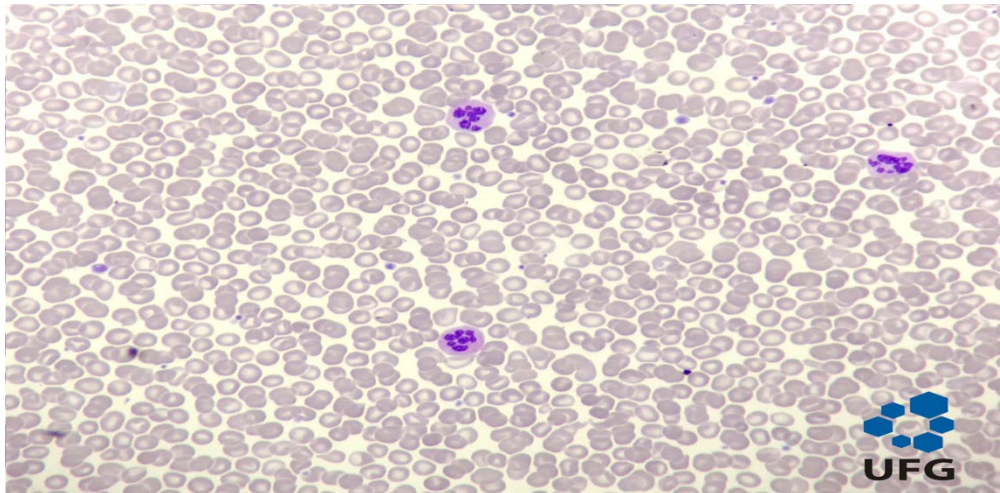
Em caso de qualquer alteração como quantidade celular, tamanho e coloração das células, assim como de formas, nas formas dos eritrócitos podem indicar diferentes patologias e distúrbios entre eles podemos citar:

- Policitemia;
- Alteração no tamanho dos glóbulos vermelhos;
- Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos;
- Alteração na quantidade de hemoglobina nos glóbulos vermelhos;
- Esferocitose ou eliptocitose;
- Talassemias;
- Anemias.

A Policitemia ou eritrocitose, é caracterizada pelo aumento anormal de glóbulos vermelhos no sangue, resultando em diversos problemas de saúde, devido ao aumento da viscosidade sanguínea. “No hemograma a eritrocitose é caracterizada por elevação da contagem global de hemácias (CGH), do hematócrito (Ht) e da concentração de hemoglobina (Hb)”. (Silva, 2017).

Sendo assim, o aumento de hemácias no sangue apresentado no eritrograma pode levar a complicações de saúde devido à espessura do sangue, o que causa maior risco de coágulos sanguíneos e problemas de circulação (Silva, 2017; Bello, 2018).

Figura 03 - Eritrocitose presente em esfregaço sanguíneo



Fonte: Atlas de Hematologia - UFG

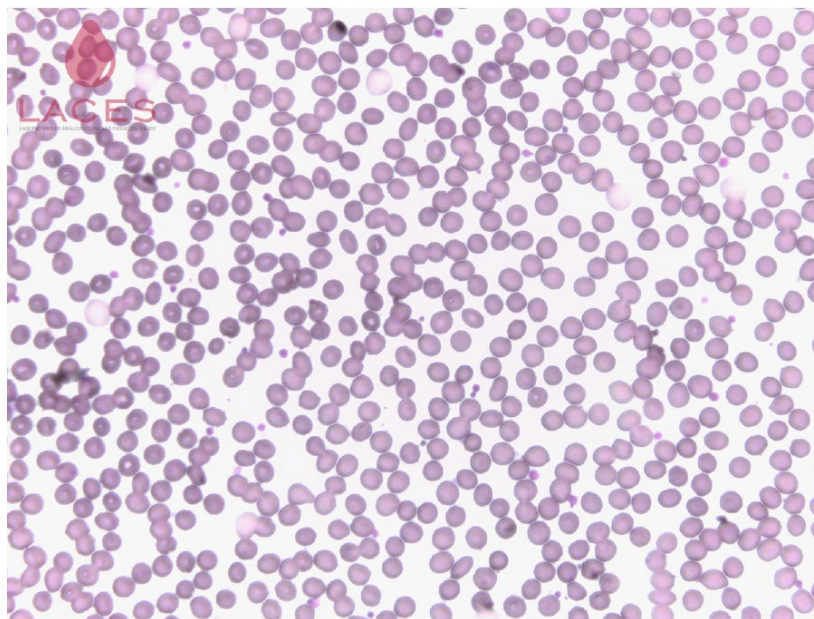
Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/23538-policitemia-vera>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

Também é possível encontrar alterações no tamanho das hemácias e é através da mensuração destas que se consegue identificar e compreender a origem

das anemias. Com isso, Silva (2017) enfatiza que as hemácias se classificam em normocíticas (Figura 04), microcíticas (Figura 05) e macrocíticas (Figura 06), com o auxílio do Volume Globular Médio.

Além disso, Silva (2017) também diz que a microcitose ocorre quando predominam hemácias menores, o que resulta em uma diminuição do VGM. Como exemplo temos anemias hemorrágicas crônicas e deficiência de ferro. Por outro lado, a macrocitose se manifesta quando há uma predominância de hemácias maiores e, conseqüentemente, um aumento do VGM. Números elevados de células imaturas e deficiência de vitamina B12 e folatos servem como exemplos para a macrocitose.

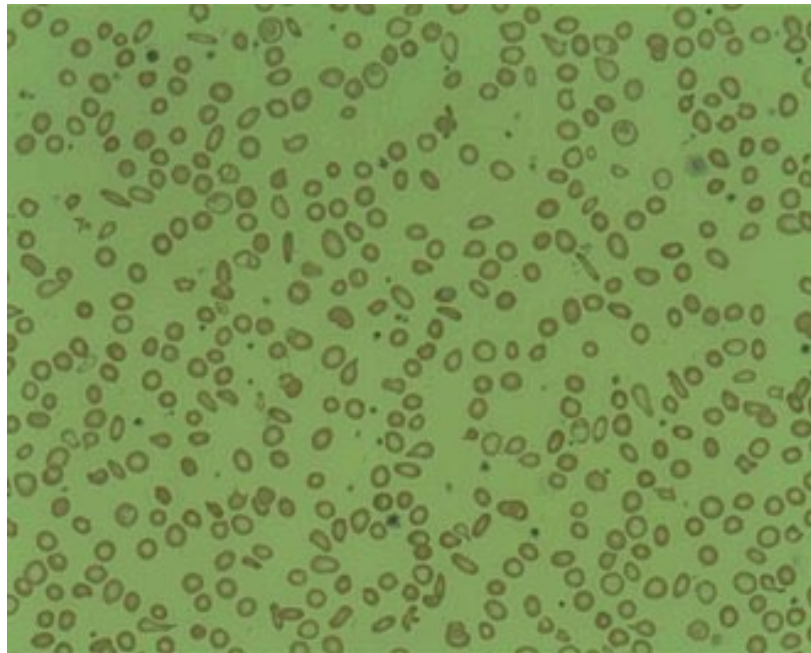
Figura 04 - Hemácias normocíticas



Fonte: LACES - Laboratório de Análises Clínicas e Ensino em Saúde

Disponível em: <<https://laces.icb.ufg.br/p/20025-eritrocitos-hemacias>> Acesso em: 11 nov. 2023

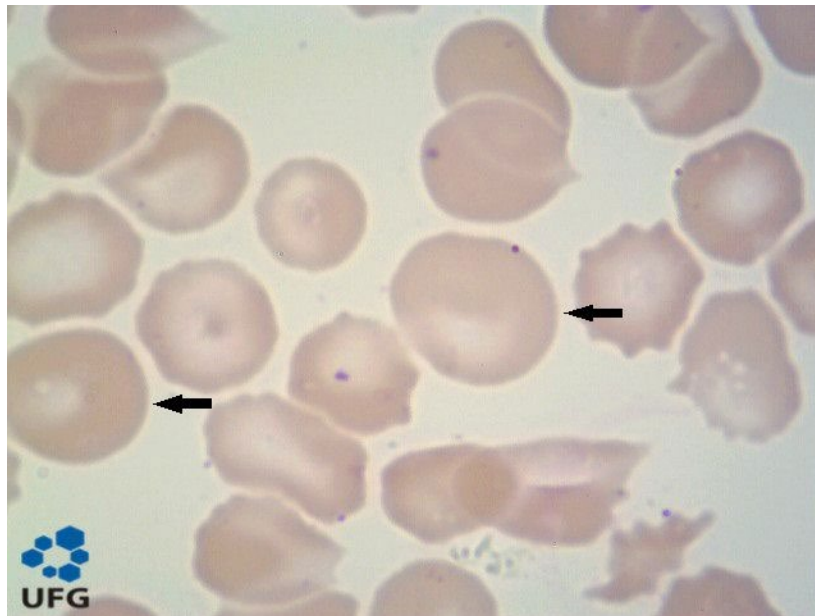
Figura 05 - Hemácias microcíticas



Fonte: Atlas de Hematologia - UFG

Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7046-hemacias-macrocyticas>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

Figura 06 - Hemácias macrocíticas



Fonte: Atlas de Hematologia - UFG

Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7046-hemacias-macrocyticas>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

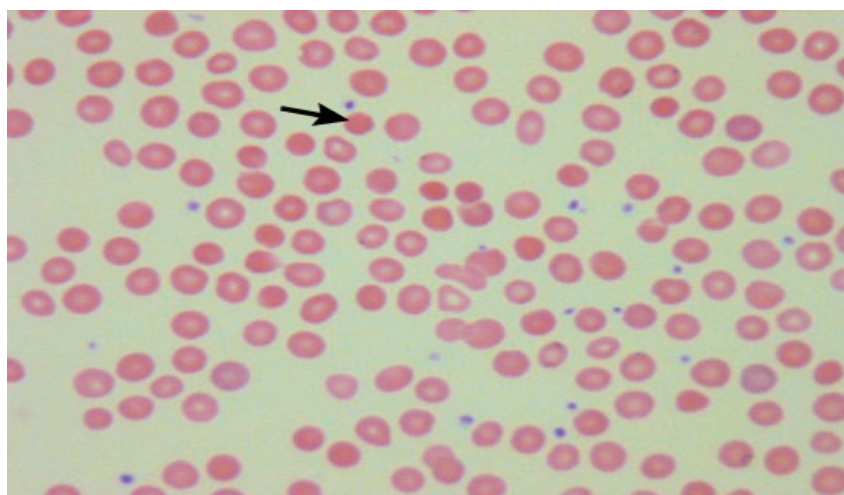
A Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW) é o parâmetro responsável por medir a variação no tamanho dos eritrócitos presentes, sendo expresso em porcentagem, afirmando a uniformidade ou heterogeneidade dos mesmos em termos de tamanho (Ferraz *et al.*, 2021)

Com base nessa informação, é de extrema importância compreender as diferentes classificações das hemácias com base no seu tamanho e como essas classificações podem ser utilizadas para diagnosticar e compreender as principais causas de anemia, com ênfase nas anemias microcíticas e macrocíticas. Ademais, é essencial o conhecimento dos parâmetros que fornecem informações sobre o tamanho dos eritrócitos, a fim de compreender que as alterações desses padrões indicam diversas condições médicas, como anemias e outras doenças do sangue (Ferraz *et al.*, 2021)

A coloração das hemácias estão diretamente relacionadas com a quantidade de hemoglobina na célula. Devido a esse fato, baixos níveis de hemoglobina nas hemácias resulta em anemia e, altos níveis, podem resultar em policitemia (Bello, 2018).

A Esferocitose é uma condição médica hereditária onde os glóbulos vermelhos possuem forma anormal, que assumem uma forma esférica em vez de sua forma padrão, tornando-as mais frágeis e menos capazes de se deformar para se locomover pelos capilares e vasos estreitos. Ela é uma condição genética que afeta as membranas dos glóbulos vermelhos, resultando em uma forma leve de anemia hemolítica. Os sintomas, geralmente menos pronunciados na eliptocitose hereditária, abrangem diferentes graus de anemia, icterícia e aumento do baço (esplenomegalia) (Braunstein, 2022).

Figura 07 - Esferocitose hereditária presente em esfregaço sanguíneo



Fonte: LabNetwork

Disponível em: <<https://www.labnetwork.com.br/noticias/mscv-um-novo-parametro-auxiliar-no-diagnostico-da-esferocitose-hereditaria/>> Acesso em: 09 nov. 2023.

Juntamente com a Esferocitose, também temos como condição médica hereditária a Talassemia, na qual afeta a produção de hemoglobina, resultando na diminuição da capacidade de transporte de oxigênio. Ela se divide em dois principais tipos, que são alfa e beta, variando sua gravidade de leve para grave, requerendo tratamento com transfusões de sangue e até quelação de ferro com o intuito de lidar com a sobrecarga de ferro no sangue (Frasão, 2022).

3.4 ANEMIA

Um animal é diagnosticado com anemia quando os valores de hematócrito, hemoglobina e/ou contagem de eritrócitos estão abaixo dos valores de referência. Há diversas abordagens para classificar as anemias, cada uma delas apresentando sua importância. A eficácia da medula óssea na produção de hemácias pode ser analisada por meio da contagem de reticulócitos ou pela avaliação citológica dessa, em conjunto com o eritrograma (Silva, 2017).

A anemia pode ser classificada quanto à morfologia, tamanho e coloração por meio de mensuração do teor de hemoglobina sérico, bem como, na resposta da medula óssea, pois responsividade da medula óssea ao distúrbio presente permite inferir acerca de diagnóstico: diferenciais. Vale ressaltar que a fisiopatogenia de

anemias apenas fornece uma base conceitual para o diagnóstico de distúrbios causadores de anemia (Thrall *et al.*, 2018).

Os valores de VCM (volume corpuscular médio) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) são empregados na categorização morfológica das anemias. Com base nesses parâmetros, as três principais classificações são: anemia normocítica normocrômica, anemia macrocítica hipocrômica e anemia microcítica hipocrômica. Conforme a presença de hemácias imaturas na corrente sanguínea, é possível categorizar a anemia como regenerativa ou não regenerativa (Thrall *et al.*, 2018; Ferraz *et al.*, 2021).

Anemias persistentes de natureza normocítica normocrômica ocorrem em situações não regenerativas, caracterizadas pela liberação escassa de reticulócitos pela medula óssea ou pela completa ausência dessa linhagem mielóide na corrente sanguínea. A maioria dos glóbulos vermelhos presentes no sangue são aqueles normocíticos normocrômicos remanescentes de uma produção anterior (Dos Santos, 2023)

Casos de anemia macrocítica hipocrômica frequentemente apontam para uma condição de anemia regenerativa, caracterizada pelo aumento no número de reticulócitos, originando-se geralmente de perda sanguínea ou hemólise. De acordo com o grau de regeneração, anemias causadas por destruição celular ou perda sanguínea tendem a ter medula óssea responsiva à doença (Dos Santos, 2023).

Inicialmente, a liberação de eritrócitos imaturos é um indicativo de uma resposta normal da medula óssea devido ao aumento na produção de eritropoetina, principalmente proveniente do tecido renal. Geralmente, observa-se um aumento de eritrócitos imaturos no período de dois a quatro dias durante episódios anêmicos. Morfologicamente, essas anemias são caracterizadas como macrocíticas hipocrômicas devido ao maior tamanho celular dos eritrócitos e menor concentração de hemoglobina encontrada nessas células, caracterizando a anemia regenerativa. (Thrall *et al.*, 2018).

A ausência de eritrócitos imaturos circulantes indica anemia arregenerativa e deve ser considerado como evidência de disfunção medular. Dentro das anemias regenerativas, é possível classificá-las em primárias ou secundárias (Thrall *et al.*, 2018).

A anemia regenerativa primária geralmente está relacionada à medula óssea, seja devido a distúrbios neoplásicos, hipoplásicos ou displásicos. A patogênese

desse tipo de anemia ocorre quando células neoplásicas ou inflamatórias deslocam os precursores eritróides normais, resultando em displasias quando há bloqueio da maturação, hipoplasia devido a fração ou ainda aplasia em caso de ausência ou diminuição severa (Forte, 2021).

Por outro lado, na anemia regenerativa secundária, a origem está em órgãos ou sistemas fora da medula óssea. No entanto, ocorrem alterações que provocam uma redução na eritropoiese, como em casos de agentes infecciosos, deficiências nutricionais, inflamação crônica, endocrinopatias e doenças causadas por fármacos ou toxinas (Forte, 2021).

Com relação aos sinais clínicos não específicos identificáveis durante o exame físico do paciente, é possível mencionar palidez, diminuição de peso, pequenas manchas avermelhadas na pele (petéquias), manchas roxas (equimoses), aumento dos gânglios linfáticos, aumento do fígado (hepatomegalia), aumento do baço (esplenomegalia), batimentos cardíacos acelerados (taquicardia) e presença de sopro cardíaco (Santis, 2019).

No que diz respeito aos sinais clínicos específicos relacionados à anemia hemolítica, é possível mencionar o aumento do baço (esplenomegalia), a coloração amarelada da pele e mucosas (icterícia) e a presença de urina mais escura, decorrente da hemoglobinúria ou bilirrubinúria (Santis, 2019; Thrall *et al.*, 2018).

3.5 ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES.

A anemia pode ser desencadeada por diversos fatores e um deles é conhecido como Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM). Ela ocorre devido a destruição dos eritrócitos por imunoglobulinas ou pelo sistema complemento, resultando em hemólise intravascular ou pela ação do sistema monocítico-fagocitário, que pode levar à hemólise extravascular (Da Silva; Bassuíno; Wolkmer, 2018)

Essa enfermidade pode ser identificada pela destruição direta ou pela fagocitose de glóbulos vermelhos opsonizados por imunoglobulinas (Ig) das classes IgG ou IgM, ou ainda como resultado da ativação do sistema complemento. Em geral, a AHIM apresenta uma notável regeneração com elevado índice de policromasia e reticulocitose, mas em alguns casos, a anemia pode ser não regenerativa devido à formação de anticorpos contra os precursores dos glóbulos

vermelhos (Thrall *et al.*, 2018).

A Anemia Hemolítica Imunomediada ainda é bastante subdiagnosticada no dia a dia veterinário e representa uma significativa fonte de morbidade e mortalidade para os cães. A AHIM pode ser desencadeada por diversos fatores, tais como doenças infecciosas, neoplasias, condições inflamatórias, exposição a drogas ou toxinas, e até mesmo vacinas. Caso todos esses elementos sejam descartados, a anemia hemolítica é então considerada autoimune e idiopática (Swann *et al.*, 2019).

A AHIM é a principal razão para hemólise em cães e se caracteriza pela destruição prematura das células vermelhas do sangue, a qual deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em caso de anemia normocítica ou macrocítica. Embora possam existir instâncias secundárias relacionadas à administração de medicamentos, vacinação, doenças autoimunes e transfusões, a AHIM geralmente possui uma origem primária ou idiopática, carecendo de uma causa claramente definida. (Phillips; Henderson, 2018).

A hemólise pode estar associada a hiperbilirrubinemia, hemoglobinemia e hemoglobinúria. Outro aspecto visualizado é a aglutinação, presente tanto nas paredes do tubo de coleta quanto na lâmina do esfregaço, associada à presença de autoanticorpos no sangue. Alguns testes, como o teste de aglutinação em solução salina (que identifica a aglutinação mesmo após a diluição em salina) e o teste de Coomb's (que detecta anticorpos ligados aos eritrócitos), podem ser empregados como ferramentas auxiliares no diagnóstico (Swann *et al.*, 2019).

A expressão hemólise intravascular refere-se à ruptura dos glóbulos vermelhos dentro dos vasos sanguíneos, enquanto a hemólise extravascular indica a remoção intensificada dos glóbulos vermelhos pelo sistema fagocítico mononuclear. A hemólise extravascular é o principal mecanismo patogênico associado ao desenvolvimento de anemia hemolítica em cães e gatos, sendo diversas as anormalidades que podem provocar a retirada prematura dos glóbulos vermelhos da circulação (Silva, 2017)

Fisiologicamente, ocorre a ruptura de uma pequena proporção de glóbulos vermelhos na circulação (até 3%) em todas as espécies. Um mecanismo eficiente de remoção da hemoglobina livre da circulação impede sua dissociação nos tecidos. Entretanto, quando há uma destruição acelerada dos glóbulos vermelhos dentro dos vasos, a quantidade significativa de hemoglobina livre no plasma ultrapassa a capacidade do sistema de remoção, resultando em hemoglobinemia e,

consequentemente, na deposição de hemoglobina nos tecidos, especialmente nos rins (Silva, 2017).

A classificação da AHIM pode ser primária (idiopática), em que os anticorpos são direcionados aos glóbulos vermelhos normais, ou secundária, quando há uma alteração antigênica nas hemácias, muitas vezes associada a outras doenças, eventos ou vários medicamentos (Thrall *et al.*, 2018).

Em caso de AHIM primária (idiopata), é um exemplo de desordem autoimune clássica que não possui uma causa subjacente identificada, sendo uma forma predominante de anemia hemolítica. Nesse cenário, autoanticorpos são gerados contra os antígenos de membrana dos eritrócitos do próprio organismo, sendo a glicoforina, uma glicoproteína que atravessa a membrana plasmática, um dos antígenos de membrana mais frequentemente alvejados pelos anticorpos (Gorenstein *et al.*, 2019).

Em condições normais, células T supressoras impedem a reação dos autoanticorpos com os tecidos do hospedeiro. No entanto, acredita-se que animais afetados pela AHIM primária apresentam uma deficiência na regulação das células T supressoras ou uma superestimulação do sistema imunológico, permitindo que autoanticorpos se vinculem a células normais e resultem na destruição dos eritrócitos (Gorenstein *et al.*, 2019).

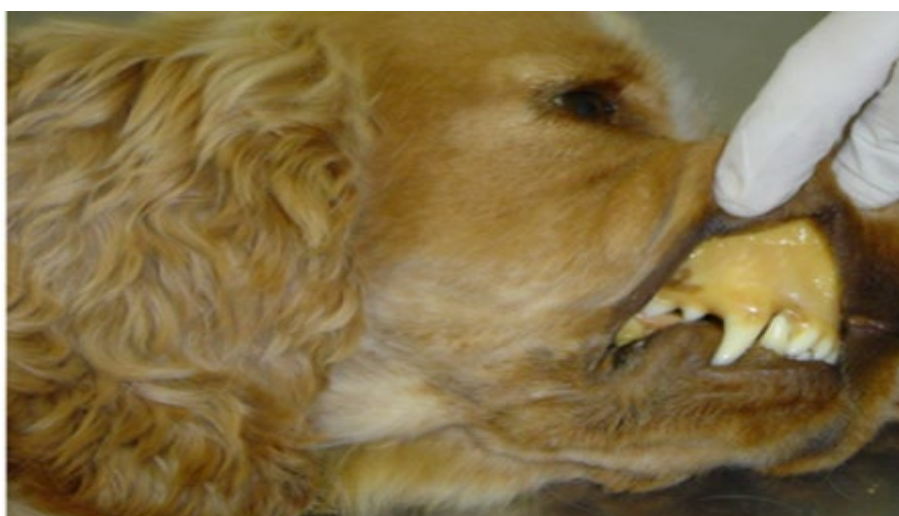
Já em caso de Anemia Hemolítica Imunomediada secundária, esta pode ser desencadeada por vários agentes, destacando-se causas infecciosas (como erliquiose, babesiose, leptospirose, dilofilariose e histoplasmose), neoplasias (linfoma, hemangiossarcoma, leucemia linfoide, carcinoma pulmonar e gástrico, sarcoma), medicamentosas (como sulfas, penicilinas, cefalosporinas, levamizol, dipirona e clorpromazina), defeitos intrínsecos (deficiência de fósforo, deficiência de piruvato e fragilidade osmótica hereditária) e fatores diversos (como a ingestão de alho e cebola, picada de abelha e vacinação) ou até mesmo por infecções parasitárias (*Ancylostoma caninum*) (Martinato, 2020).

A anemia hemolítica imunomediada secundária pode também estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, cuja patogênese ainda é desconhecida, mas envolve teorias como a hiperatividade do sistema imune dos linfócitos B e anormalidades nos linfócitos T reguladores, diminuição da atividade dos linfócitos T supressores e alterações no sistema complemento. Essas alterações resultam em uma presença excessiva de anticorpos dirigidos a autoantígenos (Miranda *et al.*,

2020).

Os sinais clínicos são variáveis e muitas vezes incluem letargia, esplenomegalia, febre e icterícia (Figura 08), além de outros sinais gerais associados à anemia, como palidez de mucosas, dispnéia, taquicardia e sopro cardíaco sistólico, no caso de anemia grave Petéquias, equimoses e melena podem estar presentes caso o animal apresente uma grave trombocitopenia associada à AHIM (Thrall *et al.*, 2018).

Figura 08: Cão com mucosa icterica



Fonte: Pereira, 2019.

3.5.1 Diagnóstico

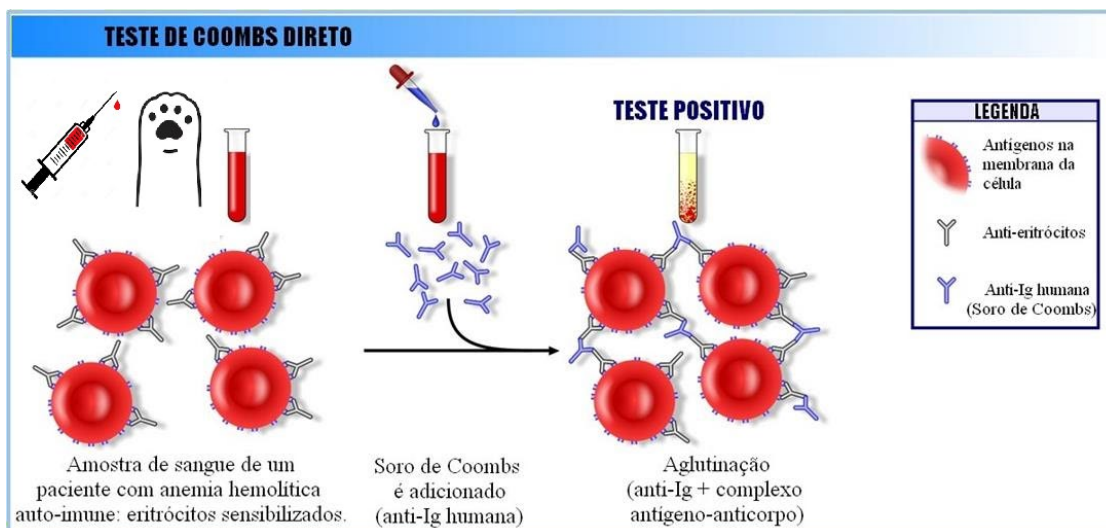
Mesmo com novas descobertas e novos protocolos, ainda existem muitos desafios em diagnosticar Anemia Hemolítica Imunomediada, devido à falta de teste padrão ouro. A análise mais utilizada são o teste de Coombs, sendo também feita a identificação de auto-aglutinação e esferócitos. O teste de Coombs é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

Para o início do diagnóstico é importante saber interpretar bem os achados clínicos, os achados laboratoriais e outros exames complementares para concluir se a anemia é de causa primária ou secundária. Na clínica o profissional leva em

consideração a possibilidade de ser a AHIM através da anamnes e, do histórico e dos sinais clínicos. Durante a anamnese é essencial buscar informações como viagens para uma região endêmica, vacinação, uso de antibiótico, anti-inflamatório não esteroide ou mesmo ingestão de cebola (Gorenstein *et al.*, 2019).

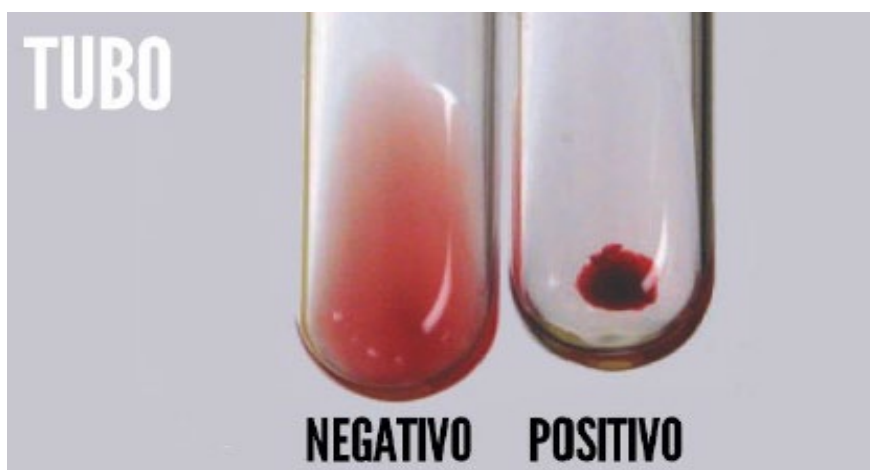
O teste de Coombs direto é usado para detectar possíveis anticorpos contra os eritrócitos. Após a coleta de sangue do paciente, é aplicado o soro de Coombs que compõe anti-globulina (Figura 09). O teste é positivo quando houver aglutinação (Figura 10), significando que há presença de anticorpos contra os eritrócitos. Caso não haja nenhuma alteração a aplicação do soro de Coombs, o teste é negativo (Garden *et al.*, 2019).

Figura 09: Teste de Coombs direto em animais.



Fonte: Adaptado de Câmara, 2018

Figura 10: Presença de aglutinação no teste de Coombs.



Fonte: Câmara, 2018

Em exames laboratoriais, a análise pode revelar a presença de anemia, sinais de alterações imunomediadas e indícios de hemólise. Em casos de Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM), é comum observar uma anemia que varia de moderada a severa, acompanhada por neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, hipoalbuminemia e elevação nas taxas de amino transferase (ALT) e amono transferase (AST). Alguns autores destacam que a identificação de esferócitos e trombocitopenia no esfregaço sanguíneo é determinante para a conclusão do diagnóstico (Ramos; Leite, 2017).

Pode-se utilizar também, o teste de aglutinação em solução salina 0,9%, onde a amostra de sangue anticoagulado é observada no microscópio para avaliar presença de aglutinação. O teste consiste em diluir 4 gotas de solução salina com 1 gota de sangue do paciente (Swann *et al*, 2019).

Como exames complementares, a ultrassonografia abdominal e a radiografia são ferramentas úteis na detecção de condições como esplenomegalia, hepatomegalia, neoplasias e outras alterações relevantes para o quadro clínico do paciente. No entanto, é importante ressaltar que, apesar de fornecerem informações valiosas, esses exames de imagem não são diagnosticamente definitivos. Estudos indicam que em 76% dos casos analisados, esses exames não foram conclusivos para o diagnóstico, destacando que a ultrassonografia e a radiografia não devem ser consideradas como métodos padrão para o diagnóstico do distúrbio. (Andres *et al.*, 2019).

3.5.2 Tratamento

O tratamento da anemia hemolítica imunomediada consiste no uso de drogas imunossupressoras, as quais são associadas entre si. Ao se tratar de uma anemia provocada pela produção de antígenos contra as hemácias dos pequenos animais, as drogas imunossupressoras serão responsáveis por impedir essa ação (De Alencar; Dos Santos, 2021).

O tratamento baseia-se na supressão imune inespecífica por glicocorticóides como a prednisona (1 a 2mg/kg por via oral a cada 12 horas) e a dexametasona (doses equipotentes) para controlar as respostas autoimunes direcionadas aos

antígenos dos glóbulos vermelhos (hemácias) (De Alencar; Dos Santos, 2021).

O uso de doses imunossupressoras de glicocorticóides deve ser limitado devido aos seus efeitos colaterais, como poliúria, polidipsia, polifagia e incontinência, sendo mais evidentes em cães de grande porte. Complicações sérias, como infecções secundárias, miopatia esteroideal e ulceração gástrica, podem ocorrer (De Medeiros *et al.*, 2020)

Quando os glicocorticóides não induzem remissão, causam efeitos colaterais inaceitáveis ou não conseguem controlar a doença, é recomendada a administração de terapia adicional com outros agentes imunossupressores. Essa abordagem também é indicada no tratamento inicial de pacientes com autoaglutinação, hemólise intravascular e anemia não regenerativa, assim como em casos que demandam múltiplas transfusões (Lourenço *et al.*, 2021).

Em um esforço para aumentar a imunossupressão e permitir um controle inicial mais rápido da doença e redução gradual do glicocorticóide, vários medicamentos de segunda linha entraram no tratamento de rotina de cães com AHIM, incluindo azatioprina, ciclosporina e micofenolato de mofetil (Swann *et al.*, 2019).

A azatioprina é eficaz no tratamento da AHIM, melhorando o prognóstico dos pacientes. Sua dose recomendada é de 2mg/Kg, via oral e a cada 24 horas. Devido ao seu início de ação lento (de 7 a 14 dias), não é aconselhável sua utilização isolada no tratamento inicial. Mesmo não sendo frequentes, seus efeitos colaterais envolvem anorexia, vômitos, diarreia, mielossupressão, hepatopatas e pancreatite (Franco *et al.*, 2021).

A ciclosporina é um medicamento altamente potente e seletivo que atua como imunossupressor, principalmente inibindo a transcrição da interleucina-2 (IL-2) e aumentando a expressão do fator de crescimento tecidual- β (TGF- β). Essa ação tem um efeito inibitório significativo na proliferação de linfócitos estimulados pela IL-2 e na geração de linfócitos citotóxicos (TCD8+). A dose recomendada é de 5 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Lourenço *et al.*, 2021).

A ciclosporina tem a vantagem de não causar mielossupressão, diferentemente da azatioprina. No entanto, ela apresenta alterações na membrana plaquetária e aumento do risco trombótico, o que destaca a importância da monitorização cuidadosa durante o uso desse medicamento (Lourenço *et al.*, 2021).

Já o micofenolato de mofetila é responsável por inibir a enzima sintetizadora

de purina, restringindo a proliferação de linfócitos B e T. A dose recomendada é de 8 a 12 mg/kg/dia, administrada por via oral a cada 12 horas. Os efeitos colaterais incluem perda de peso, diarreia, papilomatose e reação alérgica. Suas vantagens incluem rápida ação e a ausência de hepatotoxicidade e mielossupressão, além de não predispor a risco trombótico, características presentes em outros imunossupressores (Swann et al., 2019).

O tromboembolismo pulmonar e a coagulação intravascular disseminada (CID) são as complicações mais comuns da anemia hemolítica imunomediada. Diversos fatores, incluindo lesão vascular decorrente da liberação de citocinas inflamatórias pelos eritrócitos destruídos e hipóxia tecidual, podem influenciar o desenvolvimento de trombos nesses pacientes (Sernas; Andres, 2021).

Para o tratamento do tromboembolismo pulmonar e da CID, é recomendado o uso de heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou doses baixas de aspirina. A heparina não fracionada pode ser administrada a uma dose de 250 U/kg intravenoso ou subcutâneo a cada 6 horas, com ajustes baseados na monitoração do tempo da tromboplastina parcial. Heparinas de baixo peso molecular, como dalteparina e enoxaparina, estão sendo mais utilizadas devido à eficácia com poucas complicações e menor necessidade de monitoração do perfil hemostático na medicina humana (Sernas; Andres, 2021).

A administração de dose baixa de aspirina (0,5mg/kg a cada 24 horas), juntamente com prednisona e azatioprina, foi relatada como capaz de melhorar a sobrevida em cães com AHIM. No entanto, não foi determinado se essa abordagem reduz a prevalência da doença tromboembólica (Swann *et al.*, 2019).

Como forma de tratamento de suporte, temos a transfusão de sangue, gastroprotetores e antimicrobianos, que são administradas caso a caso, muitas vezes sem um consenso claro sobre quando e como devem ser usadas. Uma vez que o diagnóstico tenha sido estabelecido, é essencial iniciar o tratamento de suporte. Em casos de intensa destruição das hemácias, é comum a necessidade inicial de hospitalização para supervisionar e gerenciar a anemia. O propósito principal do tratamento é estabilizar o volume globular, inibindo assim o processo de hemólise (Moura *et al.*, 2021).

O tratamento suporte crucial para pacientes com anemia severa visa manter a oxigenação tecidual adequada. Isso envolve a manutenção da volemia, especialmente em casos de desidratação, juntamente com repouso, oxigenoterapia

e, quando necessário, transfusão sanguínea. A decisão de realizar a transfusão é baseada em sinais clínicos pronunciados, como taquipneia, dispneia e taquicardia, indicando grave hipóxia tecidual (Rangel; De Sousa; Dos Santos, 2021).

Quando um cão se recupera totalmente da AHIM e para de receber todo o tratamento, é sugerido o monitoramento contínuo dos hemogramas ou outras medições hematológicas por 4 semanas para confirmar a remissão sem tratamento. Além desse período de tempo, hemogramas regulares ou outras medições hematológicas não são necessários. No entanto, os tutores devem ser encorajados a monitorar os sinais clínicos associados à anemia e a contatar um veterinário imediatamente se estes forem observados (Gorenstein *et al.*, 2019).

3.5.3 Prognóstico

A taxa de mortalidade é variável, com relatos entre 25 e 50%. Embora alguns relatos indiquem maior taxa de mortalidade em cães que apresentam autoaglutinação ou hemólise intravascular, isso é controverso. O tromboembolismo é um achado comum em cães que acabam morrendo. É bastante comum a ocorrência de recidiva de AHIM ou de outros distúrbios imunomediados, como trombocitopenia (Thrall *et al.*, 2018).

A resposta terapêutica pode variar de semanas a meses caso o paciente apresente controle hematológico, porém alguns indivíduos podem requerer tratamento contínuo ao longo de toda a vida. A recorrência pode acontecer independentemente de terapias prévias ou em curso. Além disso, cerca de 15% dos cães que sobreviveram a essa síndrome apresentaram recidiva com a descontinuação do tratamento, o que torna o prognóstico reservado (Sousa; Braga, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia hemolítica imunomediada é uma enfermidade que aparece com frequência na clínica médica de pequenos animais, comum em cães e, em sua grande maioria fêmeas. Essa síndrome é caracterizada pela redução dos níveis do Volume Globular e do número de eritrócitos e hemoglobina, resultante da destruição

das hemácias pelo sistema imune do paciente, o que leva ao comprometimento da oxigenação do corpo, sendo necessário um diagnóstico precoce e tratamento de emergência.

Não existe um teste padrão ouro para o seu diagnóstico, mas ele é geralmente baseado nos sinais clínicos, alterações hematológicas de hemograma e bioquímicas séricas.

Essa patologia pode ter origem primária (idiopática) ou secundária a alguma outra enfermidade. Por se tratar de uma doença sem cura e com alta taxa de mortalidade, o tratamento adequado deve ser realizado o mais rápido possível, como a utilização de imunossupressores e em pacientes mais graves, é necessário o uso da hemoterapia para estabilização do paciente acometido e com isso assegurando maior sobrevida ao mesmo.

REFERÊNCIAS

Adoção de cães e gatos cresce durante a quarentena. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/adocao-de-caes-e-gatos-cresce-durante-a-quarentena/>>. Acesso em: 07 nov. 2023.

ALEXANDRE, J. S.; BONANI, S. A. **Anemia ferropriva na gestação e o uso de suplementação de ferro.** Revista Mato-grossense de Saúde, 1 dez. 2023.

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

BELLO, B.S. et al. **Estudo de anemias e policitemias registradas em cães de Joinville/SC de 2015 a 2017.** PUBVET, v.12, n.10, p.1-7, 2018.

BRAUNSTEIN, E. M. **Esferocitose hereditária e eliptocitose hereditária.** Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/esferocitose-heredit%C3%A1ria-e-eliptocitose-heredit%C3%A1ria>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

CARMO, B. M. B. et al. **Hemograma completo:** ferramenta de diagnóstico na medicina veterinária. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 7, p. 49989–49994, 23 jul. 2020.

CESAR, P.; FLÁVIO, N.; NAOUM, A. **Interpretação Laboratorial do Hemograma.** Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/Interphemo.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2023.

DALAQUA, M. **Hemograma:** O que é, para que serve e como interpretá-lo. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/padronizacoes_hemato/1.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2023.

DA SILVA, R. S.; BASSUÍNO, D. M.; WOLKMER, P. **Anemia Hemolítica Imunomediada em Equino da Raça Quarto de Milha:** Relato de Caso. 25 out. 2018.

DE ALENCAR, C. L. M.; DOS SANTOS, A. S. **Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) em Paciente Canino:** Relato de Caso Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG, v. 3, n. 2, 2020.

DE MEDEIROS, M. L. et al. **Anemia Hemolítica Imunomediada em um Cão.** Disponível em: <https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2020/CA_02469.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2023.

DE OLIVEIRA CAVALCANTE, R.; DE OLIVEIRA, I. V. T. C.; DE SOUSA SANTOS., R. S. **A Importância do Exame Hemograma Completo no Diagnóstico das Doenças**. IX Mostra Científica do Curso de Biomedicina, 2021.

DE SANTIS, G. C. **Anemia**: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto), [S. l.], v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v52i3p239-251. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726>. Acesso em: 11 nov. 2023.

DOS SANTOS, A. P. P. et al. **Anemia em felinos** – Uma revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 12, n. 4, p. e24012440711-e24012440711, 2023.

Estados definem regras diferentes para abertura e fechamento de lojas pet e clínicas veterinárias. Disponível em: <<https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-os-negocios-2-2/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

FERRAZ, V. M. et al. **Análise da amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW-CV e RDW-SD) em diferentes intervalos de volume corpuscular médio (VCM) / Analysis of red cell distribution width (RDW-CV and RDW-SD) at different intervals of mean corpuscular volume (MCV)**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 12, p. 110066–110077, 2021.

FORTE, M. F. R. M. **Classificação de Anemias em Cães Através de Diferentes Métodos Analíticos**. ProQuest Dissertations Publishing, 2021.

FRANCO, R. P. et al. Association of azathioprine and prednisone in the control of immunomediated hemolytic anemia in dogs / **Associação de prednisona e azatioprina na terapêutica de cães portadores de anemia hemolítica imunomediada**. Brazilian Journal of Animal and Environmental Research, v. 4, n. 2, p. 2777–2784, 2021.

GARDEN, O. 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.

GORENSTEIN, T. G. et al. **Anemia Hemolítica Imunomediada Primária em Cães - Revisão de Literatura**. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, [S. l.], v. 22, n. 2, 2019. DOI: 10.25110/arqvet.v22i2.6065. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/veterinaria/article/view/6065>. Acesso em: 14 nov. 2023

Hemácias Macrocíticas. Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7046-hemacias-macrociticas>>. Acesso em: 12 nov. 2023.

Hematologia e Imunologia Básica. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/594726169/Hematologia-e-Imunologia-Basica>>. Acesso em: 09 nov. 2023.

Hemoglobina: o que é, estrutura, função, doenças. Disponível em: <<https://www.biologianet.com/biologia-celular/hemoglobina.htm>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

Hemograma - o que é, valores referência, indicações da análise. Disponível em: <<https://www.saudebemestar.pt/pt/exame/analises-clinicas/hemograma/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

LOURENÇO, K. G. et al. **Anemia Hemolítica Imunomediada em Cães e Gatos** - Revisão. Revista Unimar Ciências, v. 0, n. 0, 2021.

MACNEILL, A. L. et al. **The utility of diagnostic tests for immune-mediated anemia.** Veterinary Clinical Pathology, v. 48, n. S1, p- 7-16, 2019.

MARTINATO, F. **Alterações laboratoriais em cães com anemia hemolítica imunomediada secundária (AHIM) responsiva e não responsiva.** 2020.

MIRANDA, G. L. D. et al. **Relação entre a anemia hemolítica autoimune e o lúpus eritematoso sistêmico:** Revisão DE literatura. Hematology, transfusion and cell therapy, v. 42, p. 53, 2020.

MOURA, A. L. et al. **Anemia Hemolítica Imunomediada Associada à Micoplasmose em um Cão.** Ciência Animal, v. 31, n. 1, p. 153–159, 2021.

PHILLIPS, J.; Henderson, A.C. **Hemolytic Anemia:** Evaluation and Differential Diagnosis. American Family Physician. North Carolina, v.98, n.6, 2018

Policitemia Vera. Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/23538-policitemia-vera>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

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

RANG, H. P. et al. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 315-331, 2011.
SANTOS, A. P. P. DOS et al. **Anemia em felinos** – Uma revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 12, n. 4, p. e24012440711–e24012440711, 16 abr. 2023.

RANGEL, R. L. G.; DE SOUZA, Y. L. P.; DOS SANTOS, A. M. **Diagnóstico Laboratorial da Anemia Hemolítica Autoimune.** Revista de Empreendedorismo e Gestão de Micro e Pequenas Empresas, v. 6, n. 01, p. 180–201, 2021.

SANTIS, G.C. **Anemia:** definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Revistas USP. São Paulo, v.01, p.239-251, 28 jul. 2019

SERNA, M.; ANDRES, J. **Tromboembolismo esplênico secundario a anemia hemolítica imunomediada primaria en un canino.** Reporte de caso. 2021.

SILVA, M. N. **Hematologia Veterinária**. EditAedi, Belém, v.01, p.18-34, 2017.

SOUSA, V. C. S.; BRAGA, Í. A. **Anemia Hemolítica Imunomediada Relacionada a Doenças Infecciosas em Cães e Gatos: Uma Revisão de Literatura**. 18 maio 2022.

SWANN, J. W. et al. **ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs**. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 33, n. 3, p. 1141–1172, 7 mar. 2019.

Talassemia: saiba o que é a doença e a importância do diagnóstico precoce. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/talassemia-saiba-o-que-e-a-doenca-e-a-importancia-do-diagnostico-precoce>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 689-806

ZAGO, M. **Eritropoese e eritropoetina: produção e destruição de hemácias**. *Hematologia; Fundamentos e práticas*. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 1043. Acesso em: 11 nov. 2023.