

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA (AHIM) EM PACIENTE CANINO: RELATO DE CASO

SANTOS, Andrey Sartori¹
LESEUX, Camila²

RESUMO

A anemia hemolítica imunomediada é a anemia hemolítica mais comum em cães, podendo causar hemólise intravascular, extravascular ou ambas, é uma doença autoimune que caracteriza-se pela destruição de eritrócitos, devido a presença de imunoglobulinas na membrana do eritrócito, processo que pode ser desencadeado por um sistema imune defeituoso. Em cães geralmente é considerada idiopática, pois não é possível determinar uma causa predisponente, porém pode ser dividida em duas formas, a primária, considerada idiopática e a secundária, considerada multifocal. Este relato de caso justifica-se devido à dificuldade encontrada por profissionais em diagnosticar e tratar esta doença, assim podendo auxiliar em pesquisas futuras sobre a AHIM.

PALAVRAS-CHAVE: Eritrócitos. Imunologia. Imunossupressão. Hemólise.

1. INTRODUÇÃO

A principal função das hemácias é conduzir hemoglobina, que por sua vez é responsável pelo transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos, sua membrana é flexível e permeável, composta por proteínas, carboidratos e lipídios. As moléculas da sua superfície celular são em sua maioria glicoproteínas ou glicolipídeos, que formam seu citoesqueleto, mantendo-a íntegra e de forma regular, em caso de anemia, ocorre a diminuição da quantidade de hemácias, resultando em menor oxigenação dos tecidos e assim, podendo causar a morte do animal. A quantidade de hemácias é estabelecida pela contagem de hemácias, pelo volume globular ou pelo teor de hemoglobina no sangue (ETTINGER e FELDMAN, 2004;)

A anemia pode ser considerada mais um estado patológico do que uma doença propriamente dita, é caracterizada pela destruição de eritrócitos e sua maior importância se dá pela diminuição da capacidade do sangue em transportar oxigênio (O₂) para os tecidos. Segundo Stockham e Scott (2018) a anemia pode se desenvolver através da perda eritrocitária aumentada devido a perda de sangue, produção diminuída de eritrócitos e hemólise patológica (destruição acelerada dos eritrócitos).

Quando causada pela destruição acelerada de eritrócitos, a anemia recebe o nome de anemia hemolítica, podendo ser classificada em intravascular (onde ocorre a destruição de eritrócitos por anticorpo-complemento, agentes infecciosos, drogas, desequilíbrio metabólico) e extracelular,

¹ Graduando em Medicina Veterinária Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

E-mail: andreysartori@outlook.com

² Médica veterinária especialista em Clínica Médica e Cirúrgica de animais de companhia, professora do curso de medicina veterinária do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz

E-mail: camilal@fag.edu.br

(destruição por células fagocitárias mononucleadas). As anemias hemolíticas podem ter várias origens, como de origem tóxica, parasitária ou imunomediada (SILVA; PORTO; GERARDI, 2017).

A anemia hemolítica imunomediada é a anemia mais comum em cães, podendo ser encontrada em equinos, bovinos e gatos ocasionalmente. A doença é comum em fêmeas de meia idade, especialmente da raça Cocker Spaniel Americano, porém pode acometer todas as raças e idades. Ainda não se sabe muito sobre a causa desta enfermidade, porém sabe-se que pode ser idiopática ou secundária a outras doenças. Como neste caso tratava-se da fase aguda da doença, é indicado o uso de imunossuppressores, como a prednisolona ou prednisona associado ou não a outros imunossuppressores. Por se tratar de uma doença que causa rápida destruição de eritrócitos, o diagnóstico e o início do tratamento devem ocorrer o mais rápido possível, facilitando o prognóstico. Este relato de caso justifica-se devido à dificuldade encontrada por profissionais em diagnosticar e tratar esta doença, assim podendo auxiliar em pesquisas futuras sobre a AHIM.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é uma doença autoimune que caracteriza-se pela destruição de eritrócitos, devido a presença de imunoglobulinas na membrana do eritrócito. Segundo Paraiso 2015, os eritrócitos são discos bicôncavos enucleados compostos basicamente por hemoglobina (Hb), revestido por uma membrana plasmática, dentre suas principais funções, como objetivo primário estão o transporte de hemoglobina (Hb), também está ligada ao transporte de oxigênio (O₂), transporte de dióxido de carbono (CO₂) e tamponamento de íons de hidrogênio (H⁺), funções que requerem energia sob a forma de ATP (adenina trifosfato).

Anemias hemolíticas imunes ocorrem quando o sistema imune de um animal produz anticorpos que se ligam direta ou indiretamente e seus próprios eritrócitos (IgASE) e provocam destruição do eritrócito. Este processo pode ser iniciado por um sistema imune defeituoso, eritrócitos defeituosos ou antígenos adsorvidos de medicamentos, agentes infecciosos ou neoplasias. Os fatores que iniciam o processo geralmente não são conhecidos (STOCKHAM e SCOTT, 2018, p 150)

A AHIM em cães geralmente é considerada idiopática, pois não é possível determinar uma causa predisponente, porém pode ser dividida em duas formas, a primária, considerada idiopática e a secundária, considerada multifocal. Os cães da raça poodle, Cocker Spaniels e Sheepdogs possuem predisposição a doença, porém pode acometer qualquer raça. Seu início é agudo e é capaz de acometer cães de 1 a 13 anos de idade (ANDRADE *et al*, 2010).

Dentre os sinais clínicos mais comuns desta enfermidade estão apatia, intolerância ao exercício, taquicardia e/ou taquipneia, hepatoesplenomegalia, palidez de mucosas, icterícia, febre e sopro cardíaco (STONE, 2008). Os achados laboratoriais em conexão com os achados clínicos do paciente é a melhor forma de diagnóstico da doença. Os principais achados são aglutinação eritrocitária e esferocitose. A realização do teste de *coombs* se faz necessária caso estas achados não estejam presentes, este teste é usado para detectar anticorpos ou proteínas ligadas a superfície dos eritrócitos, porém caso o teste apresente-se negativo, não é possível excluir a possibilidade da doença (NELSON e COUTO, 2014).

A AHIM é uma enfermidade que apresenta algumas alterações que podem levar o médico veterinário a outra suspeita clínica. A anemia e leucocitose comumente encontradas no exame hematológico podem levar a suspeitas de infecções, como a piometra em cadelas inteiras, alterações no perfil hepático e renal podem estar associadas a várias enfermidades, como infecção do trato urinário, infecção do trato genital, obstruções por corpo estranho e tumores. Portanto, se faz necessário avaliação criteriosa dos achados laboratoriais associada a condição clínica do paciente antes de tomar qualquer decisão, evitando assim um falso diagnóstico.

O hemograma completo e testes de perfil hepático e renal são indispensáveis, visto que grande parte dos pacientes acometidos com a enfermidade apresentam trombocitopenia, anemia e leucocitose, encontradas no hemograma e as possíveis alterações hepáticas que indiquem lesão hepática podem estar associadas a hipóxia tecidual, que podem estar relacionadas com a enfermidade em consequência da hemoglobinemia proveniente da destruição dos eritrócitos, causando uma lesão nos tecidos funcionais (RAMOS e LEITE, 2017).

Segundo Leite et al 2011, quando diagnosticada, caso o paciente esteja com alta destruição de hemácias, se faz necessário a hospitalização do mesmo, para monitorar e controlar a anemia, tendo como principal objetivo do tratamento estabilizar o volume globular (VG) inibindo a hemólise. A manutenção da volemia se faz necessária, tendo em vista que o paciente na maioria das vezes encontra-se desidratado. Repouso e oxigenoterapia também são importantes nestes casos e a transfusão sanguínea é indispensável em cerca de 70% a 90% dos casos, onde os pacientes recebem várias transfusões durante o tratamento (BURGESS *et al*, 2000).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi atendido um paciente da espécie canina, macho, de 11 meses de idade, da raça shih-tzu, castrado, pesando 2,160 quilogramas. O paciente chegou ao hospital veterinário FAG apresentando

diarreia sanguinolenta, apatia, anorexia, oligodipsia e perda de peso progressiva. Ao realizar o exame físico, o médico veterinário constatou que o animal estava hipotérmico, desidratado, taquicárdico, taquipneico, com mucosas ictéricas e abdômen distendido. Para auxílio no diagnóstico, foram solicitados alguns exames complementares, como hemograma completo, perfil hepático (Alanina aminotransferase – ALT, Aspartato aminotransferase – AST, Bilirrubina Total e frações), perfil renal (creatinina sérica). No exame hematológico observou-se anemia, leucocitose e trombocitopenia (Figura 1).

Figura 1 – Primeiro hemograma, realizado no dia do internamento do paciente

HEMOGRAMA

Eritrograma

Hematimetria:	0,25	$\times 10^9 / \text{mm}^3$	(5,5-8,5 $\times 10^9 / \text{mm}^3$)
Vol. Globular:	2,0	%	(37-55 %)
Hemoglobina:	3,3	g / dl	(12-18 g/dl)
VGM:	80,0	fl	(60-77 fl)
CHGM:	*	%	(32-36 %)
HGM	*	pg	(19,5-24,5 pg)
RDW:	*	%	(13-20%)

Leucograma

Leucometria global 24,7 $\times 10^3 / \text{mm}^3$ (6-17 $\times 10^3 / \text{mm}^3$)

Plaquetometria 49.000 / mm^3 (200.000-500.000 / mm^3)

MÉTODO: AUTOMATIZADA POCH 100 i.V

Proteínas totais plasmáticas 3,8 g / dl (5,7-7,7 g/dl)

Observações:

Moderada anisocitose e policromasia. Profusa aglomeração eritrocitária que impediu avaliação morfológica celular. Presença de linfócitos reativos. *Parâmetros inavaliáveis
 Fonte: Hospital Veterinário FAG (2018).

Os exames de perfil hepático mostraram alteração nas enzimas ALT, AST e Bilirrubina, a dosagem de bilirrubinas total e frações é um dos métodos para se avaliar a função hepática dos animais e, o aumento de bilirrubina direta deve-se a lesões nos hepatócitos e diminuição do fluxo sanguíneo do parênquima hepático indicando lesão hepática, os exames de perfil renal não demonstraram alterações (Figura 2).

Figura 2 – Primeiro exame bioquímico realizado no paciente;

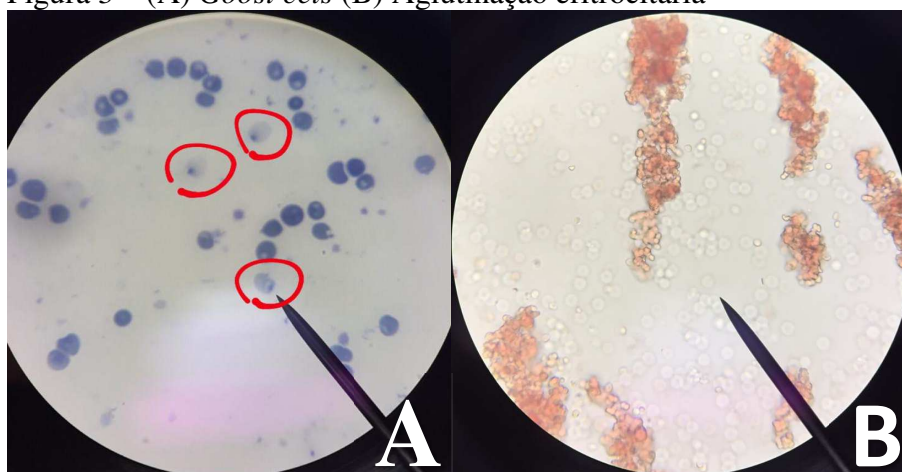
<u>BIOQUÍMICA</u>		
TIPO DE AMOSTRA:		
<input checked="" type="checkbox"/> SORO	<input type="checkbox"/> PLASMA	<input type="checkbox"/> OUTROS
CREATININA	0,4 mg / dl	(0,5-1,5 mg/dl)
ALT (TGP)	109,9 UI / l	(10-80 UI/l)
AST (TGO)	160,5 UI / l	(10-80 UI/l)
BILIRRUBINA TOTAL	0,9	(0,1 - 0,3 mg/dl)
BILIRRUBINA DIRETA	0,8	(0,06 - 0,12 mg/dl)
BILIRRUBINA INDIRETA	0,1	(0,01 - 0,49 mg/dl)

Fonte: Hospital Veterinário FAG (2019)

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na leitura do esfregaço sanguíneo, observou-se aglutinação eritrocitária intensa, o que dificultou a avaliação da morfologia celular. A partir deste achado, uma doença imunomediada se tornou a principal suspeita clínica, em especial a anemia hemolítica imunomediada. A presença de alterações como anemia, leucocitose, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e aumento de enzimas hepáticas nos exames, eram condizentes com a AHIM, além disso, a presença de esferócitos e Ghost cells reforçaram ainda mais a suspeita clínica (Figura 3).

Figura 3 – (A) *Goost cels* (B) Aglutinação eritrocitária



Fonte: Arquivo Pessoal (2019)

O paciente em seguida foi submetida à transfusão sanguínea tendo em vista que se faz necessária devido ao hematócrito baixo e a plaquetometria de 49.000 mm³, no dia seguinte realizou-se novos exames nos quais demonstraram boa evolução no quadro clínico, levando o hematócrito de 2,0% a 9,1% e a plaquetometria a 113.000 mm³. Tendo em vista todos os sinais apresentados e apesar da melhora clínica, o médico veterinário iniciou o tratamento para AHIM, que consistiu em

prednisolona 2 mg/kg por via oral, a cada 12 horas, visando a imunossupressão, associado a Metronidazol, 15mg/kg via intravenosa, a cada 12 horas, cefazolina 30 mg/kg, via intravenosa, a cada 12 horas, furosemida 0,1 mg/kg, via subcutânea, a cada 8 horas e Glicopan® Gold 0,5 ml/kg por via oral, além de várias transfusões sanguíneas.

O uso de imunossupressores como a prednisolona é realizado devido a necessidade de reduzir a taxa de destruição eritrocitária mediada por anticorpos, a dose dos imunossupressores só deve ser diminuída se o paciente apresentar níveis inaceitáveis de efeitos colaterais, caso contrário se faz necessário o uso dos mesmos até o hematócrito apresentar valores dentro da normalidade, ou alcançar o mais próximo possível dos 35%, dentre os efeitos comumente encontrados em paciente com AHIM encontra-se poliúria, Polidipsia, polifagia e incontinência, podendo apresentar infecções secundárias, miopatia esteroideal e úlcera gástrica (PLUMB, 2002).

A eleição dos antibióticos no tratamento se faz necessária devido à alta leucocitose encontrada em pacientes, e a susceptibilidade de adquirir uma infecção secundária, tendo em vista que o paciente está debilitado e sendo submetido a imunossupressão. O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente micro-organismos anaeróbios, também possuindo ação contra alguns protozoários (Lippincott Williams, 2000). A cefazolina é uma cefalosporina de primeira geração que age principalmente sobre os cocos gram-positivos, *Streptococcus e Staphylococcus*, já sua ação sobre bacilos gram-negativos é bastante limitada (CRAIG, 2015).

A furosemida é um diurético de alça, que, neste caso foi empregada visando a alta nefrotoxicidade da cefazolina, característica das cefalosporinas, tendo o intuito de evitar uma insuficiência renal no paciente. Também utilizada para tratamento de edema pulmonar, visto que por se tratar de uma possível enfermidade secundária na AHIM, seu uso se fez necessário. O Glicopan Gold® combina nutrientes essenciais para pacientes debilitados, visa o aumento do apetite e vitalidade, melhorando o estado geral do animal, é composto a base de glicose, maltodextrina e frutose visando aumentar a energia, favorecendo a melhora da condição nutricional, o que se faz necessário em pacientes debilitados.

Durante o tratamento foram realizados exames hematológicos para acompanhamento da evolução clínica do paciente, os quais se mostraram satisfatórios. O hematócrito chegou a 21,8 % e a plaquetometria a 157.000 mm³, porém o paciente apresentou moderada anisocitose e policromasia, e ainda apresentava leucocitose em 37,9 (Figura 3). Os exames hematológicos eram realizados com frequência, os mesmos apresentaram piora no quadro clínico durante o tratamento, alterações como presença de *goost cels*, esferócitos e Corpúsculos de Howell-Jolly foram observadas, assim como

severa anisocitose e policromasia, aglomerados eritrocitários ressurgiram juntamente com neutrófilos tóxicos assim, como em 50% dos casos de AHIM em cães, o paciente veio a óbito.

Figura 3 – Exame hematológico pós transfusões sanguíneas

HEMOGRAMA			
Eritrograma			
Hematimetria:	3,10	$\times 10^9 / \text{mm}^3$	(5,5-8,5 $\times 10^9 / \text{mm}^3$)
Vol. Globular:	21,8	%	(37-55 %)
Hemoglobina:	7,8	g / dl	(12-18 g/dl)
VGM:	70,3	fl	(60-77 fl)
CHGM:	35,8	%	(32-36 %)
HGM	25,2	pg	(19,5-24,5 pg)
RDW:	14,2	%	(13-20%)
Leucograma			
Leucometria global	37,9	$\times 10^3 / \text{mm}^3$	(6-17 $\times 10^3 / \text{mm}^3$)
Leucometria específica			
	Relativo %		Absoluto / mm^3
Basófilo	0 (raros)		0 (raros)
Eosinófilo	0 (2-10 %)		0 (100-1.250 / mm^3)
Mielócito	0 (0)		0 (0)
Metamielócito	0 (0)		0 (0)
Bastão	4 (0-3 %)		1516 (0-300 / mm^3)
Segmentado	78 (60-77 %)		29562 (3.000-11.500 / mm^3)
Linfócito	16 (12-30 %)		6064 (1.000-4.800 / mm^3)
Monócito	2 (3-10 %)		758 (150-1.350 / mm^3)
Plaquetometria	157.000	/ mm^3	(200.000-500.000 / mm^3)
MÉTODO: AUTOMATIZADA POCH 100 i.V			
Proteínas totais plasmáticas	3,8	g / dl	(5,7-7,7 g/dl)
Observações:			
Moderada anisocitose e policromasia. Poucos aglomerados eritrocitários. Presença de linfócitos reativos e neutrófilos tóxicos (7,6%).			

Fonte: Hospital Veterinário FAG (2019)

Em torno de 50% dos animais acometidos pela Anemia hemolítica imunomediada veem a óbito, o que é considerada uma alta taxa, levando em consideração que o conhecimento de novas drogas e protocolos terapêuticos possam melhorar o prognóstico da enfermidade. É uma doença que precisa de muita atenção do médico veterinário, é de difícil diagnóstico e possui início agudo, levando o animal a óbito em poucos dias se não tratado corretamente e com urgência. Uma eficiente e detalhada avaliação laboratorial se faz necessária, pois nestes casos as informações obtidas nos exames hematológicos são de suma importância para fechar o diagnóstico.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infelizmente o prognóstico para os cães é reservado. A resposta completa ao tratamento pode levar semanas a meses, e alguns pacientes podem necessitar de tratamento contínuo ao longo da vida. A recidiva pode ocorrer a despeito de terapia prévia ou atual. Scott-Moncrieff et al. (2001), observou que 15% dos cães com AHIM que sobreviveram por 60 dias apresentaram recidiva quando o tratamento foi descontinuado.

A AHIM deve ser reconhecida como uma emergência médica. Em despeito das elevadas taxas de mortalidade e recidiva o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica adequada são fundamentais para o sucesso no tratamento. É importante associar os achados laboratoriais aos sinais clínicos, o que auxilia no diagnóstico da doença, porém, se faz necessário investigação profunda na procura do agente desencadeador da AHIM.

Para se obter sucesso no tratamento imunossupressor, é importante tratar a doença primária desencadeante do processo hemolítico imunomediado. Neste relato foi possível observar a evolução rápida que esta enfermidade possui, dificultando o tratamento e assim diminuindo as chances de sucesso no mesmo.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F; SILVA, M. C; SILVA, A. D; BIN, L. L; anemia hemolítica em cães: relato de caso **Colloquium Agrariae**, v. 6, n.1, Jan-Jun. 2010, p. 50-58. DOI: 10.5747/ca.2010.v06.n1.a050
- BURGESS, K.; MOORE, A.; RAND, W.; COTTER, S. M. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. **J. Vet. Intern. Méd., Philadelphia**, v. 14, n. 4, p. 456-462, 2000.
- CRAIG W.A., ANDES D.R. Cephalosporins. In: Mandell, Douglas, and **Bennett's principles and practice of infectious diseases** / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 278-292.
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doença do cão e do gato**, 5 ed. Vol. 2, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 1064, 2004.
- LEITE, J. H. A. C; Carvalho, L. C. N; Pereira, P. M; Anemia hemolítica imunomediada em cães – relato de três casos; **Semina: Ciências Agrárias, Londrina**, v. 32, n. 1, p. 319-326, jan./mar. 2011
- NELSON, R, W.; COUTO, C, G. **Medicina Interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro, 2014.
- PARAISO, L. R. Efeito do exercício físico na estabilidade de membrana de eritrócitos; **Universidade Federal de Uberlândia Instituto de Genética e Bioquímica**; Pós-graduação em Genética e Bioquímica; 2015

PLUMB, D. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames: Iowa State University Press, 2002.

RAMOS, L. T.; LEITE, A. K. R. M. Alterações clínicas e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada: relato de caso. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. Ano XIV, n.28, 2017.

RICHARD E. REESE, ROBERT F. BETTS E BORA GUMUSTOP; **Metronidazol** . In: **Manual de Antibióticos / [editado] - 3ª edição - Lippincott Williams & Wilkins Inc.**, EUA. Copyright © 2000 by MEDSI Editora Médica e Científica Ltda: 612-618.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; TREADWELL, N. G.; MCCULLOUGH, S. M.; BROOKS, M. B. **Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia**. *JAAHA*, Denver, CO, v. 37, n. 3, p. 220-227, 2001.

SILVA, Thais Janaina; PORTO, Bianca Santos Cavalcanti; GERARDI, Bianca. PRINCIPAIS CAUSAS DE ANEMIA HEMOLÍTICA NOS ANIMAIS DOMÉSTICOS. **Revista Científica de Medicina Veterinária - Issn 1679-7353**, Garça, São Paulo, v. , n. 28, p.353-364, jan. 2017

STOCKHAM, Steven L.; SCOTT, Michael A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 719 p.

STONE, M. Doenças Imunomediadas Sistêmicas. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 272-273.