

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA PRIMÁRIA EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA

Tatiana Geraissate Gorenstein¹
Bruna dos Santos²
Roberta Martins Basso³
Regina Kiomi Takahira⁴

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

RESUMO: A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é o distúrbio imunológico de maior prevalência em cães. Caracteriza-se como uma hipersensibilidade do tipo II, que leva a destruição prematura de hemácias. Dentre as principais complicações, o estado de hipercoagulabilidade predispondo a coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo pulmonar é a mais importante, sendo a causa de óbito em mais de 80% dos casos. O diagnóstico é realizado a partir da exclusão de outras causas para anemia e por meio da constatação de um ou mais desses sinais: anemia moderada a grave (hematócrito <25-35%), evidências de hemólise (hemoglobinemia, hemoglobinúria ou hiperbilirrubinemia) e presença de anticorpos na hemácia (caracterizado a partir da auto-aglutinação, esfereocitose, teste de *Coombs* positivo ou citometria de fluxo). O tratamento é direcionado à supressão da resposta imune, sendo os corticosteroides e os imunossuppressores, os fármacos de predileção.
PALAVRAS-CHAVE: Imunossupressão. Terapia. Trombose.

PRIMARY IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS - LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is the most prevalent immune disorder among dogs. It is characterized as type II hypersensitivity, leading to premature destruction of red blood cells. Among the main complications, hypercoagulability predisposing to disseminated intravascular coagulation and pulmonary thromboembolism is the most important, being the cause of death in more than 80% of the cases. The diagnosis is made by excluding other causes for anemia and the presence of one or more of these signs: moderate to severe anemia (hematocrit <25-35%), evidence of hemolysis (hemoglobinemia, hemoglobinuria or hyperbilirubinemia) and presence of antibodies in the erythrocyte (characterized by self-agglutination, spherocytosis, positive Coombs test, or flow cytometry). Treatment is directed to suppression of the immune response, with corticosteroids and immunosuppressants the drugs of predilection.

KEYWORDS: Immunossuppression. Therapy. Thrombosis

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOMEDIADA PRIMARIA EN PERROS – REVISIÓN DE LITERATURA

RESUMEN: La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) es el disturbio inmunológico con mayor prevalencia en perros. Es definido como una hipersensibilidad tipo II, que lleva a destrucción prematura de hematíes. Dentro de las principales complicaciones, el estado de hipercoagulabilidad que predispone a coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo pulmonar es el más importante, siendo la causa de muerte en más de 80% de los casos. El diagnóstico se realiza excluyendo otras causas de anemia y confirmando una o más de las siguientes alteraciones: anemia moderada a grave (hematocrito <25-35%), evidencias de hemolisis (hemoglobinemia, hemoglobinuria o hiperbilirrubinemia) y presencia de anticuerpos en hematíes (caracterizado a partir de autoaglutinación, esfereocitosis, test de *Coombs* positivo o citometría de flujo). El tratamiento se basa en la supresión de la respuesta inmune, siendo los cortico esteroides y los inmunosupresores los fármacos de elección.

PALABRAS CLAVE: Inmunosupresión. Terapia. Trombosis.

Introdução

Dentre os distúrbios imunológicos em cães, as doenças hematológicas são as mais frequentes. A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é a o distúrbio imunológico de maior prevalência em cães (MCALESS, 2010).

A AHIM caracteriza-se como uma hipersensibilida-

de do tipo II, que leva a destruição prematura de hemácias (SWANN; SKELLY, 2013), sendo que o índice de mortalidade varia de acordo com a literatura entre 26 a 70% (PEREIRA, 2014). Dentre as principais complicações, o estado de hipercoagulabilidade predispondo a coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo pulmonar é a mais importante, sendo a causa de óbito em mais de 80% dos casos

DOI: 10.25110/arqvet.v22i2.2019.6065

¹Mestre em Medicina Veterinária, na área de Clínica Médica com ênfase em Hematologia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Botucatu, SP. E-mail: taty_gorenstein@hotmail.com

²Mestre em Veterinária, na área de Patologia Clínica Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP. E-mail: brunasantos.vet@hotmail.com

³Mestranda em Veterinária, na área de Clínica Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP. e-mail: robertamartinsbasso@gmail.com

⁴Professor Associado da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP. E-mail: regina.takahira@unesp.br

(FENTY *et al.*, 2011).

O mecanismo pelo qual a AHIM leva à hipercoagulação e predispõe ao tromboembolismo ainda não foi esclarecido. Acredita-se que a liberação de tromboplastina a partir de hemácias lisadas, ativação plaquetária, hipóxia, liberação de mediadores inflamatórios, lesão endotelial e alteração da viscosidade sanguínea contribuam para o processo (FENTY *et al.*, 2011). Ainda, segundo o mesmo autor, o uso de corticosteroides e terapia imunossupressora também são fatores potenciais para a hipercoagulabilidade, sendo que as complicações tromboembólicas foram associadas como importante causa de morte em animais tratados para AHIM. O mesmo foi observado em trabalho realizado por Rose *et al.* (2011), no qual seis beagles saudáveis receberam administração por via oral de prednisona em dose imunossupressora, durante 2 semanas, demonstrando haver aumento da hipercoagulabilidade após tratamento, avaliado por meio da tromboelastografia.

Carr, Panciera e Kidd (2002), avaliaram 72 animais tratados para AHIM, e o tromboembolismo foi confirmado em 80 % dos pacientes necropsiados, sendo vários órgãos afetados, possivelmente como consequência da CID.

Desenvolvimento

Prevalência

A AHIM primária não pode ser associada à causa predisponente óbvia, além de predisposição racial, portanto é diagnóstico de exclusão (FENTY *et al.*, 2011).

A AHIM secundária está relacionada a diversos agentes causadores, sendo os principais infecciosos (erliquiose, babesiose, leptospirose, dilofilariose, histoplasmose), neoplásicos (linfoma, hemangiossarcoma, leucemia linfóide, carcinoma pulmonar e gástrico, sarcoma), medicamentosos (sulfas, penicilinas, cefalosporinas, levamizol, dipirona, clorpromazina), defeitos intrínsecos (deficiência de fósforo, deficiência de piruvato e fragilidade osmótica hereditária) e variados (ingestão de alho e cebola, picada de abelha e vacinação) (BALCH; MACKIN, 2007). Infestação parasitária por *Ancylostoma caninum* também tem sido associada a AHIM secundária (LOBETTI; SCHOEMAN, 2001).

As raças mais acometidas na AHIM primária são os *Cockers Spaniel*, *Bichon Frise*, *Pincher* e *Collies*, sendo as fêmeas mais predispostas que os machos, podendo haver ainda influência hormonal (MILLER; HOHENHAUS; HALE, 2004).

A média de idade dos animais acometidos é de seis anos, mas pode ocorrer no primeiro ano de vida ou até os 13 anos de idade (BALCH; MACKIN, 2007).

Fisiopatogenia

As hemácias de cães saudáveis têm vida média de 100 a 120 dias, sendo removidas da circulação pelo sistema monocítico fagocitário, no baço e também no fígado, por apresentarem anticorpos aderidos às suas membranas celulares (BALCH; MACKIN, 2007).

Na anemia hemolítica imunomediada, a remoção se faz precocemente e patologicamente, por meio de uma reação imunológica tipo II (SWANN, 2011). Essa destruição ocorre de forma direta ou por meio da fagocitose de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) ou

complemento ou ambos (MCALESSI, 2010). A hemólise pode ser intravascular ou extravascular, entretanto, a hemólise extravascular é predominante (REIMER; TROY; WARRICK, 1999).

Ocorre hemólise intravascular quando a cascata de ativação do sistema complemento é ativada completamente, geralmente mediado pela IgM, através do influxo de fluidos extracelulares para o eritrócito, ocasionando a ruptura da célula quando ela ainda está na circulação sanguínea. Esse processo resulta na liberação de hemoglobina livre no sangue, hemoglobinemia, e, conseqüentemente hemoglobinúria (BALCH; MACKIN, 2007).

A hemólise extravascular é dependente dos fagócitos do sistema monocítico fagocitário (SFM) presentes no baço, no fígado e na medula óssea, capazes de retirar da circulação as hemácias revestidas por anticorpos (IgG, IgA) e pelo complemento. Esse processo resulta na hiperbilirrubinemia e é considerado o quadro hemolítico mais comuns em cães, brandos e de melhor prognóstico (PEREIRA, 2014).

Pode haver azotemia pré-renal e, no caso de hemólise intravascular grave, azotemia renal, sendo que a insuficiência renal aguda pode ser causada pela deposição de imunocomplexos ou pelo efeito tóxico direto da hemoglobina livre nas células dos túbulos renais (THRALL *et al.*, 2015). Em estudo realizado por Moraes (2011) avaliando as complicações hematológicas, renais e risco trombótico em cães com AHIM, observaram-se indícios de lesão renal no momento do diagnóstico, a partir do aumento de relação proteína creatinina urinária e proteinúria.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas dependem do tempo de aparecimento (agudo ou crônico) e da intensidade da anemia. Animais com desenvolvimento crônico apresentam mecanismos compensatórios melhores estabelecidos, manifestando com menor intensidade taquicardia e taquipnéia. Cães com manifestação aguda apresentam mais frequentemente síncope e intolerância a exercícios, além de taquicardia e taquipnéia. Sintomas inespecíficos como apatia, anorexia, vômito e diarreia são comuns a ambas manifestações (BALCH; MACKIN, 2007). Além disso, pode ser observado ao exame físico organomegalia esplênica e hepática, icterícia e/ou palidez de mucosas, linfadenomegalia e hipertermia (THRALL *et al.*, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado a partir da exclusão de outras causas para anemia e por meio da constatação de um ou mais desses sinais: moderada a grave anemia (hematócrito <25-35%), evidências de hemólise (hemoglobinemia, hemoglobinúria, hiperbilirrubinemia ou bilirrubinúria) e presença de anticorpos na hemácia caracterizado a partir da esferocitose (Figura 1), autoaglutinação (Figura 2) ou Coomb's teste positivo (MCALESSI, 2010). A citometria de fluxo também avalia a presença de anticorpos aderidos a eritrócitos, permitindo detecção de baixos níveis de imunoglobulinas quando comparado ao método Coomb's (PEREIRA, 2014).

Figura 1: Esfregaço sanguíneo de cão apresentando hemácias pequenas e arredondadas que se coram intensamente e não possuem o halo de palidez central (seta) denominadas esferócitos. Coloração panótico (400x).

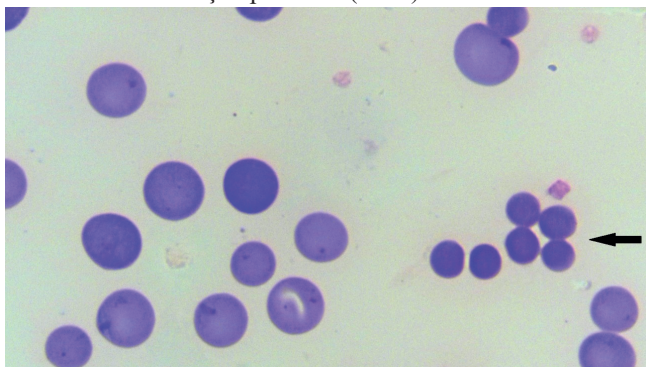
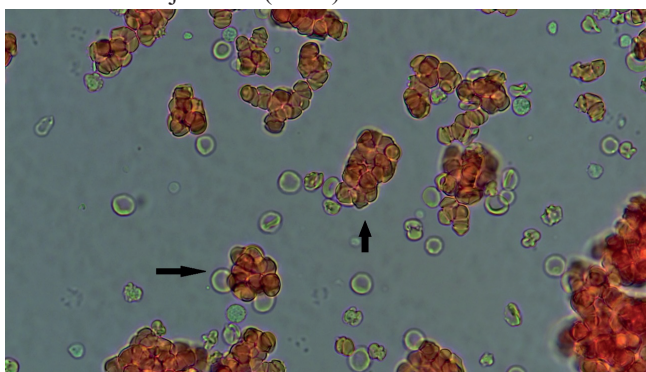


Figura 2: Sangue de cão, reação positiva em teste de aglutinação em salina. Presença de hemácias aglomeradas (seta), demonstrando a presença de anticorpos causando ligações entre células adjacentes (400X).



O paciente clássico de AHIM tem anemia moderada a grave, altamente regenerativa (manifestado por reticulocitose, policromasia e anisocitose). Entretanto, um terço dos pacientes apresentam, no momento do diagnóstico, anemia não regenerativa. Muitos destes pacientes têm início agudo da doença e, portanto, não têm tempo suficiente para montar resposta regenerativa adequada, enquanto outros pacientes apresentam anticorpos contra células eritroides precursoras da medula óssea (HONECKMAN; KNAPP; REAGAN, 1996). Leucocitose neutrofílica, com desvio a esquerda também é frequentemente um achado hematológico, decorrentes de lesão tecidual; hiperplasia mieloide estimulada por citocinas e aumento da liberação medular decorrente da alta resposta regenerativa e diminuição da migração destas células para tecidos com baixa perfusão e lesões necróticas (BALCH; MACKIN, 2007).

O perfil bioquímico pode revelar a gravidade da lesão tecidual causada pela hipóxia ou pela deposição de imunocomplexos, levando a aumento de enzimas hepáticas e renais, respectivamente (MUCCULLOUGH, 2003).

Teste de Coombs (teste de antiglobulina direta-TAD) baseia-se na detecção de anticorpos e/ou complementos ligados à superfície das hemácias, possuindo sensibilidade de aproximadamente 60 % (CARR, 2002). Segundo Morley *et al.* (2008), o método da citometria de fluxo apresenta maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico de AHIM. Resultados falsos negativos e falsos positivos no TAD e na

citometria de fluxo têm sido atribuídos ao tratamento prévio com glicocorticoides e transfusões sanguíneas (HONECKMAN; KNAPP; REAGAN, 1996). Entretanto, em trabalho realizado por Mortorelli (2016) avaliando a caracterização da anemia em cadelas com piometra, por meio da citometria de fluxo, no momento pré-operatório e pós-operatório da ovariopalingohisterectomia, observou-se aumento da marcação de anticorpos anti-IgM e anti-IgG no pós-cirúrgico, sem que os animais apresentassem hemólise ou agravamento da anemia. Nenhum dos animais em estudo recebeu uso prévio de corticoides e apenas três animais, dos 33 animais avaliados, realizaram transfusão sanguínea.

A avaliação de autoaglutinação no sangue é um teste simples, com alta especificidade e baixa sensibilidade (PEREIRA, 2014).

A urinálise é utilizada para avaliação de hemólise, por meio da detecção da bilirrubinúria ou hemoglobinúria (PEREIRA, 2014).

Tratamento

O tratamento é direcionado a supressão da resposta imune. Glicocorticoides, azatioprina, ciclosporina, leflunomida e micofenolato de mofetila são os imunossupressores mais utilizados (SWANN *et al.*, 2019). Imunoglobulina intravenosa é utilizada em casos mais graves (WHELAN *et al.*, 2009). A terapia requer longos períodos de tratamento, sendo necessários em alguns casos transfusões sanguíneas, fluidoterapia e antibioticoterapia como tratamento suporte (WANG; SMITH; CREEVY, 2013).

Os glicocorticoides como a prednisona e a dexametasona são os fármacos de predileção. Alguns pacientes respondem ao tratamento sem necessitar associações imunossupressoras. Eles atuam diminuindo a destruição de glóbulos vermelhos por meio da inibição da fagocitose e da produção de imunoglobulinas (SWANN; SKELLY, 2013). A prednisona é administrada nas doses de 1 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas (PEREIRA, 2014). No entanto, animais que não podem receber medicação por via oral podem se beneficiar da dexametasona na fase inicial da terapia, por via subcutânea ou intravenosa, nas doses de 0,2 a 0,4 mg/kg, a cada 24 horas (SWANN *et al.*, 2019).

Agentes imunossupressores devem ser adicionados ao protocolo terapêutico quando os glicocorticoides falham em induzir a remissão, causam efeitos colaterais inaceitáveis ou quando não podem controlar a doença mesmo se administrados em doses elevadas (BALCH; MACKIN, 2007). Segundo consenso realizado por Swann *et al.* (2019) os imunossupressores devem ser associados quando não há controle da doença após 7 dias de tratamento com glicocorticoide ou quando o hematócrito apresenta queda de 5 % em 24 horas.

A azatioprina é uma droga que atua inibindo a síntese de várias enzimas responsáveis pela síntese de purinas, o que induz menor taxa de replicação celular e diminui a síntese de RNA. Esta ação é mais notável em linfócitos T, em comparação a linfócitos B, mas afeta tanto as respostas imunes celulares como as humorais (PAULINO; HUEZA, 2011). Os efeitos colaterais incluem irritação gastrointestinal, hepatotoxicidade, depressão da medula óssea e maior suscetibilidade às infecções (RANG *et al.*, 2011). A dose recomendada é de 2 mg/kg, a cada 24 horas (BALCH; MACKIN, 2007; SWANN *et al.*, 2019).

A ciclosporina é um medicamento com ação extremamente potente e seletivo sobre linfócitos T, levando ao efeito imunossupressor. O uso da ciclosporina além de promover o bloqueio da transcrição gênica para interleucina-2 (IL-2) promove aumento na expressão do fator de crescimento tecidual- β (TGF- β), o qual tem potente ação inibitória sobre a proliferação de linfócitos estimulados pela IL-2, bem como na geração de linfócitos citotóxicos (TCD8+) (PAULINO; HUEZA, 2011). A dose recomendada é de 5 mg/kg/ a cada 12 ou 24 horas (SWANN *et al.*, 2019). Apresenta a vantagem de não possuir efeito mielossupressor como a azatioprina (BALCH; MACKIN, 2007). Entretanto, em estudo realizado por Thomason *et al.* (2012), no qual se avaliou por meio da citometria de fluxo a função plaquetária em animais que receberam ciclosporina por via oral, na dose de 5 mg/kg, a cada 24 horas, durante sete dias, observou-se alteração da membrana plaquetária associada ao aumento de produção de tromboxano, acarretando em aumento do risco trombótico.

O micofenolato de mofetila é um imunossupressor que também atua inibindo a enzima sintetizadora de purina, restringindo a proliferação de linfócitos B e T (RANG *et al.*, 2011). A dose recomendada é de 8 a 12 mg/kg/dia, por via oral, a cada 12 horas (SWANN *et al.*, 2019). Os efeitos colaterais incluem perda de peso, diarreia, papilomatose e reação alérgica. As vantagens de seu uso estão na sua rápida ação e o fato de não causar hepatotoxicidade e mielossupressão como outros imunossupressores (WANG; SMITH; CREEVY, 2013). Em estudo realizado por Thomason *et al.* (2018), no qual se avaliou o efeito do micofenolato de mofetila em oito cães saudáveis, recebendo a dose de 10 mg/kg, a cada 12 horas, durante 7 dias, por via oral; observou-se que não houve aumento de função plaquetária ou coagulabilidade, concluindo que este fármaco não predispõe a risco trombótico.

A leflunomida tem efeito inibitório relativamente específico sobre linfócitos T ativados, é administrada por via oral e absorvida no trato gastrointestinal (RANG *et al.*, 2011). A toxicidade inclui elevação das enzimas hepáticas com algum risco de lesão hepática, comprometimento renal e efeitos teratogênicos (LAKE; BRIGGS; AKPORIAE, 2014). A dose recomendada é de 2 mg/kg, a cada 24 horas (SWANN *et al.*, 2019).

A imunoglobulina intravenosa é composta de imunoglobulina G altamente purificada, obtida de plasma humano. O mecanismo de ação é complexo, incluindo modulação da expressão e função de receptores Fc, interferindo na ativação de células B, T e sistema complemento; além de diminuir a produção de imunoglobulinas. É utilizado em paciente instáveis, até que os imunomoduladores façam efeito (WHELAN *et al.*, 2009). Estudos recentes demonstram que não há aumento da expectativa de vida em animais que fizeram uso da imunoglobulina intravenosa, apenas melhora clínica momentânea (OGGIER *et al.*, 2018).

Prognóstico

O prognóstico é reservado, a resposta completa ao tratamento pode levar semanas a meses, e alguns pacientes podem necessitar de tratamento contínuo ao longo da vida (BALCH; MACKIN, 2007).

O índice de mortalidade varia de acordo com a literatura entre 26 a 70 %. Apesar desta variabilidade, há consenso de que a doença tromboembólica é a maior causa de

morte (PEREIRA, 2014). Anormalidades de coagulação, principalmente coagulação intravascular disseminada (CID) e estado de hipercoagulabilidade, particularmente o tromboembolismo pulmonar, estão relacionados a causa de óbito em AHIM primárias. Clinicamente é muito difícil reconhecer essas anormalidades, sendo o teste viscoelástico (tromboelastometria e tromboelastografia) a forma mais completa de avaliar a hemostasia do plasma e componentes celulares, predizendo sobre quando o paciente entra em risco trombótico. (GOGGS *et al.*, 2011).

Considerações finais

O diagnóstico é realizado por meio da exclusão de demais causas, para tanto é necessário anamnese detalhada, exames complementares que incluem sorologia e PCR de doenças infecciosas e exames de imagem.

Atualmente os medicamentos imunossupressores com maior taxa de sucesso são o micofenolato de mofetila, ciclosporina e leflunomida, algumas vezes utilizados em associação. A resposta ao tratamento é individual, bem como o aparecimento de efeitos adversos. O tratamento para AHIM é de alto custo, pois além dos agentes imunossupressores também pode incluir despesas com internação, transfusões sanguíneas e exames frequentes para acompanhamento. Há ainda, o desgaste emocional e frustrações do proprietário, uma vez que a doença é passível de apresentar recidivas, o tratamento pode se prolongar por várias semanas, a vida toda e, a despeito de todos os esforços, a taxa de mortalidade varia entre 26 a 70 %. Por isso é aconselhável que o médico veterinário trabalhe na conscientização do proprietário quanto ao tratamento e prognóstico.

Novos estudos são necessários para o melhor estabelecimento de protocolos de tratamento, pois muito do que se utiliza em medicina veterinária é uma extrapolação de estudos e de medicamentos usados em doenças imunomediadas em humanos. A alta taxa de mortalidade se deve, em parte, pela falta de indícios clínicos que permitam identificar quando o paciente está em risco tromboembólico. Atualmente o teste viscoelástico é a forma mais correta de analisar a hemostasia.

Referências

- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. **The Compendium on continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29. n. 4, p. 217-225, 2007.
- CARR, A. P.; PANCIERA, D. L.; KIDD, L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p. 504-509, 2002.
- FENTY, R. K. *et al.* E. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of tromboelastography. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n.4, p. 463-467, 2011.
- GOGGS, R. *et al.* Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anaemia using tromboelastography. **The Veterinary Journal**, v. 191, p. 347-353, 2012.

- HONECKMAN, A. L.; KNAPP, D. W.; REAGAN, W. J. Diagnosis of canine immune-mediated hematologic disease. **Compendium on Continuing of Education for the Practicing Veterinarian**, v. 18, n. 2, p.113-124, 1996.
- LAKE D, F.; BRIGGS, A. D.; AKPORIAYE, E. T. **Imunofarmacologia In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. M.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH., p. 986-989, 2014.
- LOBETTI, R. G.; SCHOEMAN, T. Immune-mediated haemolytic anaemia: possible association with *Ancylostoma caninum* infection in three dogs. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 72, n. 1, p. 52-54, 2011.
- MARTORELLI, F. N. **Caracterização da anemia em cadelas com piometra**. 2016. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- 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.
- McALESS, T. J. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 88, n. 1-2, p. 25-28, 2010.
- McCULLOUGH, S. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, p. 1295-1315, 2003.
- MORAES, L. F. **Avaliação das complicações hematológicas e renais e do risco tromboembólico de cães com AHIM**. 2011. 85 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2011.
- MORLEY, P. *et al.* Anti-erythrocyte antibodies and disease associations in anemic and nonanemic dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 886-892, 2008.
- OGGIER, D. *et al.* Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs. **Scweiz Arch Tierth**, v. 160; p. 171-178, 2018.
- PAULINO, C. A.; HUEZA, I. M. Agentes imunoestimulantes e imunossuppressores *In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 661-669, 2011.
- PEREIRA, M. P. Anemia hemolítica imuno-mediada. *In: JERICÓ M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca. Cap 201, p.1832-1841, 2014.
- RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 318-330, 2011.
- REIMER, E. M.; TROY, G. C.; WARNICK, L. D. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 35, p. 384-394, 1999.
- ROSE, L. J. *et al.* Effect of prednisone administration on coagulation variables in healthy beagles dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 4, p. 426-434, 2011.
- SWANN, J. W. *et al.* Acvim consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1141-1172, 2019.
- SWANN, J. W.; SKELLY, B. J. Systematic review of evidence relating to the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1-9, 2013.
- THRALL, M. A. *et al.* **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro. Cap. 08, p. 77-80, 2015.
- THOMASON, J. *et al.* The effects of cyclosporine on platelet function and cyclooxygenase expression in normal dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1389-1401, 2012.
- WANG, A.; SMITH, J. R.; CREEVY, K. E. Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). **British Small Animal Veterinary Association**, v. 54, n. 8, p. 399-404, 2013.
- WHELAN, M. F. *et al.* Use of human immunoglobulin addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 2, p 158-164, 2009.

Recebido em: 29.03.2017
Aceito em: 16.11.2019