

ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA (AHIM): RELATO DE CASO

IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA (IMHA): CASE REPORT

Resumo: A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma condição em que ocorre uma falha no reconhecimento do próprio e os anticorpos passam a opsonizar antígenos na superfície eritrocitária, em uma reação de hipersensibilidade geralmente do tipo II. Na AHIM intravascular, ocorre lise dos eritrócitos dentro dos vasos sanguíneos. Na extravascular, as hemácias são fagocitadas por macrófagos de órgãos como o baço, medula óssea e fígado. A doença pode ser primária, secundária (a fatores como infecções, neoplasias, medicamentos, eritrólise neonatal e transfusões sanguíneas) ou idiopática. O diagnóstico se baseia em sinais clínicos de anemia e exames laboratoriais que mostram anemia regenerativa, hemólise e presença de anticorpos direcionados contra as hemácias. O caso relatado é de um animal que apresentou obstrução por uretrólito e hidronefrose. Após os procedimentos de retrohidropropulsão e cistotomia o paciente apresentou queda gradual e significativa em eritrograma. Também foram verificadas neutrofilia com desvio à esquerda, monócitos ativados, trombocitopenia seguida de trombocitose, soro icterico e hemoglobinúria. O teste de autoaglutinação revelou resultado positivo. Em mielograma verificou-se hiperplasia eritrocítica e megacariocítica, e hipocelularidade granulocítica. A ceftriaxona foi relatada como uma das principais causas de AHIM e está associada a casos clínicos graves. Não existe um exame padrão para o diagnóstico da AHIM, sendo necessário combinar vários exames, como teste de Coombs e teste de autoaglutinação, e histórico do paciente. Na AHIM primária o tratamento é baseado em terapia imunossupressora. Na AHIM secundária, a doença primária deve ser tratada antes do tratamento específico da anemia. O prognóstico da AHIM é geralmente reservado.

Palavras-chave: Imunomediada. Anemia. Hipersensibilidade.

Abstract: Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is a condition in which self-recognition fails and antibodies begin to opsonize antigens on the erythrocyte surface, in a hypersensitivity reaction that is usually type II. In intravascular IMHA, lysis of erythrocytes occurs within blood vessels. In the extravascular one, red blood cells are phagocytosed by macrophages from organs such as the spleen, bone marrow and liver. The disease can be primary, secondary (to factors such as infections, neoplasms, medications, neonatal erythrolysis and blood transfusions) or idiopathic. Diagnosis is based on clinical signs of anemia and laboratory tests that show regenerative anemia, hemolysis, and the presence of antibodies directed against red blood cells. The reported case is of an animal that presented obstruction by urethrolite and hydronephrosis. After the retrohydropropulsion and cystotomy procedures, the patient presented a gradual and significant drop in the erythrogram. Neutrophilia with a left shift, activated monocytes, thrombocytopenia followed by thrombocytosis, icteric serum and hemoglobinuria were also observed. The autoagglutination test revealed a positive result. The myelogram showed erythrocytic and megakaryocytic hypercellularity, and granulocytic hypocellularity. Ceftriaxone has been reported as a major cause of IMHA and is associated with severe clinical cases. There is no standard test for diagnosing IMHA, and it is necessary to combine several tests, such as the Coombs test and autoagglutination test, and the patient's history. In primary

Camila Rafaelly Curado Oliveira
Barbosa¹
Sandra Tatiana Brockes²
Victoria da Silva Gomes³
Josefa Moreira do Nascimento-
Rocha⁴

1 Graduada em Medicina Veterinária no Centro Universitário de Goiás - UNIGOÁS - E-mail: camilarafaelly@gmail.com

2 Graduada em Medicina Veterinária no Centro Universitário de Goiás - UNIGOÁS - E-mail: tatianabrockes.jardins@gmail.com

3 Graduada em Medicina Veterinária no Centro Universitário de Goiás - UNIGOÁS - E-mail: victoriadasilvagomes@outlook.com

4 Docente no Centro Universitário de Goiás - UNIGOÁS - Médica Veterinária - Doutora em Sanidade Animal - E-mail: nascimentojmn@hotmail.com

IMHA, treatment is based on immunosuppressive therapy. In secondary IMHA, the primary disease must be treated before specific treatment of the anemia. The prognosis of IMHA is generally guarded.

Keywords: Immunomediated. Anemia. Hypersensitivity..

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma reação de hipersensibilidade do tipo II, onde autoanticorpos destroem as hemácias que possuem antígenos, não eritrocitários, ligados à superfície de suas membranas (MARTINATO, 2020). A membrana celular das hemácias possui moléculas de superfície que são em sua maioria as glicoproteínas e glicolipídios que agem como antígenos (CASTILHO et al. 2016). As principais moléculas reconhecidas como autoantígenos são encontradas na superfície celular, sendo elas glicoproteínas e glicolipídios que integram a membrana dos eritrócitos e induzem a formação de autoanticorpos, se destacando a glicoforina e banda 3 presentes na superfície externa e a espectrina presente no citoesqueleto (TIZARD, 2002).

Imunoglobulinas são proteínas sintetizadas por plasmócitos que interagem com imunógenos a partir de um estímulo, as principais classes de imunoglobulinas presentes nas hemácias de cães com anemia hemolítica imunomediada são IgG e IgM

(MARTINATO, 2020). Estas, eventualmente ativam o sistema complemento que reconhece os anticorpos aderidos a membrana das hemácias e ocasiona a deposição de imunocomplexo, responsável pelo ataque à membrana celular resultando em hemólise (MARTINATO, 2020).

A AHIM se caracteriza pela fagocitose ou destruição direta de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas IgG ou IgM ou secundária à ativação do sistema complemento. Ela pode apresentar regeneração com alto grau de policromasia (reticulocitose), indicadora de resposta da medula óssea (THRALL et al. 2014)

Na AHIM estão envolvidos não apenas anticorpos e sistema complemento encontram-se também vários mecanismos imunológicos como: Linfócitos Tregs CD4 reduzidos; aumento de atividade dos Linfócitos Tc CD8; desequilíbrio na liberação das citocinas dos Linfócitos Th CD4; ativação dos macrófagos e das células natural killer (BARCELLINI; FATTIZZO, 2020).

O mecanismo de hemólise pode ser intravascular mediado pela imunoglobulina IgM onde ocorre a ativação do sistema

complemento levando a formação do complexo de ataque a membrana (MAC) ocasionando a lise da hemácia (CASTILHO et al. 2016). Esse mecanismo de destruição eritrocitária ocorre com menor frequência, cerca de 10 a 20% dos casos de AHIM, e é a forma mais grave de hemólise (MARTINATO, 2020).

A hemólise extravascular é mediada pela opsonização por IgG ou por componentes do sistema complemento. A IgG que se aderem aos eritrócitos e depois aos receptores Fc dos macrófagos e monócitos induz a fagocitose e remoção das hemácias em vários órgãos como baço, medula óssea e fígado (MARTINATO, 2020).

A gênese do processo hemolítico envolve mecanismos como a anemia hemolítica imunomediada primária ou idiopática e anemia hemolítica secundária (CASTILHO, 2016).

A AHIM primária ou idiopática são exemplos claros de desordem autoimune sem que seja identificado uma causa subjacente, onde autoanticorpos são produzidos contra antígenos de membrana nos eritrócitos. Normalmente, os autoanticorpos são impedidos de interagir com os tecidos do hospedeiro por células T supressoras, pensa-se que animais acometidos por AHIM primária tenham deficiência na regulação das células T

supressoras ou uma grande estimulação do sistema imune que possibilita autoanticorpos de se ligarem nas células normais gerando a destruição dos eritrócitos (CASTILHO et al. 2016).

Na anemia hemolítica imunomediada secundária ocorre uma ligação do anticorpo contra partes da membrana eritrocitária. Esse contato se dá devido a agentes infecciosos, neoplasias ou alterações antigênicas induzida por medicamentos, isoeritrólise neonatal e transfusões sanguíneas. O mecanismo de ação nas neoplasias ainda é pouco conhecido, e sua associação com AHIM pode ser uma grande coincidência e uma outra teoria é que o antígeno tumoral estimula a produção de um autoanticorpo que reage de forma cruzada com os eritrócitos (CASTILHO et al. 2020).

Na AHIM de origem infecciosa, pode-se citar a erliquiose, babesiose e leptospirose como as principais doenças primárias envolvidas. Na erliquiose acredita-se que ocorre uma destruição das hemácias pelo sistema monocítico fagocitário e/ou lise das células pelo sistema complemento em uma reação de hipersensibilidade do tipo II. Pode ocorrer também a supressão da eritropoiese na medula óssea. Na babesiose, o sistema imune de defesa do hospedeiro é dirigido contra os eritrócitos infectados com *Babesia* spp. A morte do parasita parece ser causada mais por

uma resposta imune celular do que humoral, no entanto ocorre a atividade de anticorpos IgG ou IgM que se ligam a membrana dos eritrócitos ativando o sistema complemento, configurando uma anemia hemolítica imunomediada secundária (CASTILHO, 2016).

Na reação transfusional a hemólise ocorre devido a formação de complexo antígeno- anticorpo entre as hemácias transfundidas e os anticorpos do receptor, ativando vários sistemas como complemento, fator XII que ativa o sistema de coagulação intrínsecos levando substâncias trombóticas a serem liberadas de leucócitos e plaquetas (CASTILHO et al. 2020).

A Isoeritrolise neonatal ocorre pela sensibilização das fêmeas prenhes aos antígenos presentes na membrana eritrocitárias dos filhotes quando esses possuem grupos sanguíneos incompatíveis com a mãe. As fêmeas desenvolvem anticorpos contra os antígenos eritrocitários do tipo sanguíneo dos filhotes (CASTILHO et al. 2020).

Cães de todas as raças podem desenvolver Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM), porém existem algumas raças com maior predisposição genética como os cães das raças Cocker spaniel, Springer spaniels, Old English Sheepdogs, Bichon Frises, Collies, Retrievers e

Caniches (SWANN ET AL, 2019). Além dessa predisposição racial há trabalhos que relatam predisposição etária e sexual, onde fêmeas adultas são mais acometidas quando comparada a machos da mesma idade. Em idade inferior a um ano, os machos tendem a ser mais acometidos. Porém, no geral, esse tipo de anemia pode acometer cães em qualquer idade e sexo (MARTINATO, 2020).

Os sinais clínicos apresentados por pacientes com suspeita de AHIM são inespecíficos, no entanto apresentam clinicamente sinais de anemia como apatia, letargia, vômito, anorexia, diarreia, palidez das mucosas, taquicárdica, taquipneia, sopro sistólico, equimose, melena, petéquias e dor abdominal devido a hepatomegalia e esplenomegalia. Além dos sinais clínicos de anemia, podem ser observados vários graus de icterícia, em específico pacientes com concentração de bilirrubina superior a 3 mg/dl (MARTINATO, 2020). Não existe um sinal patognomônico característico de anemia hemolítica imunomediada, mas em exames laboratoriais podem ser verificados anemia regenerativa, hemólise caracterizada por hemoglobinemia ou hemoglobinúria, presença de anticorpos direcionados contra eritrócitos com aglutinação e esferocitose (CASTILHO et al. 2020).

Considerando os aspectos acima abordados o objetivo deste relato de caso foi descrever a evolução clínica, do diagnóstico ao tratamento, de um paciente com AHIM.

RELATO DE CASO

Foi atendido em clínica veterinária de Goiânia-GO, paciente canino, macho, castrado, 14 anos de idade, pesando 23,7 kg, da raça Border collie, proveniente de encaminhamento para o tratamento cirúrgico de obstrução uretral após tentativa frustrada de sondagem uretral e retrohidropulsão.

Paciente com frequência cardíaca 136 batimentos por minuto, ofegante, temperatura retal de 38,9°C, apresentando distensão e dor abdominal à palpação na região hipogástrica, presença de urina no pelame da região prepucial, mucosa da glândula peniana eritematosa, prostração intensa e presença de conteúdo firme à palpação da região pré-escrotal, próximo ao osso peniano. Em ultrassom confirmou-se quadro de obstrução uretral por cálculo e hidronefrose. Foram realizados exames de gasometria, hemograma, ureia, creatinina e fósforo. O hemograma encontrava-se dentro dos parâmetros de normalidade. Ureia, creatinina e fósforo encontravam-se aumentados e proteínas totais e fração albumina diminuídas. Na gasometria

verificou-se valores reduzidos de pH (7,157), PCO₂ (32,2mmHg), PO₂ (42mmHg), HCO₃ (11,1mmol/L) e BEecf (-17mmol/L).

No mesmo dia de sua internação, o paciente foi devidamente sedado e o procedimento de retrohidropulsão realizado, com manutenção de sonda uretral de demora e internação do paciente para estabilização e futuro procedimento de cistotomia.

Em hemograma realizado após o procedimento, no dia 2º D.P.I. (Dias Pós Internação), verificou-se eritrograma dentro dos valores de referência e ureia, creatinina e fósforo normalizados, leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda, presença de neutrófilos com basofilia citoplasmática (+) e monócitos ativados (+), além de trombocitopenia com presença de macroplaquetas (+). O plasma encontrava-se discretamente icterico. A sonda de alívio foi mantida e a estabilização do paciente feita por sete dias, preparatórios para a cirurgia de cistotomia.

O tratamento medicamentoso instaurado abrangeu analgesia (Dipirona monohidratada e Cloridrato de Tramadol) e antibioticoterapia de amplo espectro (Ceftriaxona + Enrofloxacino), com o suporte de antiemético (Citrato de Maropitant) e

estimulador do apetite (Cloridrato de Ciproheptadina + Cobamamida).

O procedimento cirúrgico foi realizado no 7º D.P.I. com sucesso, sendo verificado pelo cirurgião, durante o transoperatório, um intenso processo inflamatório na vesícula urinária.

No pós-cirúrgico, o tratamento analgésico e antiemético se manteve e a antibioticoterapia foi trocada para Amoxicilina + Clavulanato de Potássio, adicionando-se um anti-inflamatório não-esteroidal (Meloxicam).

A análise sanguínea do 8º D.P.I revelou a presença de anemia normocítica normocrômica, com a presença de discreta anisocitose e policromasia. Leucocitose com desvio à esquerda e monocitose com celularidade de morfologia normal. A amostra continha fibrina e apresentava agregados plaquetários (+++) e macroplaquetas (+), com o plasma ainda discretamente icterico. Creatinina e ALT mantinham-se dentro dos padrões de referência.

No período de internação pós-operatório ocorreu a deiscência dos pontos e consequente uropertônio. O paciente passou por reintervenção cirúrgica e foi mantido internado. Houve piora no quadro clínico e o exame hematológico demonstrou recrudescimento da anemia, normocítica normocrômica, com anisocitose e policromasia

discreta, presença de excentrócitos (+) e codócitos (+). A anemia arregenerativa foi confirmada em contagem reticulocitária.

O paciente foi encaminhado a um hematologista 10º D.P.I, encontrando-se ativo, mucosas hipocoradas, alimentando-se normalmente e apresentando incontinência urinária. Foram solicitados mielograma e EAS, sob suspeita de anemia hemolítica imunomediada. O tratamento recomendado pelo período de espera dos exames constava de Prednisolona.

A urinálise apresentava densidade reduzida, traços de glicose, sangue oculto (+++), hemácias e células descamativas e da pelve renal.

No esfregaço da medula óssea, a série eritrocítica se encontrava hiper celular (60,5%) com maturação presente. A série granulocítica se encontrava hipocelular (36,0%), com escalonamento maturativo preservado. A série megacariocítica se encontrava hiper celular e a linfoplasmocítica normocelular. Foram visualizadas figuras de mitose e eritrofagocitose.

O tratamento medicamentoso instituído constava de Micofenolato de Mofetila, Rivaroxabana e suplementação de niacina, Complexo B e ácido fólico, adicionado de Prednisolona na primeira semana.

Com o início do tratamento, o hemograma foi gradativamente apresentando contínuas melhoras. No 26º D.P.I., o hemograma apresentou eritrograma seguindo a tendência de se aproximar da normalidade, com sinais de regeneração. Plaquetas e leucograma dentro dos parâmetros de normalidade. A dose de corticosteroides foi então reduzida.

No 30º D.P.I. animal sofreu novo processo de deiscência de pontos, sendo submetido novamente a intervenção cirúrgica. Ao 35º D.P.I. tutor relata prostração e mucosas hipocoradas; alimentação, fezes e urina normais. A dose corticoterápica foi aumentada. Neste mesmo dia, as 23h, o paciente chegou ao hospital com quadro de dispneia, estado de consciência alerta/desorientado, PA 150, FC 64, mucosa hipocorada, TPC imensurável, temperatura 38.2°C e glicemia 361 mg/dl. Foi realizado Metadona 0,2 mg/kg e fluidoterapia de manutenção, sendo mantido em oxigenioterapia, estabilizando-se por 50 minutos. Houve piora do quadro respiratório, aumento significativo da FC (>130), estado de consciência em delírio/agitação intensa e com pouca/nenhuma reação a estímulos ambientais. Entrou em parada cardiopulmonar não respondendo ao protocolo de reanimação cardiopulmonar com suporte básico e avançado, vindo a óbito.

DISCUSSÃO

A anemia hemolítica imunomediada pode ser classificada como normocítica normocrômica ao apresentar contagem de reticulócitos abaixo do valor de referência e presença ou ausência de esferocitose (CASTILHO et al. 2016). O paciente relatado apresentou queda significativa na contagem de hemácias, hemoglobinas e hematócritos, como pode ser visto na Tabela 1, culminando em uma anemia normocítica e normocrômica. A contagem de reticulócitos do paciente deste trabalho no 9º D.P.I teve como resultado o valor da concentração absoluta de reticulócitos 2.990uL, condizendo com anemia não regenerativa com baixíssimo grau de regeneração, que tem como valor de referência de 0 a 10.000/μL. O exame foi repetido nos 14º e 18º D.P.I, com terapia medicamentosa implementada, apresentando um aumento significativo e evoluindo para grau de regeneração medular moderada.

A reticulocitose costuma ser indicativa de um bom curso da doença, indicando uma compensação medular eficiente. Ao contrário, a reticulocitopenia é um fator de prognóstico ruim, com sinais clínicos mais severos e resposta terapêutica mais fraca e/ou demorada. A reticulocitopenia pode ser consequência da

autoimunidade dirigida à precusores hematopoiéticos da medula óssea. Ela pode estar relacionada também à outras doenças da medula óssea (p.e. síndromes linfoproliferativas, mielodisplasia, aplasia) e a outras patologias como falência renal e deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico (BARCELLINI et al. 2020). Estudos em modelos animais já demonstraram autoanticorpos patogênicos antieritrocitários se ligando preferencialmente a reticulócitos (MICHALAK et al. 2020).

Nesse relato, o paciente apresentou soro icterico, fato muito comum em casos de AHIM, onde a hemólise intensa aumenta o número de hemoglobina circulante, elevando os níveis de bilirrubina indireta sérica, ultrapassando a capacidade do fígado para sua captação e como consequência gerando uma icterícia pré-hepática (RAMOS; LEITE, 2017).

Foi realizado o teste de autoaglutinação, onde são vistos eritrócitos aglomerados e revestidos de anticorpos, tornando o paciente mais propenso a desenvolver tromboembolismo, principalmente pulmonar. O teste é realizado dentro do próprio

tubo de coleta, visualizando a formação de macroaglutinação. Para ter certeza que não é formação de rouleaux, é realizado o “Teste de Aglutinação em Salina”. Uma visualização em microscopia verifica se houve a dissipação do rouleaux, logo após a diminuição da concentração da proteína total plasmática diluição de sangue com a solução salina, sobrando somente a aglutinação, o que condiz com suspeita de um quadro de AHIM. O teste de aglutinação realizado teve resultado positivo, indicativo de anemia hemolítica imunomediada em 40 a 89% dos cães doentes (ONUMA, 2023; RAMOS E TAKAHIRA, 2013; SILVA, 2019).

Com o início do tratamento, o hemograma foi gradativamente apresentando contínuas melhoras. No dia 26 D.P.I, o hemograma apresentou eritrograma seguindo a tendência de se aproximar da normalidade, com sinais de regeneração. Plaquetas e leucograma dentro dos parâmetros de normalidade, como pode ser verificado nas tabelas 3 e 4, sugerindo sucesso terapêutico e possibilitando início de redução da corticoterapia.

Tabela 1: Valores dos resultados do eritrograma

	1° D.P.I	2° D.P.I	7° D.P.I	9° D.P.I	14° D.P.I	18° D.P.I	26° D.P.I	Valor referência
Hemácia(x10 ⁶)	7,43	6,87	4,54	2,99	2,50	3,50	3,79	5,7 a 7,4
Hemoglobina(g/dl)	16,0	15,0	10,5	7,36	6,2	9,1	9,5	12 a 18
Hematócrito (%)	49	45	31	20	20,78	29,7	30,5	37 a 50

Fonte: Hospital Veterinário Bueno Ltda.

De acordo com a Tabela 2 foi observado uma trombocitose significativa. Normalmente ela acontece devido a um processo subjacente como a recuperação da trombocitopenia imunomediada, podendo causar uma trombocitose de rebote, aumentando a estimulação da trombopoiese para que a produção ultrapasse o consumo ou a destruição, fato comum na AHIM (ROCHA, 2018).

Tabela 2: Valores dos resultados do plaquetograma

	1º D.P.I	2º D.P.I	7º D.P.I	9º D.P.I	14º D.P.I	18º D.P.I	26º D.P.I	Referência
Plaquetas (x10 ⁶)	223.000	148.000	236.000	518.000	682.000	439.000	225.000	200 a 500 mil

Fonte: Hospital Veterinário Bueno Ltda.

Animais acometidos com AHIM podem apresentar leucopenia que está relacionado a imunomediadores contra a série mielóide ou depressão medular. Também podem apresentar quadro de leucocitose pela presença das citocinas pró-inflamatórias, que são liberadas durante o processo de hemólise ou por induzir da medula óssea tanto para série eritroide, quanto mielóide (MARTINATO, 2020). Segundo a Tabela 3 do presente trabalho, antes da terapia medicamentosa, o paciente apresentou leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda. Apresentou também monocitose, que segundo Ramos e Leite (2017) está associada a quadros de processos inflamatórios e/ou infecciosos, doenças imunomediadas e necrose tecidual, justificando as alterações presentes no hemograma do paciente.

Tabela 3: Valores dos resultados do leucograma

	1º D.P.I.	2º D.P.I.	7º D.P.I.	9º D.P.I.	14º D.P.I.	18º D.P.I.	26º D.P.I.	Referências
Leucócitos	14.100	32.400	48.400	68.100	59.600	70.800	13.700	6.000 a 17.000
Segmentados	11.562	27.540	142.108	57.885	48.872	54.516	12.467	2.760 a 11.730
Monócitos	987	648	1.936	6.810	2.980	4.956	685	60 a 1.350
Linfócitos	1.128	1.620	3.388	681	3.576	8.496	548	1.000 a 6.400

Fonte: Hospital Veterinário Bueno Ltda.

As doenças hemolíticas podem depender de suas particularidades e provocar diversas alterações bioquímicas etiológica primária. Os exames bioquímicos são

utilizados para mensurar as lesões teciduais acarretadas devido a hemólise, desidratação e hemoglobinemia, que induzem a hipóxia tecidual causando danos hepáticos e renais, ou pela deposição de imunocomplexos (CASTILHO et al. 2016). As alterações costumam envolver aumento na aspartato aminotransferase (AST) e na alanina aminotransferase (ALT), necrose hepática decorrente de hipóxia devido à anemia, leve azotemia, devido à má perfusão renal, em caso de hemólise extravascular e acentuada em casos de hemólise intravascular por ocorrer necrose tubular aguda induzida pela

hemoglobina (MORAES; TAKAHIRA, 2013). Infartos focais podem ocorrer consequência do entupimento de pequenos capilares por restos de eritrócitos lisados ou por aglutinação eritrocitária. A bilirrubina normalmente se encontra aumentada, principalmente a indireta devido à hemólise. Segunda a Tabela 4, o animal apresentou aumentos nos níveis séricos de fósforo, ureia com um discreto aumento nos valores de creatinina, devido o quadro de obstrução de uretra por cálculo e hidronefrose que foi confirmando através da ultrassonografia levando a azotemia pós renais.

Tabela 4: valores dos resultados das bioquímicas

	1º D.P.I	2º D.P.I	7º D.P.I	Valor referência
Creatinina mg/dL	4,08	1,25	1,09	0,50 a 1,50
Ureia mg/dL	179,7	44,6	-	10 a 54
ALT U./L	-	-	73,3	10 a 86
Fósforo mg/dL	8,19	4,8	-	2,6 a 6,2

Fonte: Hospital Veterinário Bueno Ltda.

No exame de urina, esta pode apresentar coloração amarelo-escura ou âmber em decorrência de hemólise extravascular e grande quantidade de bilirrubina e urobilinogênio excretados, ou coloração vinho, devido à grande quantidade de hemoglobina pela hemólise intravascular. Na hemólise extravascular o exame de urina será positivo para bilirrubina. No caso de hemólise intravascular, ocorre hemoglobinúria que é

acompanhada de grande quantidade de sangue oculto no exame. Neste último caso, é comum encontrar no sedimento urinário células renais e cilindros de hemoglobina (FIGHERA, 2007). Apesar de não apresentar alterações de coloração na urina, o paciente já apresentava alguns dos sinais de hemólise citados como sangue oculto e células renais, como visto na tabela 5.

Tabela 5: Valores alterados na urinálise

	Resultado	Valor referência
Densidade urinária	1,012	1.015 a 1.045
Glicose	Traços	Negativo
Sangue oculto	+++	Negativo
Cristais	Urato amorfo(+)	Ausente
Cilindros	Granuloso (+); hialino (+)	Ausente
Hemácias	6 a 15	0 a 5/ campo de 40x
Células descamativas	5 a 15	0 a 5/ campo de 40x
Células da pelve renal	0 a 1	Ausente
Observação	Impregnação por bilirrubina	

Fonte: Hospital Veterinário Bueno Ltda.

O mielograma é um teste fundamental para avaliar as alterações medulares, pois é possível identificar se há regeneração medular, anemia com baixo índice de regeneração ou não regenerativa. A eritropoiese baixa acontece por conta da hemólise, devido a processos imunomediados que ocorrem no interior da medula óssea, interferindo na quantidade de eritrócitos que são liberados na circulação (CASTILHO et al.2016). Na medula óssea em uma crise hemolítica, é vista uma eritropoiese acentuada, que pode ser verificada citologicamente pela queda na relação mielóide/eritróide e histologicamente pela substituição de tecido adiposo por células hematopoiéticas com alta taxa mitótica (FIGHERA, 2007). No paciente em estudo, a punção de medula óssea foi realizada para confirmação da diminuição dos precursores eritróides, o que indicaria hipoplasia da linhagem eritrocitária. Esta, ao contrário, se encontrava hiper celular, extremamente regenerativa, com figuras de mitose. A presença de eritrofagocitose visualizada no

mielograma, é fator que agrega ao diagnóstico de AHIM. O mielograma tem o propósito também de excluir outras causas de anemia não regenerativa por problemas na própria medula, como neoplasias, degenerações, entre outros (SANTOS et al. 2016).

Alguns fatores podem ter deflagrado a AHIM do paciente relatado. Muitos mecanismos podem deflagrar a autoimunidade e uma anemia hemolítica imunomediada. Um dos mais simples é a modificação dos antígenos eritrocitários em decorrência de infecções ou medicamentos. Nas infecções, pode ocorrer uma reação cruzada entre antígenos do agente infeccioso e moléculas do próprio, a chamada mímica molecular, com anticorpos “confundindo” células próprias com antígenos, levando a uma anemia hemolítica imunomediada secundária (BARCELLINI et al. 2020).

Existem mais de 150 medicações potencialmente responsáveis por induzir a AHIM, sendo as mais comuns a Ceftriaxona, Piperacilina e anti-inflamatórios não

esteroidais (YU et al. 2023). Medicamentos podem alterar a membrana eritrocitária por adsorção ou por se ligar a ela na forma de imunocomplexos, induzindo a produção de autoanticorpos. Pode ocorrer também a formação de imunocomplexos antígeno-anticorpo com o próprio medicamento, (BARCELLINI et al. 2020). O paciente relatado esteve sob uso de ceftriaxona e anti-inflamatórios não esteroidais no período anterior ao surgimento das manifestações da AHIM, colocando estes fatores entre os possíveis elementos que levaram ao desencadeamento da doença.

A AHIM secundária medicamentosa está muitas vezes associada a um prognóstico desfavorável, incluindo falência de órgãos e óbito. Nas últimas décadas, a ceftriaxona tem sido um dos medicamentos mais relatados como responsável por induzir a AHIM, além de estar associada a casos clínicos mais severos e fatais que outras drogas. Ela age induzindo primariamente a produção de anticorpos IgM, a formação de imunocomplexos e a ativação do sistema complemento, com consequente hemólise intravascular (LEICHT et al. 2018). Infelizmente, como no caso relatado, o uso de antibióticos de amplo espectro, como a ceftriaxona, sem antibiograma anterior, é corriqueiro nas interações veterinárias locais.

O risco de desenvolver AHIM aumenta com a idade, pela própria imunossenescência natural das células hematopoiéticas e pelos fatores epigenéticos acumulados ao longo da vida. O envelhecimento fisiológico e a presença de comorbidades aumenta a probabilidade e o grau das lesões oxidativas, levando a alterações nas membranas celulares eritrocitárias e sua morte prematura (MICHALAK et al.2020). No caso relatado temos um animal de quatorze anos, o que se encaixa nestes argumentos.

Estudos já sugeriram que processos inflamatórios não-infecciosos possam ser a causa de AHIM (GARDEN et al.2019). Os processos fisiológicos envolvidos em um procedimento cirúrgico, após injúria e recuperação, causam um estresse celular significativo, e o estresse é um fator desencadeante documentado de doenças autoimunes, as quais continuam o ciclo provocando ainda mais estresse no corpo. A inflamação e a dor do pós-operatório também aumentam o estresse fisiológico e criam um ambiente favorável ao surgimento de doenças autoimunes (YU, et al. 2023). Estes fatores, isolados ou em conjunto, podem ter favorecido o desenvolvimento da doença no caso descrito.

Vários fatores podem favorecer a ocorrência de deiscência da ferida cirúrgica, como a ocorrida no animal em estudo. Fatores

como falha mecânica na sutura, infecção concomitante, idade, hipoproteinemia por desnutrição, queda na produção por patologia hepática ou aumento da perda por entero ou glomerulopatia, fibroplasia afetada por altas doses de corticosteroides e aumento da pressão intra-abdominal (RAISER, 1999).

Não existe um exame que seja padrão para um diagnóstico definitivo de AHIM em cães, para fechamento do diagnóstico são necessárias algumas combinações de exames e histórico clínico do paciente (MARTINATO, 2020). Dentre as possibilidades de exames que podem ser realizados na rotina clínica, encontra-se o teste de Coombs ou teste direto de antiglobulina (DAT), neste teste é feita a detecção de imunoglobulinas e/ou complemento através de anticorpos antiglobulinas que irão se ligar as moléculas opsonizadas na membrana eritrocitária (JARDIM et al. 2019). O teste de Coombs possui baixa sensibilidade e especificidade. Ele revela anticorpos ou complementos aderidos as membranas das hemácias, porém não testifica se os anticorpos ou o complemento estejam contra os eritrócitos e causando hemólise, e só é usado esse teste quando não há autoaglutinação e esferocitose. A autoaglutinação macroscópica é um achado comum sugestivo de anemia hemolítica imunomediada em cerca de 40 a 89% dos cães,

podendo ser observada diretamente no tubo de coleta como também na leitura do esfregaço sanguíneo (MARTINATO, 2020). O exame de autoaglutinação resultou positivo no caso estudado, corroborando para o diagnóstico de AHIM.

A escolha do tratamento adequado começa determinando se a doença é primária ou secundária. Ao traçar o tratamento de um cão com AHIM é necessária uma terapêutica para evitar a hemólise, restabelecer oxigenação tecidual e prevenir para futuras complicações como tromboembolismo (SÁ, 2014). O tratamento contra a hemólise é a base de terapia imunossupressora, com finalidade de reduzir a produção de imunoglobulinas e suprimir a atividade do sistema monocítico fagocitário (SILVA, 2019). Os imunossupressores utilizados são glicocorticoides como dexametasona e prednisona (ONUMA, 2022). A terapia antitrombótica é de grande relevância, pois cães com quadro de hemólise estão sujeitos a desenvolver coagulação intravascular disseminada (CID) e trombose (SILVA, 2019). Além da prednisolona, o tratamento medicamentoso descrito continha Micofenolato de Mofetila (imunossupressor) e Rivaroxabana (anticoagulante).

De acordo com estudos retrospectivos a transfusão de sangue faz parte da terapia de

suporte visando manter a volemia, os valores de hematócritos e oxigenação dos tecidos (SILVA, 2019), não chegando a ser realizado no caso relatado.

O prognóstico da AHIM é reservado na maioria dos casos. Alterações laboratoriais incluindo anemia com ausência de regeneração, leucocitose e trombocitopenia intensas, autoaglutinação, icterícia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, alterações hemostáticas e hemólise intravascular, associados ao tromboembolismo, a principal complicação, acarretam em um prognóstico desfavorável. O tromboembolismo pulmonar tem sido relatado como a principal causa de óbito em cães com AHIM, sendo a hipercoagulabilidade relativamente comum no momento do diagnóstico. As quedas nas concentrações de albumina parecem estar associadas ao risco tromboembólico. A hipoalbuminemia pode ser pelo fato de ela ser uma proteína de fase aguda negativa, por sua produção estar afetada por um comprometimento hepático ou por perda hemorrágica e/ou urinária (MORAES; TAKAHIRA, 2013). O paciente veio a óbito e os tutores não autorizaram a necrópsia para esclarecimento da causa *mortis*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças imunomediadas, a AHIM entre elas, tem passado por um rápido aumento no conhecimento adquirido, na popularização de técnicas e tecnologias e implemento de diagnósticos e tratamentos. Isso, somado a tutores cada vez mais exigentes e a família multiespécie, tornam a imunologia clínica um tema fundamental na prática diária clínico hospitalar.

O caso relatado demonstra que as particularidades individuais do início e curso da doença são propensas a diferentes interpretações as quais instigam as habilidades profissionais à conduta terapêutica mais apropriada, cujos resultados nem sempre são definitivamente precisos.

O contínuo conhecimento e maiores investigações sobre este tema são de fundamental importância para possibilitar o diagnóstico antecipado da anemia hemolítica, seu tratamento assertivo e o melhor desfecho possível para cada caso.

REFERÊNCIAS

BARCELLINI, W. e FATTIZZO. B. O cenário em mudança da anemia hemolítica autoimune. **Frontiers in Immunology**. V. 11, n.946, p. 1-12, 2020.

BARCELLINI, W.; ZANINONI, A.; GIANNOTTA, J. A. & FATTIZZO, B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia:

From Pathogenesis to Therapy Stage. *Journal of clinical medicine*. V.9, n.12, p.3859, 2020.

CASTILHO, R. C. et al. Anemia hemolítica imunomediada em cães. *Arquivos Científicos Eletrônicos*, v. 9, n. 5, p. 72-84, 2016.

CASTILHOS, Bruno de Queiroz. MIELOGRAMA: AVALIAÇÃO LABORATORIAL E APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO. Monografia. Curitiba.

FATTIZZO, B. & BARCELLINI, W. Anemia hemolítica autoimune: causas e consequências. *Expert Review of Clinical Immunology*. V.18, n.7, p. 731-745, 2020.

FIGHERA, R. A. Anemia hemolítica em cães e gatos. *Acta Scientiae Veterinariae*. Vol. 35, supl 2, p. s264-s266, 2007.

LEICHT, H. B.; WEINIG, E.; MAYER, B.; VIEBAHN, J.; GEIER, A. & RAU, M. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. *BMC pharmacology & toxicology*. V.19, n.1, p.67, 2018

MARTINATO, F. **Alterações laboratoriais em cães com anemia hemolítica imunomediada secundária (AHIM) responsiva e não responsiva**. Jaboticabal, 2022 40 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal.

MICHALAK, S. S.; OLEWICZ-GAWLIK, A.; RUPA-MATYSEK, J.; WOLNY-ROKICKA, E.; NOWAKOWSKA, E. & Gil, L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity & ageing*, v. 17, n. 1, p. 38, 2020.

MORAES, L. F.; TAKAHIRA, R. K. Avaliação dos distúrbios hemostáticos e dos

diferentes marcadores prognósticos clínico-laboratoriais em cães com AHIM. *Veterinária e Zootecnia*, v. 20, n. 1, p. 10-19, 2013.

ONUMA, Tatiana Pessoa. **Anemia hemolítica imunomediada em pequenos animais: revisão de literatura**. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2023. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/239072>>.

PIEK, C. J. Anemia hemolítica imunomediada idiopática canina: uma revisão com recomendações para pesquisas futuras. *Veterinary Quarterly*. V. 31, n.3, p.129-141, 2011.

RAISER, A. G. Hérnia pós-incisão em cães e gatos. *Ciência Rural, Santa Maria*. V. 29, n. 4, p. 689-695, 1998,

RAMOS, L. T.; LEITE, A. Alterações clínicas e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada: relato de caso. *Rev Cient Eletronica Med Vet.* . n.28. p. 1-10. 2017.

ROCHA, M. N. A. et al. Trombocitose: um estudo retrospectivo em 573 cães. *Ciência animal brasileira*, v.20, n. 1, p. 1-10. Goiânia, 2019.

SÁ, F. F. Anemia Hemolítica Imunomediada Canina (Abordagem Terapêutica). 2014. Tese de Mestrado. Curso de Medicina Veterinária da Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, Portugal, 2014.

SILVA, Lucas Cavalcante. Anemia hemolítica imunomediada: diagnóstico e terapêutica. 2019. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) – Unidade Acadêmica de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Garanhuns, 2019.

THRALL, M. A. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária, 2ª edição. **Grupo GEN**, 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2660-3.

Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2660-3/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

YU, W. M. e PATEL, H. N. Autoimmune Hemolytic Anemia Following Uncomplicated Spinal Surgery: A Report and Brief Review. **Cureus**, 2023..vol. 15,2.