



Centro universitário de Belo Horizonte – UNIBH Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

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

Belo Horizonte
2024

CECILYE COTA MARCELINO
LUIZA WEINERT KARAIM
MARIA ALICE MARTINS LEITE
MYLLENA SOUZA AGUILAR
VITOR GUILHERME DA SILVA RICARDO

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

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Corpo Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof(a). Dra. Pillar Gomide do Valle

Belo Horizonte

2024

CECILYE COTA MARCELINO
LUIZA WEINERT KARAIM
MARIA ALICE MARTINS LEITE
MYLLENA SOUZA AGUILAR
VITOR GUILHERME DA SILVA RICARDO

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária pelo Centro
Universitário de Belo Horizonte.

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Orientador

Pillar Gomide do Valle
Centro Universitário de Belo Horizonte

Membro da banca (1)

Larissa Gama Castro
Médica Veterinária

Membro da banca (2)

Bruna Maia Cerqueira Câmara
Centro Universitário de Belo Horizonte

RESUMO

A anemia hemolítica imunomediada é a doença mais comum entre as anemias hemolíticas, sendo os cães os mais acometidos em relação aos gatos. Essa condição é decorrente da destruição dos eritrócitos de forma intra ou extravascular pelo próprio sistema imunológico do paciente, podendo ser classificada em primária, causa idiopática, e secundária, isto é, decorrente a outros processos como neoplasias, uso de drogas, doenças infecciosas e outros. Embora não tenha sintoma patognomônico, há alguns sinais clínicos característicos, como por exemplo, aglutinação sanguínea macro e microscópica, icterícia e bilurrubinúria sem histórico de doença hepática, além também de sinais relacionados a hemólise, isto é, palidez, letargia e outros. Em relação ao tratamento, o foco é o uso de medicamentos imunossupressores, corticosteroides e citotóxicos, tratamento da causa primária, além de corrigir a anemia por meio da transfusão sanguínea. Logo, o objetivo deste estudo é analisar publicações científicas que abordam a etiopatogenia, diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico em cães, com destaque para as pesquisas desenvolvidas nos últimos anos.

Palavras-chave: cães, AHIM, eritrócitos, hemólise

ABSTRACT

Immune-mediated hemolytic anemia is the most common disease among hemolytic anemias, with dogs being more affected than cats. This condition results from the destruction of erythrocytes, either intra- or extravascularly, by the patient's own immune system. It can be classified as primary, with an idiopathic cause, or secondary, due to other processes such as neoplasms, drug use, infectious diseases, and more. Although there are no pathognomonic symptoms, there are some characteristic clinical signs, such as macro- and microscopic blood agglutination, jaundice, and bilirubinuria without a history of liver disease, as well as signs related to hemolysis, pallor, lethargy, and others. Regarding treatment, the focus is on the use of immunosuppressive medications, corticosteroids, and cytotoxic drugs, addressing the primary cause, and correcting anemia through blood transfusion. Therefore, the aim of this study is to analyze scientific publications that address the etiopathogenesis, diagnosis, clinical manifestations, treatment, and prognosis in dogs, highlighting research developed in recent years.

Keywords: dogs, IHMA, erythrocytes, hemolysis

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma doença grave que afeta principalmente os cães, sobretudo fêmeas com mais de 6 anos, sendo mais comum em raças como Cocker Spaniel, Collie, Poodle, Doberman, Springer Spaniel, Bichon Frisé, Pinscher e Schnauzer Miniatura (CASTILHO, 2016; MORAES, 2016; SWANN, 2019; MACNEILL, 2019; WEISS, 2010). Além da predisposição racial, o tipo sanguíneo também pode afetar o desenvolvimento da doença, por exemplo, cães da raça Cocker Spaniel com tipo sanguíneo DEA 7 mostraram maior suscetibilidade à doença (MORAES, 2013; VIZZONI, 2017; WEISS, 2010).

A vida útil de uma hemácia em cães é de 100 a 120 dias, após esse período a célula é recolhida pelo sistema monocito macrofágico e posteriormente é destruída no fígado e baço. Entretanto, com a doença ocorre a redução do número de hemácias de forma precoce em decorrência da hemólise intra ou extravascular, que acontece de maneira exacerbada (MILLER et al., 2000). Este processo transcorre após imunoglobulinas G e imunoglobulinas M marcarem os eritrócitos como danosos, sendo uma atividade patológica que acontece devido a um distúrbio imunomediado idiopático ou causas como neoplasia, doença infecciosa ou transfusão sanguínea (MACNEILL, A, 2019; GARDEN, O, 2019; WEISS, D, 2010).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre a anemia hemolítica imunomediada em cães, abordando aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico. A revisão foi desenvolvida a partir da coleta e análise de artigos científicos, teses e dissertações, dos bancos eletrônicos tais quais Pubmed, Wiley Library, Google Acadêmico, Scielo. Além disso, foram realizadas consultas em livros didáticos, publicações

e consensos com o objetivo de consolidar e sintetizar as informações mais relevantes sobre a patologia em questão.

ETIOPATOGENIA

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) acontece devido à destruição de hemácias na corrente sanguínea ou fora dela de forma precoce devido a reação imunomediada do tipo II, podendo ser associada a uma resposta autoimune ou induzida por fármacos, neoplasias, doenças infecciosas, tais como, erlichiose, leptospirose e babesiose ou após transfusões sanguíneas (JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M.M.; NETO, J.P.D.A, 2015; PHILLIPS, J.; HENDERSON, A. C, 2018).

A hemólise pode ocorrer de duas maneiras, extravascular ou intravascular, sendo o mecanismo extravascular o mais próximo do que acontece na forma fisiológica e a principal forma de manifestação da doença, onde as hemácias serão lisadas na medula óssea, no fígado e no baço (FIGHERA, R.A, 2007; SANCHEZ, M; FERRARIAS, T. M; MOREIRA, M.A.B 2009). A forma extravascular é mediada pela imunoglobulina G (IgG), anticorpo incompleto, já que não causa hemólise intravascular. Assim, a hemácia é captada pelo sistema monocítico macrófágico (SMF), ou seja, os macrófagos captam os eritrócitos e os levam para órgãos que promovem a sua lise, sobretudo o baço. Os macrófagos realizam uma eritrofagocitose parcial nas hemácias, resultando na formação de esferócitos, que são caracterizados por serem menores e mais densos, sem possuir o halo central mais claro que caracteriza as hemácias e possuem uma meia vida menor do que a meia vida eritrocitária (GOOD, J 2002; THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G, 2007). Embora a AHIM não tenha sinal patognomônico, esse achado citológico é característico da doença (CASTILHO, R. C.; LIMA, M. O.; CRUZ, M. F. R.; MARQUEZ, E. S.; CALDERÓN, C, 2016).

Já na hemólise intravascular há ação da imunoglobulina M (IgM), onde tem-se a ativação do sistema complemento que leva a formação do Complexo

de Ataque a Membrana (MAC), resultando na lise da hemácia dentro do vaso por consequência dos fluidos extravasculares que entram em grande quantidade na célula (BALCH, A; MACKIN, A, 2007). Visto que a lise intravascular faz com que a hemoglobina fique livre no plasma, por consequência da hemólise exacerbada que esgota a haptoglobina, o quadro de injúria renal (IRA) torna-se iminente, já que o rim será o órgão responsável pela sua excreção (BALCH, A; MACKIN, A, 2007; DÍAZ GONZÁLEZ, F. H. et al, 2022).

A AHIM pode ser dividida em primária e secundária. O quadro primário, que pode ser chamado também de idiopático ou autoimune, acomete cerca de 60 a 70% dos cães com AHIM e ele se dá por uma desordem autoimune sem a identificação de uma causa (BALCH, A; MACKIN, A, 2007). Normalmente os autoanticorpos são impedidos de reagir com os tecidos do hospedeiro por conta das células T supressoras, entretanto, acredita-se que animais com AHIM apresentem uma hiper estimulação do sistema imune ou uma deficiência na regulação das células T supressoras, que permite que os anticorpos se liguem a células normais, levando a destruição dos eritrócitos (BARKER, R.N., 2000; BURGESS, K.; MOORE, A.; RAND, W.; COTTER, S. M, 2000; BALCH, A; MACKIN, A, 2007). Na AHIM secundária há ligação de anticorpos contra componentes da membrana eritrocitária devido a neoplasias, agentes infecciosos, modificações antigênicas induzidas por medicamentos e transfusões sanguíneas. Essa situação acontece devido a uma produção exacerbada de anticorpos contra esses agentes que ataca também as hemácias (DUVAL, 1996; BRANDÃO; HAGIWARA; FRANCHINI, 2003).

Nesse contexto, a hipóxia celular provoca lesões teciduais, levando as células a liberarem tromboplastina. Essa substância catalisa a conversão da protrombina em trombina, que, por sua vez, transforma o fibrinogênio em fibrina, visando coagular as lesões vasculares, no entanto, esse processo também pode não só induzir um estado de hipercoagulabilidade no paciente como também ativar o sistema fibrinolítico para digestão da fibrina por meio da plasmina, reação que é notada através do aumento de D-Dímeros, produto da digestão, no coagulograma (BALCH, A; MACKIN, A, 2007; KIDD, L;

MACKMAN, N, 2013). Somado a isso, a maior expressão de P-selectina pelas plaquetas contribui para a agregação leucocitária ao endotélio vascular, sendo mais um dos vários fatores que favorecem o desenvolvimento de trombos em pacientes com AHIM (MORAES, 2016; HENNINK, 2018). Isso os torna mais suscetíveis à coagulação intravascular disseminada (CID) (CASTILHO, 2016). Diante destas circunstâncias, pode-se dizer que animais com AHIM poderão ter hemorragia espontânea em múltiplos órgãos potencializada pela trombocitopenia, visto que, com a formação exacerbada de coágulos, os fatores de coagulação e as plaquetas se esgotam (FILHO, 2019; BORGES, 2017).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos associados a essa condição podem variar de acordo com a extensão da hemólise e da capacidade do organismo de compensar a anemia (COTTER, 2001). Uma das alterações decorrentes da AHIM é a mudança na cor da urina devido a hemólise exacerbada que, ao ocorrer de forma extravascular, libera bilirrubina, a qual é posteriormente conjugada à albumina para excreção. No entanto, devido ao excesso de bilirrubina indireta, a albumina se esgota, levando à deposição do pigmento nos tecidos e à excreção pela urina. Por outro lado, na hemólise intravascular, a hemoglobina se torna livre quando a haptoglobina se esgota, resultando em plasma hemolisado, hemoglobinúria e em um quadro de lesão renal aguda (IRA), uma vez que a hemoglobina é tóxica para os glomérulos (JERICÓ 2015; ETTINGER & FELDMAN, 2004; RASKIN & KIRK, 2015).

Além disso, a anemia é uma característica central da AHIM e pode ser identificada através de sinais como fraqueza, letargia e intolerância ao exercício, ou seja, animais afetados podem apresentar uma notável diminuição na capacidade de realizar atividades cotidianas (REIMER et al., 1999). Em casos de anemia severa, as mucosas dos cães podem se apresentar pálidas, indicando uma diminuição significativa na quantidade de glóbulos vermelhos circulantes (WEISER, 1995). Com isso, a redução na capacidade de transporte de oxigênio no sangue leva frequentemente ao desenvolvimento de taquicardia

e taquipneia, uma vez que essas respostas fisiológicas são tentativas do organismo de compensar a falta de oxigênio nos tecidos. Junto a isso, a hemólise pode estar associada a sintomas gastrointestinais, como vômitos, diarreia ou dor abdominal, que ocorrem devido à ativação de processos inflamatórios no organismo (ANDERSON, 2010; MORAES, 2013). Outro ponto de grande importância é a aglutinação micro e macroscópica mesmo após a lavagem em solução salina e esse achado se dá por conta da ligação das imunoglobulinas às hemácias (SAUNDERS, 2005).

DIAGNÓSTICO

Em sua grande maioria, classifica-se de forma precipitada a AHIM como sendo autoimune, porém tal categorização deve ser feita com cautela, pois existem uma série de fatores que podem levar a um quadro hemolítico secundário decorrente de outras causas (BRANDÃO, L. P.; HAGIWARA, M. K.; FRANCHINI, L. M, 2003). Para diagnosticar a AHIM é preciso uma combinação de dados obtidos na anamnese, exame clínico e exames laboratoriais, pois não há sinal patognomônico e teste ouro para confirmação. Os testes mais relevantes incluem o Coomb's direto, para a detecção de anticorpos antieritrócitos, e a avaliação de aglutinação em salina que inicia-se com a adição de uma gota de sangue a uma lâmina, seguida de uma gota de solução salina, que é então observada sob microscopia (GARDEN, O, 2019). A presença de aglutinação requer que a lâmina seja lavada com solução isotônica por pelo menos três vezes para diferenciar entre aglutinação verdadeira e o fenômeno de Rouleaux e se o mesmo resultar positivo após as lavagens, não é necessário realizar outro teste (MACNEILL, A, 2019; GARDEN, O, 2019; WEISS, D, 2010). Já o teste de Coomb's direto emprega um soro policlonal específico, contendo anticorpos anti-IgG, anti-IgM ou anti-C3 do sistema complemento, para identificar as imunoglobulinas ligadas às hemácias (MEMBERS OF THE VETERINARY AND COMPARATIVE CLINICAL IMMUNOLOGY SOCIETY DIAGNOSTIC TASK FORCE et al., 2019).

No eritrograma de pacientes com AHIM, a anemia pode apresentar-se como macrocítica normocrômica ou macrocítica hipocrômica (PHILLIPS, J, 2018), acompanhada de reticulocitose variando de moderada a acentuada e esferocitose. A confirmação da AHIM é sustentada pela observação de cinco ou mais esferócitos por campo em esfregaços sanguíneos, visualizados com lente objetiva de 100 e com óleo de imersão, juntamente com hemaglutinação, presente em até 95% dos casos suspeitos (RAMOS, C, 2017; MACNEILL, A, 2019). Em situações de anemia aguda, se a médula óssea não tiver tempo suficiente para repor o número fisiológico de hemácias, a anemia será temporariamente arregenerativa. Contudo, a formação de anticorpos contra precursores eritróides na médula óssea pode resultar em anemia arregenerativa verdadeira, o que pode ser identificado pela ausência de reticulocitose em até cinco dias, recomendando-se a realização de mielograma para avaliar a resposta medular (MORAES, J, 2013; SOLATO, A, 2008; WEISS, D, 2010).

A análise do leucograma frequentemente revela neutrofilia que pode variar de discreta a intensa, apresentando desvio à esquerda e podendo haver também neutrófilos tóxicos. Tal leucocitose é inicialmente provocada pelo processo inflamatório gerado por lesões teciduais associadas à hipóxia anêmica ou tromboembolismo. Além disso, a produção de citocinas, devido a redução da migração leucocitária para tecidos mal perfundidos e necrosados, pode estimular a hiperplasia mieloide (CASTILHO, P, 2016; RAMOS, C, 2017).

O plaquetograma pode indicar trombocitopenia, observada em 70% dos casos, resultante de destruição autoimune ou aumento do consumo devido à vasculite, CID, tromboembolismo pulmonar e processos inflamatórios relacionados à hipóxia tecidual (MACNEILL, 2019). No coagulograma, alterações como aumento do tempo de pró-trombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de trombina (TT), aumento de D-Dímeros e diminuição do fibrinogênio são comumente observadas (MORAES, J, 2016; RAMOS, C, 2017). As análises bioquímicas séricas frequentemente demonstram elevações nas enzimas hepáticas, como Alanina Aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (FA), em decorrência da hipóxia tecidual, que gera

danos hepáticos e intensifica a icterícia através do aumento da bilirrubina não conjugada. Além disso, é comum observar azotemia renal e bilirrubinúria devido à hipoperfusão renal provocada pela hipóxia sistêmica (RAMOS, C, 2017).

Para a confirmação de AHIM primária, é fundamental descartar causas secundárias através de testes sorológicos específicos para babesia, erliquiose e leptospirose por meio de radiografias abdominais e torácicas, a fim de excluir a possibilidade de neoplasias malignas que poderiam estimular a produção de autoanticorpos antieritrocitários (MORAES, J, 2016; RAMOS, C, 2017).

TRATAMENTO

O tratamento da AHIM em cães é complexo e envolve várias estratégias terapêuticas, cuja eficácia e segurança são amplamente discutidas na literatura veterinária (SÁ, 2014). As transfusões de concentrados de hemácias são frequentemente utilizadas para corrigir a anemia e melhorar a oxigenação tecidual, especialmente em cães com volume globular inferior a 12-15%, independentemente de sinais clínicos (TERRA, 2010). A monitorização cuidadosa é essencial para evitar sobrecarga de volume, e a tipagem sanguínea pré-transfusional é crucial para cães que possam necessitar de múltiplas transfusões (TERRA, 2010).

Os glicocorticóides, como a prednisolona e a dexametasona, constituem a primeira linha de tratamento na AHIM, atuando na supressão da resposta imune e na diminuição da destruição dos glóbulos vermelhos. Em ambientes hospitalares é utilizado a dexametasona nos primeiros dias em dose de 0,2-04mg/kg SID, podendo ser posteriormente alterada para prednisolona em dose 2-3 mg/kg SID e são frequentemente eficazes, embora ajustes possam ser necessários para minimizar efeitos colaterais, como poliúria e risco de infecções secundárias (SÁ, 2014; GOGGS, 2020). Em casos refratários, pode-se introduzir drogas imunossupressoras adicionais, como a azatioprina em dose de 2mg/kg SID, a ciclosporina 5-10mg/kg BID ou SID e o micofenolato de mofetila (MMF) 8-12mg/kg BID. A azatioprina apresenta eficácia debatida e

é limitada pelo risco de mielossupressão, enquanto a ciclosporina, embora considerada uma alternativa segura, não demonstrou evidências claras de melhora dos desfechos quando combinada com glicocorticoides (SÁ, 2014). O MMF tem mostrado potencial, atuando como um imunossupressor eficaz, mas mais estudos são necessários para validar sua eficácia (SÁ, 2014).

Além das terapias imunossupressoras, medidas de suporte são essenciais, incluindo a prevenção de úlceras gástricas em pacientes tratados com glicocorticoides, sendo recomendados inibidores da bomba de prótons em casos de risco (TERRA, 2010). A imunoglobulina intravenosa (IVIG) em doses de 0,5-1g/kg, sendo realizada em infusão endovenosa por 6 horas, foi considerada uma opção promissora, mas estudos recentes não demonstraram benefícios significativos na sobrevida (TERRA, 2010).

A trombose é uma complicação frequentemente observada em cães com AHIM, especialmente nos casos com autoaglutinação e hemólise intravascular, que apresentam inflamação intensa e risco elevado de tromboembolismo pulmonar. Nessas situações, o uso de glicocorticoides em altas doses e imunoglobulina intravenosa aumenta ainda mais o risco trombótico (GOGGS, 2020, p. 1327-1349). Por isso, as diretrizes atuais recomendam a trombopprofilaxia universal, exceto em cães com trombocitopenia grave (<30.000/mL), devido ao alto risco de hemorragia espontânea nesses pacientes. Ela é feita com anticoagulantes, tais como, a heparina não-fractionada em dose de 150-300U/kg QID, heparinas de baixo peso molecular aplicadas por via subcutânea (SC), como Dalteparina sódica 150-175U/kg TID e Enoxaparina 0,8-1mg/kg QID (GOGGS, 2020, p. 1332). A trombose na AHIM canina é majoritariamente venosa, e, portanto, anticoagulantes são preferíveis aos agentes antiplaquetários para profilaxia (GOGGS, 2020, p. 1336). A depender dos sinais clínico e achados laboratoriais, pode-se adjuvar os antiplaquetários ao tratamento, é indicado o uso de Clopidogrel por via oral (VO) em dose de 1,1-3mg/kg SID. (SHARP, C. R. et al., 2019, p 121-131).

O tratamento da AHIM em cães requer uma abordagem multifacetada, que combina transfusões, glicocorticoides, drogas imunossupressoras, terapias de suporte e trombopprofilaxia. Embora várias opções estejam disponíveis, a

eficácia de algumas ainda precisa ser validada por ensaios clínicos controlados, destacando a importância de uma abordagem individualizada que considere a gravidade da condição e a resposta do paciente ao tratamento (SÁ, 2014).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da AHIM varia de reservado a desfavorável, com o tratamento podendo durar semanas a meses, ou até ser necessário por toda a vida do animal (GORENSTEIN, 2019). A taxa de mortalidade oscila entre 26% e 70%, devido ao alto risco de tromboembolia pulmonar (JERICÓ, 2015; PANEK, 2015). Fatores clínicos, como resposta rápida à imunossupressão e Ht persistente acima de 30% apenas com o uso de glicocorticoides, além da identificação de uma causa secundária para anemia, podem determinar um melhor prognóstico (NELSON, 2015). Por outro lado, aumento sérico de bilirrubina e ureia, evolução para anemia arregenerativa, trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina (TP), favorecendo a trombose venosa, são indicadores de prognóstico desfavorável (MCNEILL, 2019; MORAES, 2013; MORAES, 2016; RAMOS, 2017; SOLATO, 2008; SWANN, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no estudo, a AHIM deve ser considerada uma patologia de grande relevância na Medicina Veterinária, devido à alta taxa de mortalidade, especialmente nas primeiras duas semanas, período em que o risco de tromboembolismo pulmonar é elevado em função da hipercoagulabilidade e do aumento da expressão de P-selectina pelas plaquetas. A doença não apresenta sinais clínicos característicos, manifestando-se como uma anemia inespecífica, o que dificulta a identificação rápida no diagnóstico diferencial. É essencial incluí-la nas hipóteses diagnósticas de animais com anemia grave, uma vez que é a doença imunomediada mais comum em cães. Para descartar a AHIM associada a infecções ou outras condições concomitantes, são fundamentais exames sorológicos e de imagem.

Um diagnóstico ágil e preciso é crucial para que o tratamento seja iniciado o quanto antes, melhorando o prognóstico do animal. Atualmente, o manejo terapêutico é paliativo, com foco em reduzir a resposta autoimune contra os eritrócitos. Além disso, deve-se considerar o impacto emocional e financeiro para o tutor, já que o tratamento pode se estender por semanas ou meses, muitas vezes exigindo hospitalização, transfusões sanguíneas e monitoramento laboratorial contínuo. Diante desses desafios, é imprescindível a realização de mais estudos para o desenvolvimento de um protocolo terapêutico mais eficaz.

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, S. F.; SILVA, M. C.; SILVA, D. A.; BIN, L. L. Anemia hemolítica em cães: relato de caso. *Colloquium Agrariae*, v. 6, n. 1, p. 50-58, 2010.
- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians Practic*, v. 29, n. 4, p. 217-225, 2007.
- BARKER, R. N. Anemia associated with immune responses. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. *Veterinary Hematology*, 5 ed. Lippincott: Williams e Wilkins, 2000. p. 169-177.
- BLOOD, D. C.; STUDDERT, V. P.; GAY, C. C. *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary*. 3. ed. Edinburgh; New York: Elsevier Saunders, 2007.
- BORGES, K. C.; TOGNOLI, G. K.; RABELO, R. C. Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada na sepse em cães. *Revista Científica do Curso de Medicina Veterinária*, v. 4, n. 1, p. 43-57, 2017.
- BRANDÃO, L. P.; HAGIWARA, M. K.; FRANCHINI, L. M. Anemia Hemolítica Imunomediada em Cão – diagnóstico e tratamento. *Revista Clínica Veterinária*, n. 44, p. 46-54, 2003.
- BURGESS, K.; MOORE, A.; RAND, W.; COTTER, S. M. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, n. 4, p. 456-462, 2000.
- CASTILHO, P. Leucogramas e suas alterações em doenças hematológicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2016.
- CASTILHO, R. C.; LIMA, M. O.; CRUZ, M. F. R.; MARQUEZ, E. S.; CALDERÓN, C. Anemia hemolítica imunomediada em cães. *Scientific Electronic Archives*, v. 9, n. 5, p. 72-84, 2016.
- COTTER, S. M. *Hematology*. Jackson, WY: Teton NewMedia, 2001, pp. 497-595.
- DÍAZ GONZÁLEZ, F. H. et al. *Introducción a Bioquímica Clínica Veterinaria*. [s.l.]: Editorial Universidad de los Llanos, 2022.

DUVAL, D.; GIGER, U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 10, n. 5, p. 290-295, 1996.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 5. ed. Londres, England: W B Saunders, 2004.

FIGHERA, R. A. Anemia hemolítica em cães e gatos. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 35, p. 264-266, 2007.

FILHO, B. G. *Bogliolo: Patologia Geral*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 309 p.

GARDEN, O. A. Diagnosis and management of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2019.

GIGER, U. Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5 ed. St Louis: Saunders, 2000, pp. 1784-1804.

GOGGS, R. Therapeutic strategies for treatment of immune-mediated hemolytic anemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Ithaca, v. 50, n. 6, p. 1327-1349, 2020.

GOOD, J. *Canine Immune Mediated Hemolytic Anemia: Presentation and Treatment*. Cornell College of Veterinary Medicine, p. 12, 2002.

GORENSTEIN, C. et al. Efeitos de anticoagulantes em cães com anemia hemolítica imunomediada por infecção de Ehrlichia canis. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 73, n. 2, p. 335-342, 2019.

HENNINK, I.; LEEUWEN, M. W.; PENNING, L. C.; PIEK, C. J. Increased number of factor protein expressing thrombocytes in canine idiopathic immune mediated hemolytic anemia. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 196, p. 22-29, 2018.

JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. D. A. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 1154 p.

KIDD, L.; MACKMAN, N. Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: Thrombosis in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*, v. 23, n. 1, p. 3-13, 2013.

MACNEILL, A. L. Anemia hemolítica imune em felinos. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2019.

MEMBERS OF THE VETERINARY AND COMPARATIVE CLINICAL IMMUNOLOGY SOCIETY DIAGNOSTIC TASK FORCE et al. The utility of diagnostic tests for immune-mediated hemolytic anemia. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 48 Suppl 1, n. S1, p. 7-16, 2019.

MILLER, W. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W.; GRIFFIN, C. E. Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.

MORAES, J. F. Avaliação da resposta medular em anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2013.

MORAES, J. F. Coagulopatias e suas implicações clínicas. *Revista de Medicina Veterinária*, 2016.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. xxxiii, 1474 p.

PANEK, C. M.; NAKAMURA, R. K.; BIANCO, D. Use of enoxaparin in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: 21 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 25, n. 2, p. 273-277, 2015.

PHILLIPS, J.; HENDERSON, A. C. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *American Family Physician*, v. 98, n. 6, p. 354-361, 2018.

RAMOS, C. F. Anemia hemolítica: aspectos clínicos e laboratoriais. *Arquivos de Medicina Veterinária*, 2017.

RASKIN, R.; KIRK, D. J. *Atlas of Canine and Feline Cytology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 2015.

REIMER, M. E.; TROY, G. C.; WARNICK, L. D. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 35, n. 5, p. 384-391, 1999.

SÁ, Filipa Farate. Anemia hemolítica imunomediada canina: abordagem terapêutica. *Repositório Comum*, 2014.

SANCHEZ, M. P.; FERRARIAS, T. M.; MOREIRA, M. A. B. Anemia Hemolítica Imunomediada em cães: Estudo Retrospectivo de 32 casos. *Revista Clínica Veterinária*, n. 82. p. 64 – 68, 2009.

SHARP, C. R. et al. Clinical application of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) guidelines to small animal cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio, Tex.: 2001), v. 29, n. 2, p. 121–131, 2019.

SOLATO, A. (2008). Autoimunidade e hematologia veterinária. *Medicina Veterinária*.

SWANN, J.W.; GARDEN, O.A.; FELLMAN, C.L.; GLANEMANN, B.; GOGGS, R.; LEVINE, D. N.; MACKIN, A. J.; WHITLEY, N. T. ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 33, p. 1141–1172, 2019.

TAKAHIRA, R. K.; MORAES, L. F.; GOLIM, M. D. A.; BAGGIO, M. S. Avaliação das alterações hemostáticas e do risco tromboembólico em cães com AHIM. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 36, n. 5, p. 405-411, mai, 2016.

TERRA, Veronica Jorge Babo. Transfusão sanguínea em cães e gatos - Revisão. *Pubvet*, 2010.

THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária, 1. ed. São Paulo: Rocca. 2007. p. 92 – 109.

VIZZONI, Alexandre Gomes. Antígenos eritrocitários caninos. *Revista Electrónica de Veterinaria*, v. 18, n. 11, p. 1-12, 2017.

WEISER, M. G. Erythrocyte responses and disorders. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4. ed. St. Louis: Saunders, 1995. p. 1864-1891.

WEISS, D. J. (2010). *Veterinary Hematology: Atlas of Common Canine and Feline Diseases*. Wiley-Blackwell.

YUKI, N. (2019). Hematological disorders and their management in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*.