

# ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNOMEDIADA EM CÃES E GATOS - REVISÃO

## IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS AND CATS - A REVIEW

Karen Giuliana LOURENÇO<sup>1</sup>, Renata Alves DE PAULA<sup>2</sup>, Eliane Repetti PACCHINI<sup>3</sup>, Fábio  
Fernando MANHOSO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Médica Veterinária, pesquisadora do laboratório clínico do Centro de Pesquisas em Animais do  
Brasil – CPABR – [k\\_giu@hotmail.com](mailto:k_giu@hotmail.com)*

<sup>2</sup>*Pós-graduanda em Clínica de Grandes Animais pela FMVZ – UNESP*

<sup>3</sup>*Ex-docente de Patologia Clínica Veterinária da Universidade de Marília – UNIMAR*

<sup>4</sup>*Coordenador do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Marília – UNIMAR*

---

### Resumo

A anemia hemolítica imunomediada é uma doença que se caracteriza pela diminuição do número dos eritrócitos circulantes, decorrente de hemólise intra ou extravascular. Considerada comum nos cães, e descrita com menor frequência em gatos, pode ter origem primária, ou seja, autoimune, ou secundária a diversas causas, dentre elas, infecciosas, neoplásicas ou induzidas por drogas ou alimentos. Os sinais clínicos descritos mais corriqueiros em cães com anemia hemolítica imunomediada são fraqueza, apatia, anorexia, palidez de mucosa ou icterícia, intolerância ao exercício, taquicardia, taquipneia, dispneia, febre, vômito, diarreia e alteração na coloração da urina. O tratamento visa o controle da doença primária incitante, como também a correção da anemia por meio de transfusão sanguínea, ao mesmo tempo em que se institui terapia imunossupressora à base de corticosteroides ou outros medicamentos citotóxicos. Considerando a importância da enfermidade citada, e visto a dificuldade em estabelecer o diagnóstico, buscou-se uma abordagem geral e atual visando proporcionar maiores subsídios ao clínico veterinário.

Palavras chave: Anemias, Hemolítica, Hemólise, Autoimune.

---

### **Abstract**

The immune mediated hemolytic anemia is a disease characterized by decreased number of circulating red blood cells, resulting from intra or extravascular hemolysis. Considered common in dogs and less frequently described in cats may have primary origin, or autoimmune or secondary to various causes, among them, infectious, neoplastic or drug-induced or food. The clinical signs described more commonplace in dogs with immune mediated hemolytic anemia are weakness, apathy, anorexia, mucosal pallor or jaundice, exercise intolerance, tachycardia, tachypnea, dyspnea, fever, vomiting, diarrhea, change in urine color. The treatment aims to control the primary disease inflammatory, as well as the correction of anemia by blood transfusion at the same time that immunosuppressive therapy is instituted based on corticosteroids or other cytotoxic drugs. Considering the importance of illness cited, and because of the difficulty in establishing the diagnosis, we attempted to present a general approach and aiming to provide greater benefits to the veterinary practitioner.

Keywords: Anemias, Hemolytic, Hemolysis, Autoimmune.

### **INTRODUÇÃO**

Anemia define-se por uma alteração dos componentes da série vermelha do sangue, onde é possível a observação da diminuição do número de eritrócitos, concentração de hemoglobina e/ou do volume globular, quando comparado com os valores de referência estabelecidos de acordo com a espécie e idade do animal (LEITE et al., 2011).

A anemia pode ser causada por diferentes causas, uma delas é conhecida como anemia hemolítica imunomediada (AHIM), que ocorre quando os eritrócitos são destruídos por imunoglobulinas ou pelo sistema complemento (hemólise intravascular) ou pela ação do sistema monocítico-fagocitário (SMF) (hemólise extravascular) (MILLER et al., 2000).

Lewis relatou pela primeira vez a anemia hemolítica imunomediada (AHIM) em 1963, descrevendo-a como a destruição acelerada das hemácias pela formação de anticorpos antieritrocitários pelo próprio sistema imunológico causando uma redução no número total de eritrócitos (FIGUEIRA, 2001; 2007; SANCHEZ et al., 2009), sendo a IgG e IgM os anticorpos envolvidos neste processo (FENNER *et al.*, 2003). Nelson e Couto (1994), ainda acrescentam que a forma mais comum de hemólise em cães seja a AHIM.

Cerca de 30% dos pacientes com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) são acometidos pela AHIM, já animais que apresentam a Síndrome de Evans (AHIM e trombocitopenia) a presença de antifosfolípide acomete cerca de 90% dos animais. A destruição imunomediada dos eritrócitos também pode ocorrer em decorrência do uso de medicamentos e vacinação (COUTO, 2000).

## CLASSIFICAÇÕES

Diversos autores afirmam que a AHIM pode ser classificada em primária ou secundária, e o tratamento para tal afecção só poderá ser efetivo mediante a distinção entre elas, uma vez que a primária exige a utilização de uma terapia imunossupressora agressiva, já a secundária dificilmente responderá a tal terapia sem a eliminação da causa primária, podendo inclusive piorar o quadro.

- AHIM primária, ou idiopática, acomete cerca de 60% a 70% dos cães com AHIM, e envolve apenas os eritrócitos;
- AHIM secundária sofre influência de neoplasias, drogas, infecções bacterianas graves, doenças infecciosas além de outras doenças imunomediada (MILLE *et al.*, 2004; MILLS *et al.*, 1985), destruindo não só hemácias, mas plaquetas também (ETTINGER & FEJDMAN, 2004).

Anemias hemolíticas regenerativas ainda podem ser classificadas de acordo com a causa em anemias de origem parasitária, tóxica ou por distúrbios imunológicos (FIGHERA, 2001; SILVA, 2003). A isoeritrólise neonatal também é uma forma de AHIM que acomete animais recém nascidos (STONE *et al.*, 2008).

Já as anemias hemolíticas não infecciosas são divididas de acordo com suas etiopatogêneses em:

- Anemia hemolítica imunomediada (AHIM), podendo ser autoimune ou primária, sendo que esta última não apresenta uma causa base, podendo ser desencadeada por transfusão sanguínea, fármacos, neoplasias, ou alguns agentes infecciosos;
- Anemia hemolítica oxidativa (AHO), causadas por lesões oxidativas das hemácias levando à formação de meta-hemoglobina, causando desnaturação da molécula protéica e resultando em corpúsculos de Heinz, que são inclusões eritróides, excentrócitos e lesões na membrana eritrocitária;
- Anemia hemolítica microangiopática, causadas por defeitos metabólicos hereditários, como anormalidades hereditárias da membrana eritróide e fragmentação eritróide devido a alterações da microvasculatura (FIGHERA, 2007).

Podem ocorrer duas formas de hemólise, a intravascular e a extravascular. A destruição dos eritrócitos no interior dos capilares por ação das imunoglobulinas ou pelo sistema complemento é caracterizada como hemólise intravascular, já a remoção dos eritrócitos pelo SMF no baço, pulmões, medula óssea, fígado e linfonodos caracteriza a hemólise extravascular (STOKOL *et al.*, 2000; MELZER *et al.*, 2003; ANDRADE *et al.*, 2010).

- Hemólise extravascular é considerada a principal, onde ocorrerá a lise dos eritrócitos pelo baço e fígado (REIMER *et al.*, 1999; FENNER *et al.*, 2003; FIGHERA, 2007). Tal hemólise ocorre por formação de complexos antígeno-anticorpo que farão a captura antecipada dos eritrócitos pelo SMF, ou na presença do anticorpo (IgG), acarretando ao animal acometido quadros de febre, fraqueza, anemia, hepatoesplenomegalia e icterícia. Hiperbilirrubinemia e bilirrubinúria também são observadas pelo aumento na formação de bilirrubinas não conjugadas (MONCRIEFF *et al.*, 2001; BROWN *et al.*, 2007).

- Hemólise intravascular ocorre a destruição dos eritrócitos pela ligação do complemento, o que pode causar uma enfermidade aguda, fraqueza súbita, anemia grave, choque, hemoglobinemia, hemoglobinúria e colapso (FENNER *et al.*, 2003).

Em gatos, infecções por *Mycoplasma haemofelis*, vírus da leucemia felina, ou doença linfoproliferativa e mieloproliferativa são as causas mais comuns associadas à AHIM (BROWN *et al.*, 2007).

## SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

Cães são comumente mais acometidos pela AHIM quando comparado a gatos. Assim sendo, a maior incidência é observada nas raças Cocker Spaniel, Poodle e Sheepdog (KLAG *et al.*, 1993; MILLER *et al.*, 2000), sendo que cães da raça Cocker Spaniel Americano são responsáveis por um terço de todos os cães com AHIM (GARCIA-NAVARRO *et al.*, 2005; MILLER *et al.*, 2000).

No entanto, raramente cães e gatos são acometidos por anemias hemolíticas por defeitos metabólicos hereditários, em especial aquelas com deficiências enzimáticas relacionadas ao metabolismo antioxidativo dos eritrócitos (FIGHERA, 2007).

Ao analisar a morfologia eritrocitária é possível observar algumas alterações hematológicas como anisocitose, policromasia, corpúsculo de Howell-Jolly, eritroblastos, esferócitos em casos de AHIM, corpúsculo de Heinz e excentrócitos em casos de AHO, esquizócitos, queratócitos, células fragmentadas em casos de anemia hemolítica microangiopática, e presença de hemoparasitas. Hematologicamente falando, os distúrbios hemolíticos observados são anemia macrocítica hipocrômica com sinais de excessiva regeneração (FIGHERA, 2007).

Vários graus de leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda e monocitose são esperados nesta enfermidade. A anemia aguda estimula de forma inespecífica a medula óssea explicando a neutrofilia, no entanto, uma lesão inflamatória subjacente leva a um grau moderado

a significativo e, uma trombocitopenia imunomediada comumente ocorre junto com uma anemia imunomediada (ETTINGER & FEJDMAN, 2004).

Afecções primárias de medula, doença medular infiltrativa, deficiência nutricional ou destruição imune dos precursores eritróides geram quadros hemolíticos não eritrorregenerativos em cães com crises agudas, que não apresentaram tempo suficiente para adequada liberação de hemácias jovens na circulação (BRANDÃO *et al.*, 2004; SOLATO *et al.*, 2008).

Observação de autoaglutinação ou esferócitos, ou ambos, em cães que não tenham recebido transfusão sanguínea recentemente, são sinais patognomônicos de AHIM (COUTO *et al.*, 2000; WEINKLE *et al.*, 2005).

Para um resultado fidedigno, o teste de Coombs deve ser positivo, todavia, não é possível a diferenciação de AHIM primária ou secundária, além de o teste apresentar baixa sensibilidade (GARCIA-NAVARRO *et al.*, 2005).

A manifestação dos sinais clínicos nos animais começa a aparecer na idade entre um e trezes anos, no entanto os mais acometidos tem idade média de seis anos (KLAG *et al.*, 1993; THRALL *et al.*, 2007).

Os sinais clínicos descritos mais comuns em cães com AHIM são fraqueza, apatia, anorexia, palidez de mucosa ou icterícia, intolerância ao exercício, taquicardia, taquipneia, dispneia, febre, vômito, diarreia, alteração na coloração da urina, hepatoesplenomegalia, sopro cardíaco sistólico em casos de anemias graves, ocasionalmente poliúria e polidipsia e, linfadenomegalia, podendo ainda apresentar hemoglobinúria e bilirrubinúria (ANDRADE *et al.*, 2010; PLUMB, 2002; STOKOL *et al.*, 2000; STONE *et al.*, 2008).

Outra complicação mais comum da AHIM é a coagulação intravascular disseminada (CID) e o tromboembolismo, sendo este, o tromboembolismo pulmonar mais observado (CARR *et al.*, 2002). Hipóxia tecidual e lesão vascular secundária a liberação de citocinas inflamatórias dos eritrócitos destruídos são uns dos muitos fatores que influenciam o desenvolvimento de trombos em pacientes com AHIM (MCCULLOUGH *et al.*, 2003).

Diminuição do número de plaquetas, aumento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), diminuição da concentração de fibrinogênio e aumento do número de esquisócitos são alterações hematológicas e hemostáticas observadas no diagnóstico de CID, e seu prognóstico normalmente é ruim (FELDMAN *et al.*, 1999; KLAG *et al.*, 2001).

A AHIM é uma doença de evolução rápida, causando intensa anemia, e a necessidade da transfusão vai depender do grau da hemólise e da capacidade do paciente tolerar tal anemia (SCOTT-MONCRIEFF *et al.*, 2001). A taxa de mortalidade para animais acometidos com AHIM primária varia de 26% a 70%, por consequência de tal variação está correlacionada com a doença tromboembólica, que é a maior causadora de morte (JONAS *et al.*, 1987; MCCULLOUGH *et al.*, 2003).

Esta taxa de mortalidade pode ser reduzida estabelecendo métodos confiáveis de prevenção à doença tromboembólica (COHN, 2004), haja vista que animais com AHIM submetidos à necropsia apresentaram tromboembolismo (KLAG *et al.*, 2001; WEINKL *et al.*, 2005). Thrall (2007) alerta para o mesmo aspecto, observando que a taxa de mortalidade está entre 25% e 50%, e normalmente está correlacionada com casos de recidivas de AHIM ou de outros tipos de distúrbios imunomediados, como por exemplo, trombocitopenia.

Um dos desafios para o diagnóstico clínico é o estado hemolítico associado a uma ausência de eritrorregeneração, visto que deveria haver uma resposta compensatória ao quadro anêmico agudo e isso auxiliaria a confirmar o diagnóstico da doença (BRANDÃO *et al.*, 2004).

Quando ocorre a destruição dos precursores eritróides medulares por ação de imunoglobulinas ocorre uma anemia hemolítica imunomediada com ausência de características eritrorregenerativas. Tais sinais tratam-se de uma doença já reconhecida em cães (BRANDÃO *et al.*, 2004; COTTER, 2000; GIGER, 2000; SOLATO *et al.*, 2008).

Casos em que se observa esta AHIM não eritrorregenerativa servem tanto como alerta para uma condição mórbida, como também para sugerir um mielograma para então auxiliar no diagnóstico destas anemias arregenerativas (BRANDÃO *et al.*, 2004).

## TRATAMENTO

Distinguir entre AHIM primária e secundária é crucial para um tratamento efetivo. A doença primária exige uma terapia imunossupressora agressiva. A AHIM secundária raramente responde bem sem que a causa primária seja eliminada e em alguns casos, pode piorar com terapia imunossupressora (BURGESS *et al.*, 2000). O objetivo do tratamento é estabilizar o volume globular (VG) inibindo a hemólise (CARR *et al.*, 2002). Muitos animais com destruição

severa de hemácias inicialmente requerem hospitalização para monitorar e controlar a anemia. Stone (2008) relatou que valores superiores a 15% não necessitam de transfusão e a monitoração do paciente deve ser realizada até o VG chegar a 25%. Uma vez diagnosticada, o tratamento suporte deve ser instituído.

O tratamento da AHIM no cão é realizado principalmente com glicocorticóides como a prednisona (2 a 4 mg/kg/BID) e a dexametasona, sendo os pilares da terapia da AHIM. A dexametasona pode ser utilizada particularmente nos animais que não podem receber medicação oral. Por ser sete a oito vezes mais potente que a prednisona, a dexametasona deve ser administrada em doses equipotentes (NELSON & COUTO, 1994).

Terapia adicional com outros agentes imunossupressores deve ser administrada quando os glicocorticóides falharem em induzir a remissão, causando efeitos colaterais inaceitáveis ou não podendo controlar a doença mesmo quando administrados em dose elevada (DAY *et al.*, 2001).

A ciclosporina que é um imunomodulador originalmente usado para prevenir o índice de rejeições em transplantes, agora é usado como agente imunossupressor para uma variedade de condições, incluindo fístula perineal, meningoencefalite granulomatosa e doença inflamatória intestinal (ADAMO *et al.*, 2004). A dose imunossupressora recomendada para tratamento inicial é de 10mg/kg a cada 12 a 24 horas (NELSON & COUTO, 1994). Todavia, há poucos estudos que relatam a eficácia da ciclosporina em pequenos animais com AHIM (KLAG *et al.*, 1993).

A azatioprina apresenta excelentes resultados no tratamento da AHIM e pode melhorar o prognóstico dos pacientes que a recebem (JONAS *et al.*, 1987). É usada na dose de 2 mg/Kg, por via oral a cada 24 horas. Por ter início de ação lenta, de sete a 14 dias, não deve ser utilizada isoladamente durante o tratamento inicial e seu uso deve ser cauteloso, pois existem relatos de aplasia de série eritróide induzidas por este fármaco, principalmente com o uso prolongado. Os efeitos colaterais são infrequentes e incluem anorexia, vômito, diarreia, mielossupressão, hepatopatia e pancreatite (MASON *et al.*, 2003).

Outro fármaco imunossupressor é a leflunomida (4 mg/SID) que pode ser administrada isolada ou associada com a ciclosporina (10 mg/kg/SID) (MONCRIEFF *et al.*, 2001).

Resultados imunossupressores pouco satisfatórios foram observados utilizando ciclofosfamida que é um agente alcalóide com potente efeito mielossupressor, que fez com que a droga fosse recomendada amplamente para o tratamento de pacientes com AHIM severa. No entanto, ao contrário da azatioprina, não tem provado ser capaz de promover melhora clínica nos

pacientes e está associada com redução das taxas de sobrevivência (LOPES *et al.*, 2007). Os efeitos colaterais associados ao seu uso são a anorexia, vômito, diarreia, mielossupressão e cistite hemorrágica. Por existirem outros agentes imunossupressores mais seguros e com melhor eficácia, a ciclofosfamida não é mais recomendada para o tratamento da AHIM (ADAMO & BRIEN, 2004).

Ao que se refere a felinos, eles não toleram bem terapias com fármacos imunossupressores quando comparados aos cães, porém respondem bem a altas doses de corticosteróides como a prednisona (2 a 4 mg/kg/SID) por um período prolongado. A resposta imunossupressora aos esteróides é suficiente para controlar, na maioria dos casos, a hemólise imunomediada em felinos. Quando isso não acontece, a melhor associação medicamentosa é com a ciclosporina. Caso a terapia imunossupressora não for suficiente para controlar a destruição eritrocitária pode-se associar ao protocolo terapêutico a infusão lenta de imunoglobulina humana (0,5 a 1,0 g/kg/cada 30 dias) e/ou a plasmaférese (MONCRIEFF *et al.*, 2001).

A menos que efeitos colaterais sejam inaceitáveis, a dose do glicocorticóide não deve ser reduzida até que o VG do paciente esteja acima de 35% ou próximo aos valores de normalidade. Após a remissão, a dose deve ser mantida por uma a duas semanas e então reduzida de 25% a 50% a cada duas a quatro semanas. O tratamento poderá ser interrompido uma vez que a dose de prednisona for reduzida para 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 48 horas (MASON *et al.*, 2003).

Doses imunossupressoras de glicocorticóides apresentam efeitos colaterais que podem limitar seu uso e frustrar proprietários. Efeitos colaterais como poliúria, polidipsia, polifagia e incontinência podem ser esperados e são especialmente evidentes em cães de grande porte. Ademais, complicações mais sérias incluem infecções secundárias, miopatia esteroide e ulceração gástrica (NELSON & COUTO, 1994).

O tratamento suporte mais importante para pacientes com anemia severa é manter adequada a oxigenação tecidual. Esta deve ser realizada através da manutenção da volemia, já que alguns desses pacientes se encontram desidratados, além de repouso, oxigenioterapia e transfusão sanguínea (BURGESS *et al.*, 2000).

Aproximadamente 70% a 90% dos pacientes com AHIM requerem transfusão sanguínea, com uma grande porcentagem recebendo múltiplas transfusões (BURGESS *et al.*, 2000). Todos os animais que necessitam de transfusão sanguínea devem ser submetidos à prova de reação cruzada. No entanto, a autoaglutinação é comum em pacientes com AHIM e pode dificultar ou

impossibilita a eficiência do teste, devido à incapacidade de diferenciar a autoaglutinação de reação cruzada positiva (MCMANUS *et al.*, 2001)

Outra forma de terapia suporte deve ser realizada com heparina na dose de 100 a 200 U/kg/8h/SC ou, com aspirina, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/SID para evitar a formação de tromboembolismo. Sabe-se que a coagulação intravascular disseminada (CID) e o tromboembolismo, particularmente o pulmonar, é a complicação mais comum da AHIM (CARR *et al.*, 2002).

Aproximadamente 50% dos cães com AHIM estão em quadro de hipercoagulabilidade por ocasião do diagnóstico (SANCHEZ *et al.*, 2009). Muitos fatores que influenciam o desenvolvimento de trombos podem ocorrer em pacientes com AHIM. Lesão vascular pode desenvolver-se secundariamente à liberação de citocinas inflamatórias dos eritrócitos destruídos, bem como pela hipóxia tecidual (MCCULLOUGH *et al.*, 2003).

A administração de antibióticos também é realizada para evitar infecções bacterianas secundárias, fluidoterapia quando necessária além de protetores de mucosa gástrica (MONCRIEFF, 2001).

A taxa de mortalidade para a AHIM primária varia na literatura de 26% a 70% (JONAS *et al.*, 1987). Apesar desta variabilidade, há consenso que a doença tromboembólica é a maior causa de morte (MCCULLOUGH, 2003). Weinkle *et al.*, (2005), observaram que todos os pacientes com AHIM necropsiados apresentaram tromboembolismo. As taxas de mortalidade irão cair dramaticamente quando métodos confiáveis para prevenir a doença tromboembólica forem estabelecidos (COHN, 2004).

## CONCLUSÃO

O sucesso do tratamento dos cães com AHIM depende do diagnóstico precoce e intervenção terapêutica. Além disso, altas taxas de mortalidade e recidivas mostram que essa enfermidade deve ser reconhecida como uma emergência médica (KLAG *et al.*, SANCHEZ *et al.*, 2009).

Infelizmente o prognóstico para os cães com AHIM vai de reservado à ruim. O tratamento pode ter uma resposta completa em semanas ou até meses, sendo que alguns pacientes podem depender *ad eterno* deste tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMO, F.P., O' BRIEN, R.T. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. **JAVMA**, Washington, D.C., v. 225, n. 8, p. 1211-1216, 2004.

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.

BRANDÃO, L.P., IKESAKI, J.H., MIYASHIRO, S.I., FRANCHINI, M.L., HAGIWARA, M.K., Anemia hemolítica imunomediada não regenerativa em um cão. **Ciência Rural**, v. 34, n.2, p. 557-561, 2004.

BROWN, D., VAP, L. Princípios sobre Transfusão Sanguínea e Reação Cruzada. In: THRALL, M.A.; **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca. cap. 15, p. 188 - 198. 2007.

BURGESS, K., MOORE, A., RAND, W., COTTER, S.M. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. **J. Vet. Intern. Méd.**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 456 - 462, 2000.

CARDOSO, T., FURIAN, M., MENEGHETTI, M., FRIOLANI, M., Anemia hemolítica autoimune: relato de caso; **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, ano VII, n.13, 2009.

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 cases. **J. Vet. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 16, n. 5, p. 504 - 509, 2002.

COHN, L. Immune mediated blood dyscrasias: therapeutic options. **Proc. Annu. Forum Am. Coll. Vet. Intern. Med.**, v. 18, n. 3, p. 326 - 327, 2004.

COTTER, S.M. Non-regenerative anemia. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 5.ed. Philadelphia: Saunders. Cap. 178, p.1804-1816, 2000.

COUTO, C.G. Anemia. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina Interna de Animales Pequeños**. 2. ed. Argentina: Inter;Médica. p. 1242 - 1246, 2000.

DAY, T.K., MACINTIRE, D.K., MURTAUGH, R.J., MATHEUS, K.A. **Differing opinions on treatment of immune-mediated hemolytic anemia**. **JAVMA**, Washington, DC, v. 218, n. 9, p. 1414-1415, 2001.

ETTINGER, S.J., FEJDMAN, E.C., **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doença do cão e do gato**, 5°. ed. vol. 2; Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 1064, 2004.

FELDMAN, B.F., MADEWELL, B.R., O'NEILL, S. Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, plasminogen and coagulation abnormalities in 41 dogs, **JAVMA**, Washington, D.C., v. 179, n. 2, p. 151-154, 1999.

FENNER, W.R., **Consulta Rápida em Clínica Veterinária**, 3°. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 102 - 103, 2003.

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

FIGHERA, R.A., **Anemia em medicina veterinária**. Santa Maria: Fighera, 214 p. 2001.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K. **Manual de Hematologia Veterinária**, 2º. ed. Livraria Varela, São Paulo, p. 44 - 45, 80, 2005.

GIGER, U. Anemias regenerativas causadas por hemorragia ou hemólise. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, v.2. p. 1880 - 1902, 2004.

GIGER, U. Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis, In: ETTINGER S. J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5. ed. St Louis: Editora Saunders. p. 1784 - 1804, 2000.

JONAS, L.D., THRALL, M.A., WEISER, M.G. Nonregenerative form of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.23, p. 201 - 204, 1987.

KLAG, A., GIGER, U., SHOFER, F. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). **JAVMA**, Washington, D.C., v. 202, n. 5, p. 783 - 788, 1993.

LEITE, J.H.A.C., CARVALHO, L.C.N. DE PEREIRA, P.M. Anemia hemolítica imunomediada em cães – relato de três casos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, p. 319-326, 2011.

LOPES, S.T.A., BIONDO, A.W., SANTOS, A.P. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. 3 ed. Santa Maria: UFSM, 2007.

MASON, N., DUVAL, D., SHOFER, F.S., GIGER, U. Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: A randomized controlled clinical trial. **J. Vet. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 17, n. 2, p. 206-212, 2003.

MCCULLOUGH, S. Immune-mediated hemolytic anemia. Understanding the nemesis. **Vet. Clin. Small Anim.**, v. 33, n. 6, p. 1295 - 1315, 2003.

MCMANUS, P., CRAIG, C. Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994-1999). **JAVMA**, Washington, D. C., v. 218, n. 8, p. 1308 - 1313, 2001.

MELZER, K.J., WARDROP, K.J., HALE, A.S. A hemolytic transfusion reaction due to DEA 4 alloantibodies in a dog. **J. Vet. Intern. Med.** Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 931 - 933, 2003.

MILLER, E. Diagnosis and treatment of immunemediated hemolytic anemia. In: BONAGURA, J. D. (Ed.). **KIRK'S current veterinary therapy XIII. Small animal practice.** Philadelphia: Saunders. p. 427 - 434, 2000.

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. **JAVMA**, Washington, DC, v. 224, n. 2, p. 232 - 235, 2004.

MILLS, J.N., DAY, M.J., SHAW, S.E., PENHALE, W.J. Autoimmune hemolytic anemia in dogs, **Australian Veterinary Journal**, v. 62, n. 4, p. 121 - 123, 1985.

MONCRIEFF, S.J.C., TREADWELL, N.G., MCCULLOUGH, S. M., BROOKS, M.B. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 3, p. 220 - 227, 2001.

NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 662 - 664, 1994.

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

REIMER, M.E., TROY, G.C., WARNICK, L.D. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988 - 1996). **JAAHA**, Denver, C.O., v. 35, n. 5, p. 384 - 390, 1999.

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.

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

SILVA, M.L.P. **Revista Prática Hospitalares, artigos / entrevistas, hematologia**, ano V, n.29, 2003.

SOLATO, P., BRUNO, K.V., PEREIRA, L., TORRES, F.S., LORETO, A.C., SCARAMUCCI, C.P., SACCO, S.R. Anemia hemolítica em cães e gatos – revisão de Literatura; **Revista científica eletônica de medicina veterinária**, ano VI, n. 11, 2008.

STOKOL, T., BLUE, J.T., FRENCH, T.W. Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988 – 1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 9, p. 1429 -1436, 2000.

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

THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca. p. 582, 2007.  
WEINKLE, T.K., CENTER, S.A., RANDOLPH, J.F., WARNER, K.L., BARR, S.C., ERB, H.N. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). **JAVMA**, Washington, D.C. v. 226, n. 11, p. 1869-1880, 2005.

WEISS, D., TVEDTEN H. Erythrocyte disorders. In: WILLARD, M.D., TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**, 4. ed. EUA: Elsevier. p. 38 - 62, 2004.