

AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HEMOSTÁTICOS E DOS DIFERENTES MARCADORES PROGNÓSTICOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM CÃES COM ANEMIA HEMOLÍTICA IMUNO-MEDIADA

Lívia Fagundes Moraes¹
Regina Kiomi Takahira²

RESUMO

A anemia hemolítica imuno-mediada (AHIM) é a causa mais comum dentre as anemias hemolíticas e a doença imuno-mediada de maior prevalência em cães, sendo classificada como primária ou secundária. A AHIM tem sido associada à estados de hipercoagulabilidade e tromboembolismo pulmonar tem sido atribuído como causa mais freqüente de óbito. O prognóstico da AHIM é reservado na maioria dos casos. Alterações laboratoriais incluindo anemia com ausência de regeneração, leucocitose e trombocitopenia intensas, auto-aglutinação, icterícia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, alterações hemostáticas e hemólise intravascular, associados ao tromboembolismo, a principal complicação, acarretam em um prognóstico desfavorável. Cães ictericos apresentando auto-aglutinação são potencialmente candidatos ao desenvolvimento de tromboembolismo, principalmente pulmonar, com maiores chances de óbito. A liberação do estroma das hemácias durante a hemólise pode ser o desencadeador da coagulação intravascular disseminada (CID). A alta freqüência de alterações hemostáticas fundamenta a importância de um diagnóstico precoce, efetivo e mais preciso, além da utilização de estratégias preventivas e quanto ao tratamento das mesmas.

Palavras-chave: anemia hemolítica imuno-mediada, cão, hemostasia, prognóstico

ASSESSMENT OF HEMOSTATIC DISORDERS AND DIFFERENT CLINICAL AND LABORATORY PROGNOSTIC MARKERS IN DOGS WITH IMMUNE-MEDIATED HEMOLYTIC ANEMIA

ABSTRACT

Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is the most common cause of hemolytic anemia and the most prevalent immune-mediated disease in dogs, which is classified in primary or secondary. IMHA has been associated with hypercoagulability state and pulmonary thromboembolism has been referred as the most frequent cause of death. The prognosis of IMHA is reserved in most cases. Laboratory abnormalities including non regenerative anemia, marked thrombocytopenia and leukocytosis, auto-agglutination, icterus, hyperbilirrubinemia, hypoalbuminemia, hemostatic abnormalities and intravascular hemolysis, associated with thromboembolism, the major complication, leads a poor prognosis. Icteric dogs presenting auto-agglutination are prone to develop thromboembolism, especially pulmonary, with higher risk of death. The erythrocytes stroma release due to hemolysis may be the trigger of disseminated intravascular coagulation (DIC). The high frequency of hemostatic

¹ * Autor para correspondência. Mestranda do Laboratório Clínico - Depto de Clínica Veterinária. Distrito de Rubião Jr s/n Botucatu SP Cep: 18618-070 Cx postal: 560 FMVZ Unesp Botucatu. Tel: 14-38116115/ 81116413 Fax: 14-38116067. E-mail: liviafm@gmail.com

² Professora Adj Laboratório Clínico – Depto Clínica Veterinária Distrito de Rubião Jr s/n Botucatu SP Cep: 18618-070 Cx postal: 560 FMVZ Unesp Botucatu

abnormalities supports the importance of an early, effective and more accurate diagnosis, along with a preventive strategy and treatment.

Keywords: immune-mediated hemolytic anemia, dog, hemostasia, prognostic.

EVALUACIÓN DE LOS DISTURBIOS HEMOSTÁTICOS Y DE LOS DIFERENTES MARCADORES DE LABORATORIO CLÍNICO EN PERROS CON ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOMEDIADA

RESUMEN

La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) es la más común entre las anemias hemolíticas y la principal afección inmunomediada en perros, siendo clasificada como primaria o secundaria. La AHIM ha sido asociada a estados de hipercoagulación y tromboembolia pulmonar, las cuales fueron indicadas como las causas más comunes de muerte. El pronóstico de la AHIM es reservado en la mayoría de los casos. Las alteraciones en los análisis clínicos tales como anemia no regenerativa, leucocitosis y trombocitopenia intensa, autoaglutinación, ictericia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, alteraciones hemostáticas y hemolisis intravascular, asociados a tromboembolia como complicación principal, llevan a un pronóstico desfavorable. Perros ictericos que presentan autoaglutinación son candidatos potenciales a sufrir tromboembolia, principalmente pulmonar, lo que aumenta el riesgo de muerte. La liberación del estroma de los eritrocitos durante la hemólisis puede desencadenar coagulación intravascular diseminada (CID). La alta frecuencia de alteraciones hemostáticas fundamenta la importancia de un diagnóstico precoz, efectivo y preciso, además de estrategias para la prevención y tratamiento de dicho disturbio.

Palabras claves: anemia hemolítica imuno-mediada, perros, hemostasia, pronóstico.

INTRODUÇÃO

Distúrbios imunológicos são mais comumente diagnosticados em cães do que em outras espécies, sendo as doenças imuno-mediadas de natureza hematológica as mais comuns (1-3). A anemia hemolítica imuno-mediada (AHIM) é a causa mais comum dentre as anemias hemolíticas e a doença imuno-mediada de maior prevalência em cães (4-7). A AHIM é caracterizada pela destruição direta ou fagocitose de hemácias opsonizadas por imunoglobulinas como IgG ou IgM e/ou complemento. Os anticorpos podem ser direcionados às hemácias normais (AHIM primária ou idiopática) ou, ainda, às hemácias antigenicamente alteradas pela ação de drogas, neoplasias ou doenças infecciosas (leptospirose, babesiose, erliquiose canina), sendo esta última conhecida como AHIM secundária (4, 6, 8).

Há uma discordância em relação à prevalência das AHIM primária e secundária em cães. Estes resultados podem ser decorrentes de uma maior prevalência real da AHIM secundária ou, então, da realização de uma investigação diagnóstica mais detalhada em busca da causa base para a anemia em questão, pois o diagnóstico de AHIM primária é feito por exclusão (3, 9, 10).

Duval e Giger (11) sugerem uma associação entre a vacinação e o desenvolvimento da AHIM, pois cerca de um quarto dos animais (26%) com AHIM de causa desconhecida possuía um histórico de vacinação (vacina polivalente) de até quatro semanas antes do início dos sintomas.

Poucos relatos correlacionam a AHIM secundária com a picada de abelhas em cães (12). As complicações clínicas resultantes das picadas de abelhas estão diretamente relacionadas ao número e local das picadas e fatores como idade, estado de saúde,

hipersensibilidade e espécie envolvida (13). Os casos mais graves podem apresentar-se laboratorialmente compatíveis com AHIM, incluindo hemólise intravascular, esferocitose, anemia arregenerativa, icterícia, hemoglobinúria e hematúria (12, 14).

A predisposição genética é evidente em alguns cães devido à grande incidência e a ocorrência familiar em algumas raças. O Cocker Spaniel representa cerca de um terço dos casos de AHIM idiopática, mas raças como o Old English Sheepdog, Doberman, Pinscher miniatura, Collie e Setter Irlandês apresentam uma elevada incidência da doença. Fêmeas inteiras adultas-jovens apresentam uma maior predisposição à doença (6, 15, 16). Além dos fatores racial e sexual, o tipo sanguíneo também está associado ao desenvolvimento da AHIM, pois cães da raça Cocker Spaniel DEA positivos têm um menor risco de desenvolvê-la (16).

Aproximadamente 50% dos cães com AHIM apresentam estado de hipercoagulabilidade no momento do diagnóstico (9). O tromboembolismo pulmonar tem sido atribuído como causa mais frequente de óbito em cães com AHIM, sendo encontrado em 80% dos casos em avaliação de necropsia (17). Um estudo recente encontrou evidências de tromboembolismo em todas as necropsias realizadas (18).

Este trabalho tem como objetivo destacar a importância das alterações tromboembólicas nos casos de AHIM e a determinação dos fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações, somados aos fatores prognósticos clínico-laboratoriais associados à doença.

ASPECTOS GERAIS

As causas da AHIM primária ou idiopática não estão totalmente esclarecidas, mas têm sido associadas à formação de auto-anticorpos contra glicoforinas, espectrina (proteína do citoesqueleto) e proteína de membrana de troca iônica de hemácias (15). Na maioria dos casos de AHIM, os auto-antígenos correspondem a glicoforina da membrana do eritrócito canino, sendo este o maior alvo para os auto-anticorpos (19, 20).

Processos inflamatórios ou infecciosos podem liberar novos antígenos na circulação, que acarretam em reações cruzadas com antígenos eritrocitários, ou que se aderem à membrana dos eritrócitos. Alguns antígenos eritrocitários estão ocultos e somente são expostos após a lesão da membrana celular (7).

As AHIM podem ser classificadas em regenerativas ou arregenerativas e em intra ou extravasculares, de acordo com o tipo de resposta medular e destruição celular envolvidas, respectivamente (21). A reação imune da AHIM é definida como hipersensibilidade do tipo II por ser mediada por complemento e anticorpos das classes IgG e IgM, sendo o envolvimento de IgG mais comum. A lise celular está relacionada com o tipo e quantidade de anticorpos ligados à membrana dos eritrócitos e o envolvimento ou não do complemento (4, 22, 23).

Geralmente, o processo de destruição celular é extravascular, dependente do reconhecimento da ligação das imunoglobulinas e/ou complemento na superfície dos eritrócitos pelos macrófagos, principalmente esplênicos e hepáticos. Eritrócitos revestidos por IgG podem ser destruídos sem ativação do complemento, pois há uma interação com a porção Fc de IgG e o receptor expresso em macrófagos para esta porção. Somada à ligação com IgG, a presença de complemento aumenta o processo de fagocitose, principalmente por macrófagos hepáticos que possuem receptores para o complemento (7, 22). Os macrófagos não possuem receptores para porção Fc de IgM, portanto, a destruição de eritrócitos ligados a IgM é mediada por complemento. A estrutura pentamérica desta molécula é capaz de se ligar e ativar a via clássica do complemento nos eritrócitos gerando uma hemólise intravascular. Entretanto, a IgM normalmente está presente em quantidades inferiores às ideais para promover a lise celular (7, 21).

Além do envolvimento de IgG e IgM e/ou complemento, a classificação da AHIM ainda pode levar em consideração a temperatura ótima de reação do anticorpo e a natureza do

processo hemolítico (predomínio de IgG ou IgM, remoção esplênica ou hepática das hemácias, capacidade de aglutinação ou hemólise e alteração clínica) (15, 22). Anticorpos anti-eritrocitários que induzem hemólise geralmente são ativos à temperatura corpórea (7).

A hemostasia é um equilíbrio delicado entre a coagulação e fibrinólise, necessitando funcionar de acordo com seus componentes adequadamente regulados para a ativação e a formação de seus produtos. Para isso, diversos inibidores são produzidos para que não ocorra um descontrole, gerando um problema hemorrágico ou a formação de trombos (24).

Os distúrbios hemostáticos observados em animais podem ser ocasionados por trombocitopenia (destruição imunomediada, hipoplasia medular, consumo excessivo ou seqüestro), vasculite, defeitos funcionais plaquetários, coagulopatias congênicas (deficiência do fator VIII - hemofilia A ou do fator IX - hemofilia B) ou adquiridas (hepatopatias, antagonismo de vitamina K), acidente ofídico, CID, doença de Von Willebrand, trombose, entre outros (25).

Apesar da frequência com que ocorrem os distúrbios hemostáticos em cães com AHIM e do fato de os eventos tromboembólicos serem frequentes causas de letalidade, o mecanismo para esta condição é desconhecido. Algumas hipóteses são levantadas para este estado de hipercoagulabilidade como o aumento da concentração de fatores pró-coagulantes, a diminuição da concentração de fatores anticoagulantes e fibrinolíticos, a presença de coagulação intravascular disseminada, aumento da atividade plaquetária e a presença de anticorpos anti-fosfolipídeos (9, 10, 18).

Alterações clínico-laboratoriais

Os sinais clínicos mais comuns da AHIM estão associados à anemia, como fraqueza, letargia, intolerância ao exercício e palidez de mucosas. Os sinais podem ser agudos ou crônicos e incluem também anorexia, vômito, diarreia, pirexia, icterícia, desconforto abdominal, taquicardia, dispnéia, alteração na coloração da urina, esplenomegalia e menos comumente, hepato e linfadenomegalia (2, 6, 26).

As alterações laboratoriais incluem intensa anemia regenerativa, macrocítica, hipocrômica, presença de esferócitos e reticulocitose. Caso a doença apresente um curso agudo sem tempo suficiente para se gerar uma resposta adequada, em um primeiro momento, a anemia será caracterizada como arregenerativa. No entanto, em cerca de um terço dos casos, os anticorpos podem ser direcionados contra precursores medulares eritróides ou a AHIM pode acarretar em alterações no microambiente medular e prejudicar a eritropoiese, levando a uma anemia arregenerativa de fato (7, 8, 27).

A leucocitose é caracterizada por uma neutrofilia discreta a intensa com alterações tóxicas e desvio à esquerda, sendo este degenerativo em alguns casos. A presença de lesões teciduais (necrose), provavelmente decorrentes de hipóxia ou doença tromboembólica, é o primeiro estímulo para a leucocitose em casos de AHIM em cães. A combinação de diversos outros mecanismos pode resultar em leucocitose nos casos de AHIM, como a presença de citocinas que estimulam uma hiperplasia mielóide, somadas a uma maior liberação medular, demarginação de neutrófilos e diminuição da migração destas células para tecidos com baixa perfusão e com lesões necróticas (28).

O perfil bioquímico pode revelar a gravidade da lesão tecidual causada pela hipóxia ou pela deposição de imuno-complexos (3). A hipóxia e a nefrotoxicidade causadas pela hemoglobinemia refletem em aumento das enzimas hepáticas e azotemia, respectivamente (6).

Em medicina veterinária, as alterações hemostáticas mais comuns estão relacionadas ao aumento da tendência ao sangramento, geralmente causadas por redução da atividade de fatores de coagulação ou redução numérica ou funcional das plaquetas (26). Apesar da frequência com que ocorrem os distúrbios hemostáticos em cães com AHIM e do fato de os eventos tromboembólicos serem frequentes causas de letalidade, o mecanismo para esta condição é desconhecido. Algumas hipóteses são levantadas para este estado de

hipercoagulabilidade como o aumento da concentração de fatores pró-coagulantes, a diminuição da concentração de fatores anticoagulantes e fibrinolíticos, a presença de coagulação intravascular disseminada (CID), aumento da atividade plaquetária e a presença de anticorpos anti-fosfolipídeos (9, 10, 18).

A trombocitopenia é um achado laboratorial comum nas AHIM, incluindo a vasculite e a destruição imuno-mediada, além do consumo na CID como as causas desta alteração. Cerca de 10% dos animais apresentam AHIM associada à trombocitopenia imuno-mediada (Síndrome de Evans) (9). Outras alterações hemostáticas associadas à AHIM incluem diminuição da concentração do fibrinogênio e antitrombina (AT), prolongamento do tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo de coagulação (TC) e tempo de trombina (TT) e aumento dos produtos da degradação da fibrina (PDF) e Dímeros-D. Em alguns casos de CID podem ser observados esquizócitos. A causa mais comum de diminuição de antitrombina nos casos de AHIM está relacionada ao consumo na CID (9, 29).

Cães com AHIM possuem valores médios de TTPA e TT significativamente diferentes em relação a cães saudáveis, mas sem alterações significativas para TP. Três cães apresentaram prolongamento do TP, 15 do TTPA, 15 apresentaram encurtamento do TT e 17 trombocitopenia. Todos os animais apresentaram aumento nos níveis de produtos de degradação da fibrina (PDFs), sendo que 30% dos cães apresentaram concentrações de Dímero-D aumentadas. Os cães com AHIM apresentaram valores médios de VCM, metarrubricitos e contagem de reticulócitos significativamente maiores que os dos animais anêmicos negativos para AHIM. 20% dos cães com AHIM apresentaram esferocitose e 30% leucocitose. 90% dos casos de AHIM foram secundários a doenças infecciosas, em sua maioria associadas à *Ehrlichia canis* (65%) pela técnica de PCR (30).

Fatores prognósticos

Atualmente, diversos estudos têm sido propostos na tentativa de se determinar fatores prognósticos, de natureza clínica ou laboratorial para os casos de AHIM. Entretanto, ainda não há um consenso a respeito desses fatores.

O prognóstico da AHIM é reservado na maioria dos casos. Alterações laboratoriais incluindo anemia com ausência de regeneração, leucocitose e trombocitopenia intensas, auto-aglutinação, icterícia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, alterações hemostáticas e hemólise intravascular, associados ao tromboembolismo, a principal complicação, acarretam em um prognóstico desfavorável (17, 18, 27).

Cães icterícos apresentando auto-aglutinação são potencialmente candidatos ao desenvolvimento de tromboembolismo, principalmente pulmonar, com maiores chances de óbito se comparados com animais que não as manifestam (2, 27, 31). O aumento da mortalidade em casos de hiperbilirrubinemia tem sido atribuído ao alto índice de hemólise intravascular, devido a grande quantidade de IgM e complemento, e consequentemente, um aumento da liberação de membranas de hemácias com ação pró-coagulante (17).

A liberação do estroma das hemácias durante a hemólise pode ser o desencadeador da coagulação intravascular disseminada (CID). Fatores teciduais são produzidos e liberados pelos leucócitos quando as hemácias estão sensibilizadas por auto-anticorpos, sendo estes fatores de grande importância na CID. A presença de hemoglobina livre também predispõe a estados de hipercoagulabilidade atribuída à ligação com o óxido nítrico (NO) e ao aumento da agregação plaquetária. O NO é vital para a vasodilatação e atua como um potente inibidor da agregação plaquetária (17, 32).

A diminuição das concentrações de albumina tem sido associada a um grande risco tromboembólico, mas a natureza desta associação ainda é incerta. A hipoalbuminemia pode ser justificada por esta ser uma proteína de fase aguda negativa, além do comprometimento hepático e perda proteica por hemorragia serem comumente associados à AHIM (17, 33).

Cães com AHIM e idade entre cinco a oito anos, apresentando auto-aglutinação e aumento de bilirrubina total (BT) possuem uma sobrevida menor, mas não há relação entre sobrevida e intensidade da anemia, contagem de plaquetas ou leucometria total. No entanto, animais com suspeita de trombocitopenia imuno-mediada (TIM) não foram avaliados (34).

Weinkle et al. (18) não detectaram correlação entre intensidade da anemia, atividade sérica de fosfatase alcalina (FA) ou ausência de resposta regenerativa eritróide com a taxa de mortalidade em cães com AHIM. No entanto, os animais que vieram a óbito apresentaram médias maiores de leucocitose e atividade de creatina quinase (CK) e menores concentrações de albumina e potássio, sendo este último relacionado a complicações tromboembólicas devido à vasoconstrição.

Aproximadamente 65–70% dos cães com AHIM também apresentam trombocitopenia e cerca de 20% dos cães apresentam contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L, sendo a trombocitopenia associada ao aumento da mortalidade e risco de trombose (9, 17).

Cães com AHIM e trombocitopenia intensa (<50.000/ μ L) provavelmente por destruição primária, sem relação com CID ou tromboembolismo, apresentaram uma taxa de mortalidade maior (76,2%) do que animais apenas com AHIM. Destes, alguns possuíam histórico sugestivo ou evidências, atribuídos a defeitos na hemostasia primária (35).

A incidência de CID em pacientes com AHIM está entre 12% a 45% (9, 10, 17, 27). A trombocitopenia intensa está associada ao alto risco de trombose em cães com AHIM, sendo que 90% apresentaram suspeita de CID (17). O diagnóstico confirmatório de CID pode ser difícil nas AHIM, pois grande parte destas alterações hemostáticas também são observadas nos animais apenas com tromboembolismo pulmonar (10). No entanto, o diagnóstico de CID pode não ser um fator de risco para trombose ou mortalidade em pacientes com AHIM (17).

A diminuição da atividade de antitrombina (AAT) tem sido relacionada ao risco tromboembólico e prognóstico desfavorável. Esta diminuição está relacionada com um aumento do consumo, diminuição da produção ou perda (renal, gastrointestinal ou sangramentos). Para cães, acredita-se que há um risco iminente quando a AAT é <30% e um risco elevado com AAT <60%. Ao se comparar animais doentes com AAT normal e diminuída, o segundo grupo apresentou uma menor contagem plaquetária, uma leucocitose mais intensa, assim como um maior prolongamento de TTPA e maior proporção de trombocitopenia e prolongamento de TP. Nos casos de AHIM, a diminuição da AAT ocorre pelo aumento no consumo nos estados de hipercoagulabilidade (36). Além disso, a hipoantitrombinemia é descrita como um marcador prognóstico negativo para AHIM, diferentemente das observações de Scott-Moncrieff et al. (9) que afirmam não haver diferença entre a sobrevida e eventos tromboembólicos dos cães com AHIM quando comparados com animais com AAT normal (36).

Cães com AHIM primária apresentam uma mortalidade significativamente maior quando associada a trombocitopenia, linfopenia, prolongamento de TP e TTPA, hipofibrinogenemia, CID e aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) no momento do diagnóstico, assim como uma diminuição da hemoglobina e aumento da leucometria global, bilirrubina e ureia plasmáticas entre o momento do diagnóstico e após três dias de evolução, sendo esses parâmetros laboratoriais úteis no prognóstico das AHIM (37).

Um sistema de escore, baseado em alterações clínicas tidas como indicadores de prognóstico (idade, temperatura corporal, presença de auto-aglutinação e concentrações de bilirrubina e albumina) foi proposto para se determinar o prognóstico de cães com AHIM. Cães que sobreviveram à doença apresentaram um escore menor do que cães que vieram a óbito ou foram eutanasiados. Este sistema tem como objetivo auxiliar na determinação do prognóstico e instituir uma possível base comparativa dos diferentes tratamentos utilizados para cães com sinais clínicos semelhantes (38).

Um segundo sistema de escore avalia os seguintes parâmetros: sexo, sazonalidade (estações quentes e frias), hematócrito ($<$ ou \geq a 20%), contagem de plaquetas ($<$ ou \geq a 200.000/ μ L) e proteína total (PT) ($<$ ou \geq a 6,0g/dL). Cada escore é somado e os cães classificados em cinco grupos (escore 0 a 5). Cães com escore 0 a 1 apresentam melhor prognóstico, pois nenhum animal veio a óbito. Cães com escore 2 ou 3 apresentaram um prognóstico intermediário e com escore 4 e 5 um prognóstico desfavorável (39).

Considerando-se outros fatores prognósticos, observou-se uma influência significativa para sexo, peso corporal, sazonalidade, hematócrito, contagem de plaquetas, PT, uréia nitrogenada, albumina, BT, sódio, TP e PDF, antes do tratamento com imunossupressão, quando comparados os animais sobreviventes com os que vieram a óbito. Cães machos, acima de 12kg, nas estações mais quentes do ano, com intensa anemia (hematócrito inferior a 20%) e aumento de uréia nitrogenada de origem pré-renal, de PDF, TP e BT, somados a diminuição de sódio, plaquetas, albumina e PT apresentaram um prognóstico mais desfavorável (39).

A proporção entre síntese e liberação de algumas proteínas plasmáticas, como a haptoglobina, ceruloplasmina (Cp) e proteína C reativa (PCR), aumenta em processos inflamatórios (proteínas de fase aguda positiva). Esta resposta é rápida e anterior à resposta imune específica, ou mesmo anterior aos sinais clínicos e de outras alterações inflamatórias tradicionais como leucocitose e neutrofilia. Cães com AHIM apresentaram um aumento em todas as proteínas de fase aguda, sendo que apenas o aumento de Cp e PCR foram significativos quando comparado com animais saudáveis (40). Um rápido decréscimo da concentração de PCR é observado nos primeiros dias pós-tratamento, retornando ao intervalo de referência em sete a nove dias com o sucesso do mesmo. Há uma correlação significativa entre PCR e contagem de leucócitos e hematócrito, sendo que estes dois últimos parâmetros retornam ao intervalo de referência em cerca de 30 e 90 dias, respectivamente. Portanto, as determinações das concentrações destas proteínas são valiosas como rápidos marcadores de remissão da doença e eficácia terapêutica (33, 41).

No Brasil, não há um estudo que determine os fatores prognósticos das AHIM. A presença de áreas endêmicas para diversas doenças infecciosas pode contribuir para a maior prevalência de AHIM secundária e ao maior risco tromboembólico e mortalidade associados a esta doença, ou ainda, diferentes parâmetros determinantes para o prognóstico, uma vez que os estudos internacionais avaliam principalmente a AHIM primária.

COMENTÁRIOS FINAIS

A alta frequência de alterações hemostáticas juntamente com as alterações tromboembólicas fundamentam a importância de um diagnóstico precoce, efetivo e mais preciso, além da utilização de estratégias preventivas no que se refere à determinação dos fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações e ao tratamento das mesmas nas AHIM. Dessa forma, ressalta-se a necessidade de estudos, pois são poucos os dados disponíveis sobre os fatores que determinam a ocorrência das alterações hemostáticas nas AHIM.

Assim, o risco de CID e de eventos tromboembólicos devem ser considerados para uma investigação clínico-laboratorial mais criteriosa, como fatores prognósticos e na conduta terapêutica dos casos de AHIM. Além disso, há a necessidade de se avaliar o quanto a ocorrência de uma doença primária pode contribuir para um maior risco de eventos tromboembólicos.

A determinação dos fatores prognósticos pode direcionar de forma mais efetiva a terapêutica diante das diversas variáveis clínico-laboratoriais encontradas nas AHIM. As diferenças entre países observadas na identificação dos fatores prognósticos nas AHIM ressaltam a importância de uma investigação epidemiológica para se definir a prevalência de AHIM primária ou secundária e as alterações clínicas e laboratoriais associadas.

REFERÊNCIAS

1. Penhale WJ, Day MJ, Lines AD, Mckenna RP. A review of cases submitted to Murdoch University for immunodiagnostic testing: 1978- 1989. *Aust Vet J.* 1990;67(4):148-9.
2. Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine.* 4ª ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 2009.
3. Pereira PM. Avaliação de métodos diagnósticos (citometria de fluxo, teste da antiglobulina direta, auto-aglutinação, presença de esferócitos) e achados clínico-laboratoriais na anemia hemolítica imuno-mediada em cães [tese]. Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Universidade Estadual Paulista; 2006.
4. Mackin A. Immune-mediated haemolytic anaemia. In: Day MJ, Mackin A, Littlewood JD. *Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine.* Gloucester: BSAVA; 2000. p.67-77.
5. Quigley KA, Chelack BJ, Haines DM, Jackson ML. Application of a direct flow cytometric erythrocyte immunofluorescence assay in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and comparison to the direct antiglobulin test. *J Vet Diagn Invest.* 2001;13(4):297-300.
6. Mccullough S. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(6):1295-315.
7. Giger U. Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine.* 6ª ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2005. p.1886-907.
8. Honeckman AL, Knapp DW, Reagan WJ. Diagnosis of canine immune-mediated hematologic disease. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1996;18(2):113-24.
9. Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, Mccullough SM, Brooks MB. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37(3):220-7.
10. Balch A, Mackin A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: treatment and prognosis. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2007;29(4):230-8.
11. Duval D, Giger U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med.* 1996;10(5):290-5.
12. Noble SJ, Armstrong J. Bee sting envenomation resulting in secondary immune-mediated hemolytic anemia in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214(7):1026-7.
13. Rodrigues-Lainz A, Fritz CL, Mckenna WR. Animal and human health risks associated with Africanized honeybees. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(12):1799-804.
14. Wysoke JM, Berg PBV, Marshall C. Bee sting-induced haemolysis, spherocytosis and neural dysfunction in three dogs. *J S Afr Vet Assoc.* 1990;61(1):29-32.
15. Tizard IR. *Veterinary immunology - an introduction.* 7ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.

16. Miller SA, Hohenhaus AE, Hale AS. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224(2):232-5.
17. Carr AP, Panciera DL, Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med.* 2002;16(5):504-9.
18. Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(11):1869-80.
19. Barker RN, Gruffdy-Jones TJ, Stokes CR, Elson CJ. Identification of autoantigens in canine autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Exp Immunol.* 1991;85(1):33-40.
20. Barker RN, Elson CJ. Red blood cell glycoporphins as B and T-cell antigens in canine autoimmune haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol.* 1995;47(3-4):225-38.
21. Balch A, Mackin A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2007;29(4):217-25.
22. Stewart AF, Feldman BF. Immune-mediated hemolytic anemia. Part I. An overview. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1993;15(3):372-81.
23. Wilkerson MJ, Davis E, Shuman W, Harkin K, Cox J, Rush B. Isotype-specific antibodies in horses and dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med.* 2000;14:190-6.
24. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of hemostasis. In: *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice.* 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.3-15.
25. Takahira RK. Hemostáticos, anticoagulantes e antianêmicos. In: *Andrade SF. Manual de terapêutica veterinária.* 3^a ed. São Paulo: Roca; 2008. p.748-57.
26. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. *Schalm's veterinary hematology.* 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
27. Klag AR, Giger U, Shofer FS. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986- 1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1993;202(5):783-8.
28. Mcmanus PM, Craig LE. Correlation between leucocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994- 1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218(8):1308-13.
29. Feldman BF, Madewell BR, O'Neill S. Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, plasminogen and coagulation abnormalities in 41 dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;179(2):151-4.
30. Moraes LF, Takahira RK, Thomazini CM, Golim MA. Evaluation of thromboembolic risk and hematologic profile in dogs with IMHA. In: *Annual Meeting of the 45th American Society for Veterinary Clinical Pathology; 2010, Baltimore.* Baltimore, Maryland: ASVCP; 2010. p.563-4.

31. Johnson LR, Lappin MR, Baker DC. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *J Vet Intern Med.* 1999;13(4):338-45.
32. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;1:74-8.
33. Mitchell KD, Kruth SA, Wood RD, Jefferson B. Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. *J Vet Intern Med.* 2009;23(3):585-91.
34. Mcalees TJ. Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. *Aust Vet J.* 2010;88(1-2):25-8.
35. Goggs R, Boag AK, Chan DL. Concurrent immune-mediated haemolytic anaemia and severe thrombocytopenia in 21 dogs. *Vet Rec.* 2008;163(11):323-7.
36. Kuzi S, Segev G, Haruvi E, Aroch I. Plasma antithrombin activity as a diagnostic and prognostic indicator in dogs: a retrospective study of 149 dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24(3):587-96.
37. Griebisch C, Arndt G, Kohn B. Evaluation of different prognostic markers in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2010;123(3-4):160-8.
38. Whelan MF, Rozanski EA, O'Toole TE, Crawford SL, Holm J, Cotter SM. Use of the canine hemolytic anemia objective score (CHAOS) to predict survival in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. In: *Research Abstract Program of the 24th Annual ACVIM Forum; Louisville. Louisville – KY: ACVIM; 2006. p.714-5.*
39. Ishihara M, Fujino Y, Setoguchi A, Takahashi M, Nakashima K, Ohno K, et al. Evaluation of prognostic factors and establishment of a prognostic scoring system for canine primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Med Sci.* 2010;72(4):465-70.
40. Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, Ceron JJ, Paltrinieri S. Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *J Vet Intern Med.* 2005;19(6):865-70.
41. Griebisch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immunemediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol.* 2009;38(4):421-5.

Recebido em: 29/08/11

Aceito em: 19/10/12