

## ANEMIA HEMOLÍTICA SECUNDÁRIA À BABESIOSE

### HEMOLYTIC ANEMIA SECONDARY TO BABESIOSIS

Débora Cristina Oliveira Pires<sup>a</sup>, Larissa Barbosa da Silva<sup>a\*</sup>, Laura Saud Lamounier<sup>b</sup>, Thais Miranda Silva Freitas<sup>a\*</sup>

a – Centro Universitário Brasília de Goiás (Unibrásilia), Avenida Hermógenes Coelho, n.340, Setor Universitário, CEP 76100-000; São Luís de Montes Belos-GO, Brasil.

b - Centro Veterinário Lamounier, Rua Rio Vermelho, n. 160, CEP 76100-000, São Luís de Montes Belos-GO, Brasil.

\*Correspondente: [larissab087@gmail.com](mailto:larissab087@gmail.com)

#### Resumo

O objetivo desse relato é apresentar um caso clínico de um cão com anemia hemolítica arregenerativa causada por babesiose e discutir as formas de diagnóstico e tratamento eficaz. Após tratamento inicial contra a babesiose, sem melhora, foi realizado novo exame que diagnosticou anemia hemolítica secundária arregenerativa. O tratamento com prednisolona e micofenolato de mofetila foi iniciado e o animal respondeu bem, sendo acompanhado regularmente para monitorar a recuperação da anemia.

**Palavras-chaves:** Anemia arregenerativa. *Babesia canis*. Destruição eritrocitária. Doença autoimune.

#### Abstract

The aim of this report is to present a clinical case of a dog with arregenerative hemolytic anemia caused by babesiosis and to discuss the forms of diagnosis and effective treatment. After initial treatment against babesiosis, without improvement, a new test was performed that diagnosed secondary arregenerative hemolytic anemia. Treatment with prednisolone and mycophenolate mofetila was initiated and the animal responded well, being followed up regularly to monitor recovery from anemia.

**Keywords:** Nonregenerative anemia. *Babesia canis*. Erythrocyte destruction. Autoimmune disease.

#### Introdução

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) é uma doença caracterizada por uma reação de hipersensibilidade tipo II, que ocorrem quando um anticorpo ou imunoglobulina é produzida em resposta a um antígeno não danoso, resultando em uma reação imunológica

indesejada, provocando a destruição das hemácias (hemólise), apresentando como consequência o desenvolvimento de uma anemia (NELSON; COUTO, 2010).

As hemácias têm como função conduzir a hemoglobina que é responsável por levar oxigênio dos pulmões para todos os tecidos do corpo (THRALL et al., 2007; TIZARD, 2002), tais funções são de extrema importância para o bom desempenho de todo o organismo. De acordo com Ettinger (2004) no caso de anemia essa função fica lesada devido a diminuição da quantidade de hemácias, fazendo com que não haja a oxigenação necessária.

A hemólise ocorre por duas vias, sendo a extravascular, que acontece em aproximadamente 90% dos casos e a destruição eritrocitária ocorre pelo sistema monocítico fagocitário (SMF) no baço, pulmões, medula óssea, fígado e linfonodos. Na via intravascular, ocorre a destruição dos eritrócitos no interior dos capilares por ação das imunoglobulinas ou pelo sistema de complemento. Além disso, a doença ainda é classificada em duas formas, primária e secundária, sendo a primária responsável por cerca de 75% dos casos (SILVA, 2000; NELSON; COUTO, 2010).

A anemia hemolítica em sua forma primária é de causa idiopática enquanto a secundária decorre de ações de agentes infecciosos, neoplásicos ou fármacos. A causa primária da doença pode não ter uma etiologia específica, podendo ser congênita, enquanto que na sua forma secundária existem causas externas (RAMOS; LEITE, 2017).

A Anemia Hemolítica Imunomediada é uma condição que afeta cães de todas as raças e idades, e pode ocorrer por diferentes motivos, como resposta imune inadequada, exposição a substâncias tóxicas ou medicamentos, doenças genéticas, bactérias ou por fatores infecciosos como erliquiose, babesiose, leptospirose, difilariose, histoplasmose (ONUMA, 2023).

A Anemia Hemolítica Imunomediada (AHIM) também pode ser dividida em regenerativa ou arregenerativa. A forma regenerativa é quando a medula óssea está respondendo normalmente à redução de glóbulos vermelhos, pois apresenta um aumento de reticulócitos que é um sinal de regeneração medular (ROGERS, 2000). Já na forma arregenerativa, Thrall (2007) mostra que a medula óssea está com sua função lesada, por esse motivo há ausência de hemácias circulantes imaturas que é uma das principais características dessa forma de anemia, resultando em um diagnóstico mais assertivo para detecção da doença. Alguns autores como Gonzáles e Silva (2008) mostram que os achados laboratoriais sugestivos

de anemia hemolítica imunomediada, caracterizam-se por uma resposta regenerativa a depender da evolução da doença e em qual estágio ela se encontra.

Além da anemia são observados concentração normal de proteína, leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda resultante do estímulo da medula óssea, hiperbilirrubinemia, hemoglobinúria e hemoglobinemias devido a hemólise intravascular.

Os sinais clínicos do animal com anemia são mucosas e conjuntivas pálidas, cianose em caso de esforço físico, taquipneia, dispneia, podendo apresentar também alterações cardíacas como taquicardia. No caso da anemia hemolítica imunomediada que é uma enfermidade autoimune outros sinais clínicos podem estar associados, sendo eles icterícia, febre, hemoglobinemias e hemoglobinúria (BIONDO, 2007; COUTO, 2010; ONUMA, 2023; SOUZA, 2021). O aporte sanguíneo é aumentado pela dilatação dos vasos sanguíneos para tentar aumentar o fluxo de sangue no corpo, é um sinal clínico claro quando o animal é submetido a algum esforço físico, pois a falta de oxigênio muscular torna o exercício extremamente difícil e penoso de ser realizado, fazendo com que apareça mucosas cianóticas. O animal pode apresentar conseqüentemente sinais de dispneia ou taquipneia o que é causado por uma dificuldade respiratória derivado de falta de oxigenação (BIONDO, 2007; COUTO, 2010; ONUMA, 2023; SOUZA, 2021).

O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso de anemia hemolítica arregenerativa causada por babesiose e discutir as formas de diagnóstico e tratamento eficaz, mostrando como as conseqüências e os resultados da doença podem ser reversíveis sem causar efeitos colaterais.

## **Relato de caso**

Foi atendido no Centro Veterinário Lamounier, situado no município de São Luís de Montes Belos-GO, no dia 22/11/2022, um canino, da raça Shih-tzu, macho, com idade de quatro anos, pesando 4,9 quilos. Ao ser realizada a anamnese os proprietários relataram que o animal havia se molhado na chuva há três dias, estava inapetente (hiporexia), com intolerância a exercícios. Os tutores relataram que a dieta era à base de comida caseira e ração.

Ao ser realizado o exame físico notou-se que o linfonodo submandibular estava aumentado, apatia e febre de 39,2°C, a frequência respiratória estava dentro do padrão normal e não havia presença de tosse ou secreção nasal. Foi solicitado a realização dos exames laboratoriais para complementar o exame clínico e o diagnóstico. Foram realizados

hemograma, pesquisa de hematozoários, exames bioquímicos (ureia e creatinina, fosfatase alcalina, bilirrubina total).

O hemograma (HC) do dia 28/11/2022 (Tabela 1) evidenciou anisocitose intensa, hipocromia e trombopenia (Anexo 1). A pesquisa de hematozoários foi positiva para *Babesia gibsoni*, e o leucograma constatou linfocitose relativa e absoluta. No leucograma foram identificados linfocitose relativa e absoluta.

A partir do resultado dos exames foi iniciado o tratamento com doxiciclina (Doxitrat®) 10mg/kg via oral (VO) duas vezes por dia (BID) durante trinta dias, prednisolona 1mg/kg uma vez por dia (SID) durante sete dias, suplemento vitamínico mineral (Eritrós Tabs®) um comprimido por dia, durante trinta dias, omeprazol (Gaviz V®) 2,5 mg SID durante trinta dias.

O paciente retornou dia 05/01/2023 sem apresentar um quadro de melhora por isso foi feito novo hemograma, teste de autoaglutinação e PCR. O hemograma apresentou anemia macrocítica e normocrômica, anisocitose, leucocitose por neutrofilia e contagem normal de plaquetas. O teste de aglutinação resultou negativo, entretanto a suspeita de anemia imunomediada foi mantida. O exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) para pesquisa de hematozoários foi negativo contra *Babesia sp.*, *Ehrlichia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Anaplasma sp.* sendo possível detectar anemia hemolítica secundária à babesiose. A partir desse novo diagnóstico iniciou-se um novo protocolo medicamentoso com o uso de prednisolona 2mg/kg, BID, durante trinta dias, micofenolato de mofetila 10mg/kg, que foi obtido através de manipulação em farmácia especializada, durante 60 dias.

No retorno do paciente, após treze dias, ele apresentou significativa melhora clínica. Foi realizado novo hemograma completo (Tabela 1) no qual foi percebido que havia ainda anemia leve, com nível normal de plaquetas e parâmetros leucocitários dentro dos limites de referência.

**Tabela 1.** Comparativo parcial do hemograma no decorrer do tratamento.

<b>Variáveis</b>	<b>Valor observado 28/11/22</b>	<b>Valor observado 05/01/23</b>	<b>Valor observado 18/01/23</b>	<b>Valor de referência*</b>
<b>Hemácias</b>	1,9	4,4	4,9	5,5 – 8,5 x10 <sup>6</sup> /μL
<b>Hematócrito (%)</b>	18	35	35	37 – 55%
<b>VCM (fl)</b>	80	79,54	71,42	60 – 77 fl

<b>HCM (pg)</b>	20	29,09	22,85	12.0 - 18.0
<b>CHCM (g/dL)</b>	30	36,57	32	32 – 36 %
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	4	12,8	11,2	12 – 18 g/dl
<b>Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b>	144.000	488.000	450.000	200.000 – 500.000 /mm <sup>3</sup>
<b>Leucócitos</b>	16.800	35.200	15.100	6.000 – 17.000 / $\mu$ L
<b>Metamielócitos</b>	0	0	0	0
<b>Bastonetes</b>	0	352	151	0 – 540 / $\mu$ L
<b>Segmentados</b>	10.080	28.864	9.513	3.000 – 11.500 / $\mu$ L
<b>Linfócitos (%)</b>	5.544	4.928	3.926	1.000 – 4.800
<b>Monócitos</b>	504	704	604	150 – 1.350 / $\mu$ L
<b>Eosinófilos</b>	672	352	906	100 – 1.250 / $\mu$ L
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0 – 170
<b>Presença de hemoparasito</b>	<i>Babesia gibsoni</i>	Não visualizado	Não visualizado	-

Com a melhora do animal foi possível iniciar o processo de retirada gradual do imunossupressor prednisolona para que não causasse um efeito rebote, quando os sintomas da doença retornam de uma forma mais agressiva por conta da suspensão repentina da medicação. A cada trinta dias o paciente retornava e a dose foi sendo decrescida da seguinte forma: 1 mg/kg BID durante sete dias, 0,5mg/kg BID durante sete dias, 0,5 mg/kg SID durante sete dias e posteriormente foi suspensa a medicação. O animal apresentou uma boa resposta ao tratamento, assim no último retorno a medicação prednisolona foi suspensa.

Quanto ao micofelonato de mofetila, o tratamento iniciou-se com dose máxima de 49 mg, BID, VO durante 60 dias. Após isso o quadro clínico do animal apresentou melhora e o valor de hematócrito no hemograma apresentou-se acima de 30%, sendo indicado o protocolo de retirada gradual do medicamento, diminuindo em 20% a dose seguindo o mesmo critério

anterior. O paciente permanece fazendo o uso da dosagem de 39,2 mg, BID, VO durante 30 dias e aguarda o próximo retorno e até o momento está respondendo bem ao tratamento.

## **Discussão**

O caso relatado no presente trabalho de anemia hemolítica secundária à babesiose, apresentou uma melhora significativa nos âmbitos laboratoriais e clínicos após o diagnóstico e o tratamento ambulatorial, todavia esse tipo de enfermidade pode ser proveniente de várias outras etiologias devendo cada caso ser diagnosticado com as suas particularidades e feito o tratamento específico para tal.

De acordo com Radostits et al. (2008), a AHIM pode ser classificada como idiopática nos cães por não se ter uma causa predisponente determinada, por esse fato, a causa base deve ser rapidamente identificada para que o tratamento seja eficaz.

Dhaliwal et al (2007) sugerem que para o diagnóstico é importante o exame físico pois pode fornecer indícios importantes sobre a presença de hemólise e a sua causa base, porém se faz necessário exames laboratoriais. Duval e Giger (1996) relatam que não existe um sinal específico para anemia hemolítica, mas existem achados laboratoriais que podem direcionar ao diagnóstico, que são eles: anemia regenerativa, evidência de hemólise que se caracteriza por hemoglobinemia (presença de hemoglobina livre no plasma sanguíneo) ou hemoglobinúria (presença hemoglobina na urina), presença de anticorpos direcionados contra eritrócitos com autoaglutinação. No exame físico do paciente não houve sinais clínicos que indicassem anemia, como palidez de mucosas, entretanto o diagnóstico laboratorial corrobora os achados descritos por Duval e Giger (1996).

Rogers (2000) cita que para o diagnóstico de anemia que além dos dados de anamnese, exame clínico e exames laboratoriais, se faz necessário a descrição do ambiente no qual o animal está inserido, o calendário de vermifugação pois essa informação pode esclarecer a possível exposição a ectoparasitas e endoparasitas que podem causar hemorragias e doenças sistêmicas. O calendário de vacinação é de suma importância por trazer informações de exposição a doenças infecciosas, porém para um bom diagnóstico deve ser avaliado em conjunto o exame clínico detalhado e exames complementares como hemograma completo. Os resultados auxiliam na identificação da sua origem se primária ou secundária (REBAR E FELDMAN, 2003)

Grotto (2009) cita que, na investigação laboratorial o exame de maior importância é hemograma, e sempre que possível ele deve vir acompanhado da contagem de reticulócitos para a classificação da anemia e da gravidade da doença.

Rebar e Feldman (2003) concordam que o eritrograma tem como finalidade avaliar quantitativamente e qualitativamente os componentes celulares do sangue. Smith et al (1991) complementam que devem ser avaliados ainda o número de eritrócitos (He), hematócrito (Ht), taxa de hemoglobina (Hb) e os índices hematimétricos (VCM, CHCM), o leucograma e o esfregaço sanguíneo podem também serem feitos para auxiliar no diagnóstico da doença.

Os autores Garcia e Navarro(2009) sugerem três parâmetros principais para avaliar a anemia sendo eles o Ht que geralmente fica abaixo dos valores de referências, a taxa da hemoglobina que acompanha o Ht, permanecendo baixa, porém o He pode estar baixo ou não , porém no caso de anemias regenerativas ou aplásicas podem estar com valores baixos, que acontece devido à diminuição da produção de eritrócitos pela medula óssea, porém pode permanecer no limite normal inferior como no caso de anemias regenerativas, que ocorrem por perdas aumentadas de eritrócitos, mas com quantidade de Hb abaixo do normal.

Inicialmente, ao ser diagnosticada a babesiose canina, o tratamento incluiu a doxiciclina e prednisolona, entretanto o animal não apresentou melhora. O controle da babesia foi alcançado, visto que no segundo hemograma com pesquisa de hematozoários e exame de PCR não foi observado nenhum tipo de parasito. Entretanto, ao desencadear a anemia hemolítica, a dose inicial da prednisolona não foi suficiente para conter a produção de anticorpos.

O tratamento da anemia hemolítica descrito por Piek (2008) é basicamente no uso de imunossupressores, fluidoterapia, transfusão sanguínea devido ao baixo valor dos hematócritos e antibioticoterapia. Os imunossupressores utilizados são a prednisolona ou a prednisona, a Dexametasona, associada ou não a outros imunossupressores como a azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina (MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008; MURRAY; GASSER; HESS, 2009).

No caso relatado o micofenolato de mofetila foi associado à prednisolona pois, de acordo com Whelan et al (2009) o tratamento deve ser direcionado a imunossupressão sendo os glicocorticóides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetila e leflunomida os mais utilizados e com os melhores resultados. Balch e Mackin (2009), concordam que o tratamento associado com os glicocorticóides como a dexametasona e prednisona são os de eleição, porém

alguns pacientes podem ter uma boa resposta sem necessitar de associações dependendo do grau em que a doença se encontra. Os glicocorticóides mencionados atuam diminuindo a hemólise inibindo a fagocitose e a produção de imunoglobulinas, que são as principais características da doença.

De acordo com Brandão et al (2003), o tratamento para AHIM tem início como suporte, seguido pela terapia imunossupressora, que impede a destruição dos eritrócitos que vai impedir a progressão do quadro para um estado mais grave, porém se faz necessário a identificação e o tratamento da doença que está causando os distúrbios hemolíticos.

Miller (2000) preconiza como uma das primeiras opções no tratamento o uso de glicocorticosteroides utilizados como agente imunossupressores, tendo como opções de administração sozinhos ou associados a outros medicamentos com a mesma finalidade. Ruiz et al (1991) mostram que o efeito principal do glicocorticóide para o tratamento da anemia hemolítica é suprimir o sistema complemento e a fagocitose de hemácias.

O prognóstico inicial do paciente era reservado, entretanto o tratamento surtiu efeitos após algumas semanas, tendo sinais clínicos de melhora progressivos. As taxas de mortalidade de AHIM variam de 25% a 50% (THRALL,2007). Carr et al (2002) dialoga que a taxa de mortalidade pode ser acima de 70% em casos associados a tromboembolismo, como anemia intensa, ausência de regeneração, autoaglutinação, trombocitopenia intensa, icterícia, hiperbilirrubinemia, hipoalbumemia, leucocitose intensa, alterações hemostáticas e hemólise intravascular tendo na maioria das vezes um prognóstico reservado.

Leite (2011) diz que a resposta satisfatória ao tratamento pode levar algumas semanas ou meses, e em casos mais graves o paciente pode necessitar de tratamento pelo resto da vida. Entretanto Nelson e Couto (2010) dialogam que os animais que respondem rapidamente ao tratamento com glicocorticóides, e apresentarem um hematócrito estável entre 20% e 30% , podem ter um prognóstico favorável, afinal o prognóstico vai depender da gravidade em que a anemia se encontra, da causa base e de como procedeu desde o momento do diagnóstico.

Após 30 dias de tratamento o resultado do hemograma voltou aos parâmetros de normalidade e o animal não mais apresentava sinais clínicos da doença, concluindo que o diagnóstico assertivo e o tratamento empregado foram eficazes no controle da doença. Atualmente o paciente tem uma vida relativamente normal e faz acompanhamento com veterinária.



## Conclusão

A anemia hemolítica é uma doença de difícil diagnóstico por não ter uma etiologia única, inicialmente seus sintomas podem ser mascarados e pode ser secundária a várias outras doenças, porém se diagnosticada rápida e corretamente o tratamento ambulatorial tem grandes chances de sucesso. Quando precocemente iniciada a terapêutica, possibilita ao paciente a cura ou em casos mais graves o animal pode fazer o uso de imunossuppressores por tempo indeterminado.

No presente caso o paciente obteve melhora ao se fazer o controle da babesiose com doxiciclina e o controle da anemia hemolítica com os imunossuppressores prednisolona e micofenolato de mofetila, utilizados em conjunto para aumentar a inibição de linfócitos e segue sendo monitorado, apresentando melhora progressiva.

## Referências

- BALCH, A.; MACKIN, A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 29, n. 4, p. 217-225, 2007. PMID: 17726851.
- 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.
- 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 5, p. 504-509, 2002.
- 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.
- GROTTO, H. Z. W. **Interpretação clínica do hemograma**. São Paulo: Atheneu, 2009.
- LEITE, J. H. A. C.; CARVALHO, L. C. N.; PEREIRA, P. M. Anemia hemolítica imunomediada em cães - relato de três casos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, p. 319-326, 2011.
- 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 2, p. 206-212, 2003.

- MURRAY, S. C.; GASSER, A.; HESS, R. S. Transient hyperglycaemia in a prediabetic dog treated with prednisone and cyclosporin a. **Australian Veterinary Journal**, v. 87, n. 9, p. 352-355, 2009.
- MILLER, E. **Cvt Update: diagnosis and treatment of immune-mediated hemolytic anemia.** In: BONAGURA, J. D. Kirk's Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice. Saunders, 2000. p. 427-434.
- NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1470.
- PIEK, C. J.; JUNIUS, G.; DEKKER, A.; SCHRAUWEN, E.; SLAPPENDEL, R. J.; TESKE, E. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. **Journal of Veterinary of Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 366-373, 2008.
- RADOSTITS, O. M.; TYLER, J. W.; MAYTEW, I. G. Elaboração de um diagnóstico. In: RADOSTITS, O. M.; MAYHEW, I. G. J.; HOUSTON D. M. **Journal of Veterinary of Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 366-373, 2008.
- RUIZ, P.; GOMEZ, F.; KING, M.; LOPEZ, R.; DARBY, C.; SCHREIBER, A. D. *In Vivo* glucocorticoid modulation of guinea-pig splenic macrophage Fc-receptors. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, p. 149-157, 1991.
- ROGERS, K. S. ANEMIA. IN: ETTINGER, S. J.; FELDMAN. E. C. **Textbook Of Veterinary Internal Medicine.** 5<sup>a</sup> Ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p 198-203.
- REBAR, A. H.; FELDMAN, B. F. **Guia de hematologia para cães e gatos.** São Paulo: ROCA, 2003. 291p.
- THRALL, MARY ANNA. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária.** São Paulo: Roca, 2007. 582.
- WHELAN, M. F.; O'TOOLE, T. E.; CHAN, D. L.; ROZANSKI, E. A.; DELAFORCADE, A. M.; CRAWFORD, S. L.; COTTER, S. M. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 2, p. 158-164, 2009.