UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL EM SAÚDE ANIMAL E COLETIVA
PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA

CAROLINE FUSSIEGER

USO DE ELTROMBOPAG NA PANCITOPENIA APLÁSICA: RELATO DE CASO

PORTO ALEGRE
2025

CAROLINE FUSSIEGER

USO DE ELTROMBOPAG NA PANCITOPENIA APLÁSICA: RELATO DE CASO

Trabalho apresentado como requisito parcial para conclusão de Residência em Área Profissional de Saúde Animal e Coletiva, subárea Patologia Clínica Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Su**l**

Orientador: Stella de Faria Valle
Co-orientador: Nicole Hlavac

PORTO ALEGRE
2025

CAROLINE FUSSIEGER

USO DE ELTROMBOPAG EM PANCITOPENIA APLÁSICA: RELATO DE CASO

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Stella de Faria Valle, Msc, Drª

Prof. Nicole Regina Capacchi Hlavac Vicenzi, Msc, Drª

Laura Victória Quishpe Contreras, Msc, Drª

Magnus Larruscaim Dalmolin, Msc

RESUMO

A pancitopenia aplásica é um distúrbio caracterizado pela diminuição de precursores hematopoiéticos associada a hipoplasia da medula óssea. Caracteriza-se por anemia com ausência de reticulocitose, leucopenia acentuada por neutropenia e trombocitopenia marcante. Sua etiologia é multifatorial, sendo os principais diagnósticos diferenciais doenças infecciosas, induzido por medicações, toxinas ou idiopático. A abordagem terapêutica da pancitopenia aplásica no contexto da medicina veterinária baseia-se no uso de medicações imunossupressoras em virtude do componente imunomediado envolvido, além de tratamento de causa de base e instituição da terapia de suporte. Entre as novas abordagens terapêuticas, o eltrombopag, agonista do receptor de trombopoietina que se liga de forma não competitiva ao receptor, induzindo proliferação e diferenciação de precursores hematopoiéticos, vem sendo utilizado concomitantemente no tratamento da pancitopenia aplásica para obtenção de respostas precoces e redução da refratariedade. Há escassos relatos de seu uso na medicina veterinária, sendo eficaz em relatos de caso de pancitopenia associativa ou não. O objetivo do presente trabalho foi relatar o caso de um canino com diagnóstico de pancitopenia aplásica, para o qual foi instituída uma terapia multimodal associada ao uso do eltrombopag, obtendo resultado positivo com resolução completa do quadro clínico e ausência de recidivas.

ABSTRACT

Aplastic pancytopenia is a disorder characterized by the decrease in hematopoietic stem cells associated with a hypocellular bone marrow. It is characterized by a non regenerative anemia, accentuated leucopenia, neutropenia and marked thrombocytopenia. There is an extensive variety of ethiologies, including infectious diseases, drug-induced, toxins or idiopathic as differential diagnosis The therapeutic approach in veterinary medicine is based on the administration of immune suppressors due to the immunemediated component of the disease, besides treatment of the underlying illness and support therapy. Novel therapies include eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist that binds, non competitively, to the thrombopoietin receptor, stimulating proliferation and differentiation of the hematopoietic precursors, that has been indicated in association with the immunosuppressive treatment of aplastic anemia in refractary cases or for an earlier response. There are few reports of its use in veterinary medicine, however, they exhibit a positive or neutral response. The objective of this paper is to report a canine diagnosed with aplastic pancytopenia which received a multimodal therapy associated with eltrombopag, with complete resolution of clinical signs and absence of relapse.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Evolução de parâmetros hematológicos do paciente canino, Yorkshire durante o tratamento da pancitopenia aplásica. 14
Tabela 2 — Evolução de doses e medicações durante o tratamento multimodal para a pancitopenia aplásica em um canino 15
Tabela 3 — Análise comparativa dos relatos de caso que abordam o uso de eltrombopag 19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 8
2. PANCITOPENIA APLÁSICA 9
2.1 CAUSAS DA PANCITOPENIA APLÁSICA 9
2.2 DIAGNÓSTICO DA PANCITOPENIA APLÁSICA 9
2.3 TRATAMENTO DA PANCITOPENIA APLÁSICA 10
3. ELTROMBOPAG 11
3.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO ELTROMBOPAG 11
4. USO DE ELTROMBOPAG EM PANCITOPENIA APLÁSICA: RELATO DE CASO 13
5. DISCUSSÃO 16
6. CONCLUSÃO 21
REFERÊNCIAS 22

1. INTRODUÇÃO

A pancitopenia aplásica é um distúrbio grave caracterizado pela diminuição de progenitores hematopoiéticos que culminam na redução da contagem periférica de múltiplas linhagens celulares, associada a hipoplasia da medula óssea. Caracteriza-se por anemia com não regenerativa, leucopenia acentuada por neutropenia e trombocitopenia grave (Yoshida *et al* 2024; Kelly; Juvet; Lamb, 2020).

A doença possui etiologia multifatorial, sendo que os principais diagnósticos diferenciais são as doenças infecciosas, hipoplasia induzida por medicações, toxinas ou idiopáticas. O prognóstico é reservado devido à dificuldade em estabelecer a causa primária da doença, além do baixo percentual de sucesso terapêutico a longo prazo (Brazzel; Weiss, 2006).

Em humanos com pancitopenia aplásica, a terapia é multimodal, sendo preconizado os transplantes de medula óssea e células hematopoiéticas e, na ausência da possibilidade de realizá-los, utilização de um ou múltiplos imunossupressores, além de associações recentes com agonistas de receptores de trombopoietina. Dentre os agonistas de receptores de trombopoietina, o eltrombopag é um medicamento inicialmente desenvolvido para o tratamento de trombocitopenias idiopáticas em humanos, mas atua também nas outras linhagens hematopoiéticas, sendo utilizado como parte do protocolo terapêutico nos casos de pancitopenia aplásica em humanos (Drexler; Passweg, 2021).

Na medicina veterinária, a terapêutica é limitada ao uso de imunossupressores, como os glicocorticoides, associados a ciclosporina ou micofenolato de mofetila, mesmo com os frequentes efeitos adversos. No entanto, estão descritos alguns casos de utilização de eltrombopag em cães com pancitopenia aplásica, associativa ou não, em que a resposta terapêutica tem se demonstrado adequada, com baixas taxas de recidivas e sem efeitos adversos (Kelly; Juvet; Lamb, 2020; Aspinall; Desmas; Bazzele, 2021).

2. PANCITOPENIA APLÁSICA

A pancitopenia aplásica, ou anemia aplásica, é caracterizada por uma redução em múltiplas linhagens sanguíneas, com pan ou bicitopenias e substituição do tecido hematopoiético funcional da medula óssea por tecido adiposo (Brazzel; Weiss, 2022). Ela pode se manifestar nas formas crônica ou aguda, e os principais mecanismos envolvidos são a destruição ou lesão das células progenitoras, alterações do microambiente medular, redução na capacidade proliferativa e interferência imunomediada nos mecanismos de replicação celular (Brazzel; Weiss, 2022).

2.1 CAUSAS DA PANCITOPENIA APLÁSICA

O evento causador inicial é, frequentemente, difícil de determinar, visto que a exposição pode ter ocorrido semanas ou meses antes do início dos sinais clínicos. Embora o gatilho para o desenvolvimento da doença possa ser difícil de identificar, o principal mecanismo apontado é a destruição imunomediada das células tronco hematopoiéticas (Young, 2019; Drexler; Passweg, 2021). As principais causas relatadas na medicina veterinária são: doenças infecciosas (erliquiose, parvovirose, leishmaniose), uso de medicações (quimioterápicos, estrogênio, albendazol, sulfas e cefalosporinas), toxinas (micotoxinas), radiação e, frequentemente, causas idiopáticas (Brazzel; Weiss, 2006).

2.2 DIAGNÓSTICO DA PANCITOPENIA APLÁSICA

Na medicina veterinária faltam critérios definidos para o diagnóstico da pancitopenia aplásica. De forma geral, inclui animais com pancitopenias ou bicitopenias e hipoplasia medular, com substituição do tecido hematopoiético por tecido adiposo, sendo indicado, para estabelecimento da doença e diagnósticos diferenciais, realizar hemograma com contagem de reticulócitos absolutos, mielograma e histopatologia de medula óssea, além de triagem sorológica e molecular para doenças infecciosas endêmicas, dosagem de vitamina B12 e avaliação da bioquímica sérica (Brazzel; Weiss, 2022).

Na análise da medula óssea, esta se encontra hipocelular, com presença de frequentes adipócitos entremeados, com células hematopoiéticas residuais em quantidades variáveis. Displasias na linhagem eritroide podem estar presentes e é comum aumento no número de linfócitos e plasmócitos. A histopatologia da medula é essencial para confirmação da hipoplasia, sendo as colorações de Reticulina e Tricômio de Masson indicadas para exclusão

de um processo de fibrose medular, e a coloração de Azul da Prússia para visualização de estoque de Ferro (Marsch *et al*, 2003)

Em humanos, inclui-se ainda, avaliações genéticas, análises cromossômicas, triagem viral, pesquisa de proteínas anti-DNA e diferenciação de outras síndromes mielodisplásicas (Kulasekararaj, *et al*, 2024) (Brazzel; Weiss, 2022).

2.3 TRATAMENTO DA PANCITOPENIA APLÁSICA

Em humanos o tratamento de primeira escolha envolve transplante de medula óssea ou de células tronco hematopoiéticas, porém, na impossibilidade de utilizá-los, indicam-se medicamentos imunossupressores como a ciclosporina e as globulinas anti-timócitos e, recentemente, associação de agonistas dos receptores de trombopoietina, como o eltrombopag (Georges; Doney; Storb, 2018).

A abordagem terapêutica da pancitopenia aplásica no contexto da medicina veterinária baseia-se no uso de medicações imunossupressoras em virtude do componente imunomediado envolvido, além de tratamento da causa e instituição da terapia de suporte. A imunossupressão geralmente envolve a administração de prednisona ou prednisolona associada a um segundo imunossupressor, sendo o mais frequente, a ciclosporina, no entanto, a resposta clínica frequentemente é insatisfatória, principalmente em casos crônicos, devido à demora em restabelecer os parâmetros hematológicos ou ocorrência de recidivas (Hohenhaus; Winzelberg, 2017).

A associação de imunossupressores é utilizada também no tratamento da anemia hemolítica imunomediada, sendo a prednisolona a primeira escolha de medicação, no entanto, quando há necessidade de associação pela refratariedade ao tratamento ou para redução de efeitos colaterais associados aos glicocorticoides, recomenda-se utilizar ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de motila (Swann et al, 2019).

O tratamento de suporte instituído se baseia na utilização de antimicrobianos de amplo espectro devido a intensa leucopenia, protetores de mucosa gastrointestinal para prevenção de sangramentos decorrentes da trombocitopenia, administração de hemocomponentes quando indicados e utilização de antioxidantes (Patel *et a*l, 2022).

3. ELTROMBOPAG

O eltrombopag é um medicamento agonista do receptor de trombopoietina desenvolvido com a intenção de ser utilizado no tratamento da trombocitopenia imunomediada. Ele se liga de forma não competitiva ao receptor da trombopoietina, favorecendo proliferação e diferenciação de precursores hematopoiéticos, sendo utilizado concomitantemente a outras drogas no tratamento da pancitopenia aplásica (Zhang *et al*, 2024).

A trombopoietina é uma glicoproteína sintetizada no fígado, rins e estroma medular, associada à estimulação dos megacariócitos e produção de plaquetas, agindo como coestimulador com a eritropoietina, estimulando proliferação de precursores eritroides (Brazzel; Weiss, 2022). Além da trombopoietina, estudos conduzidos por Drexler e Passweg (2021), sugerem que o eltrombopag pode atuar sobre todas as células precursoras hematopoiéticas devido à sua ação ser ligada ao receptor c-mpl (receptor da trombopoietina), presente em múltiplas linhagens hematopoiéticas.

Embora a literatura ainda seja escassa quanto aos efeitos a longo prazo da associação do eltrombopag no tratamento da pancitopenia aplásica, Patel *et al* (2022) e Latour *et al* (2022) citam a precocidade na resposta e a resolução completa dos quadros sem efeitos colaterais. O medicamento atua como uma perspectiva positiva, embora existam dados controversos no que tange à diminuição das taxas de recidivas.

Outras medicações que atuam nos receptores de trombopoietina, como o romiplostin, já possuem relatos de utilização na medicina veterinária, porém este é utilizado nos casos de trombocitopenias imunomediadas, devido às diferenças farmacocinéticas (Ryu et al, 2024).

Na medicina veterinária os relatos do uso do eltrombopag são escassos, devido ao alto custo, a falta de indicação na bula e a extrapolação de doses a partir da medicina pediátrica. Os poucos relatos existentes são apenas de cães e demonstram o uso no tratamento de pancitopenias como monoterapia ou associado a terapêutica imunossupressora, com respostas bem sucedidas, tanto no tempo de melhora clínica como na ausência ou ínfimas taxas de efeitos adversos (Kelly; Juvet; Lamb, 2020; Cobos; Atencia, 2023).

3.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO ELTROMBOPAG

Desenvolvido com intenção de ser utilizado no tratamento de trombocitopenia imunomediada, o eltrombopag é um agonista de trombopoietina de segunda geração, não

peptídeo mimético que, ao contrário dos agentes trombopoiéticos de primeira geração, não produz resposta imune e não induz a geração de autoanticorpos pela sua diferença molecular, agindo no receptor c-mpl em local diferente da trombopoietina, mesmo quando esta se apresenta em níveis plasmáticos elevados (Bussel *et al*, 2019).

O fármaco com meia-vida de 21 a 32h, se liga à albumina e é metabolizado através de clivagem, oxidação e conjugação, sendo sua forma de eliminação principal a via fecal (Gibiannki *et al*., 2013).

Devido aos processos de metabolização, o fígado é o principal órgão afetado pela administração do eltrombopag, sendo que a elevação discreta da atividade da alanina aminotransferase (ALT) e o aumento das bilirrubinas são os principais achados laboratoriais em pessoas tratadas observados. Ajuste nas doses administradas, além da utilização de medicações hepatoprotetoras são formas de minimizar o dano hepatocelular em pacientes predispostos (Zhang; Miao, 2021).

Além disso, o eltrombopag também faz imunomodulação, aumentando a quantidade de linfócitos T CD4+ e promovendo quelação do ferro (Lozano *et al*, 2021). Na medicina veterinária, a farmacocinética do eltrombopag não é conhecida e, embora os efeitos da sua utilização sejam semelhantes aos observados em humanos, não é possível descartar diferentes mecanismos de ação.

4. USO DE ELTROMBOPAG EM PANCITOPENIA APLÁSICA: RELATO DE CASO

Um canino, Yorkshire Terrier, macho, castrado, com 2 anos de idade foi atendido com queixa de prostração, náusea e hiporexia, associado a ventroflexão da cabeça com histórico de frequentes lesões dermatológicas. No exame físico, foi constatado algia na região de coluna cervical, sem outras alterações. No hemograma, verificou-se acentuada leucopenia (580 IR [intervalo de referência] 3.000 - 17.000/μL) e trombocitopenia (68.000 IR 200.000 - 500.000 /μL), sem alterações na bioquímica sérica (Tabela 1, dia 1)

Após os resultados dos exames, inciou-se o protocolo terapêutico com antibioticoterapia e uma dose de dexametasona, sendo esta última substituída por prednisolona e o animal permaneceu em internamento onde apresentou picos febris. Na ultrassonografia abdominal, observou-se hepatopatia, pancreatopatia, esplenomegalia e sinais de gastroenterite. Realizou-se triagem infecciosa com reação de cadeia da polimerase (PCR) do sangue para *Ehrlichia* spp., *Babesia* spp., *Rangelia* spp., *Anaplasma* spp., e *Hepatozoon* spp., e sorologia para *Ehrlichia* spp. e *Leishmania* spp. O exame de PCR não detectou nenhum dos agentes pesquisados, enquanto a sorologia (IgG) para *Ehrlichia* spp. foi reagente na titulação de 1:80 a 1:160. Na anamnese retrospectiva não foram identificados fatores relevantes que pudessem estar associados com o início do quadro.

Apesar do tratamento imunossupressor com prednisolona (2 mg/kg), no sétimo dia houve persistência da neutropenia (690 IR 3.000 - 11.500 /uL) e da trombocitopenia (38.000 IR 200.000 - 500.000 /uL), assim como redução dos valores de eritrócitos (4,94 IR 5,5 a 8,5 10^6/uL), ausência de reticulocitose (16.500; IR 10.000 - 95.000 /uL) e metarrubricitose inapropriada (13 metarrubrícitos em 100 leucócitos) sendo realizado o mielograma (tabela 1).

O paciente foi submetido ao aspirado da medula óssea. Na citologia da medula óssea, observou-se aumento da celularidade relativa (85% de células e 15% de adipócitos), mas hipoplasia da linhagem megacariocítica (2-4 megacariócitos por espícula, ocasionalmente com hipolobulação do citoplasma e megacariócitos anões) e discreta hipoplasia relativa da linhagem eritroide (68,4% IR 70-80%) apresentando alterações displásicas (ocasional binucleação e assincronia de maturação), além de fagocitose de precursores (no estágio de metarrubrícitos) e estoques de ferro discretamente aumentados.

Também se constatou hiperplasia linfocítica (22.2% IR 1,7- 4,9%) e plasmocítica (6,4% IR 0,6- 2,4%). A relação mieloide:eritroide ficou em 1,46 (referência para cães 0,90 - 1,76). A linhagem mieloide apresentou discreta hipoplasia relativa, com o compartimento de maturação em 75,9% (IR 80-90%), além de discreto grau de toxicidade, com maturação completa e

ordenada. Realizou-se também, o PCR para *Ehrlichia* spp. e *Leishmania* spp., que não foram detectadas.

Iniciou-se, após avaliação da medula óssea, tratamento com prednisolona 2 mg/kg/SID, ciclosporina 5 mg/kg/BID e eltrombopag (Revolade, Novartis/Suiça) 1,25 a 2,0 mg/kg/SID, além de omeprazol, vitamina E, N-acetil-cisteína, doxiciclina (5 mg/kg/BID) e enrofloxacina (5 mg/kg/BID).

No 13º dia, 5 dias após o início da terapia com eltrombopag, já foi observado apresentou aumento nos valores de eritrócitos e leucócitos totais, estando dentro do IR, persistindo trombocitopenia (Tabela 1), sem alterações clínicas.

Tabela 1: Evolução de parâmetros hematológicos do paciente canino, Yorkshire durante o tratamento da pancitopenia aplásica.

	Dia 1	**Dia 2**	**Dia 7**	**Dia 13**	**Dia 34**	**Dia 63**	**Dia 154**	**Dia 218**	**Intervalo de referência**
Eritrócitos	5,73	5,55	4,84	5,33	5,95	6,4	6,78	7,5	5,5 - 8,5 x 10^6/uL
Hemoglobina	13,9	13,5	11,6	13,2	15,2	16,5	16,8	18,1	12 - 18 g/dL
Leucócitos totais	580	300	3000	10.300	12.100	12.500	10.900	9.600	6 – 17 x10^3 /uL
Neutrófilos	-	-	690	5.047	9.196	8.750	7.303	6.720	3 – 11,5 x10^3 /uL
Plaquetas	68.000	60.000	38.000	86.000	411.000	452.000	360.000	402.000	200 - 500 x10^3 /uL
Reticulócitos absolutos	-	-	17.000	49.600	36.890	-	-	-	10 - 95 x10^3 /uL

Com a estabilidade dos parâmetros e sem alterações clínicas, após um mês de tratamento iniciou-se a redução gradual das doses prescritas das medicações (Tabela 2), começando pela prednisolona, seguida pelo eltrombopag e ciclosporina, respectivamente, sendo a ciclosporina descontinuada 7 meses após o início do caso.

Durante o período de tratamento, o paciente apresentou alguns quadros de distúrbios gastrointestinais, com êmese e diarreia, mas estes foram associados a ingestão de alimentos inapropriados. Na bioquímica sérica, foi observada dislipidemia, com valores de triglicerídeos acentuadamente elevados (1050 IR 32 - 138 mg/dL), além de discreto aumento da atividade da ALT (156 IR 0 - 102 U/L) e demais parâmetros avaliados dentro do IR.

Tabela 2: Evolução de doses e medicações durante o tratamento multimodal para a pancitopenia aplásica em um canino

	Dia 2	**Dia 8**	**Dia 14**	**Dia 37**	**Dia 69**	**Dia 104**	**Dia 161**
Prednisolona (mg/kg/SID)	2	2	2	1,5	0,5	0,25[1]	-
Ciclosporina (mg/kg/BID)	-	5	5	5	5	5	5[1]
Eltrombopag (mg/kg/SID)	-	2	2	1,5	1,5[1]	1,5[1]	-
Enrofloxacina (mg/kg/BID)	5	5	5	-	-	-	-
Doxiciclina (mg/kg/BID)	5	5	5	-	-	-	-

Medicações associadas com vitamina E, omeprazol, Ômega EPA e bezafibrato.
[1]prescrito em dias alternados durante o desmame.

A última avaliação clínica ocorreu aproximadamente 1 mês após o término das medicações, seguindo somente com o uso de Ômega EPA, Vitamina E e bezafibrato, onde foi observada a completa remissão das alterações clínicas, indicando-se novo acompanhamento no período de 6 meses.

5. DISCUSSÃO

A pancitopenia aplásica, caracterizada pela citopenia de múltiplas linhagens celulares, é um distúrbio raro em animais domésticos. Em um estudo retrospectivo do hospital veterinário da Universidade do Minnesota, foi observado de 574 análises de medula óssea, apenas 1,85% correspondiam a casos de pancitopenia aplásica (Brazzel; Weiss, 2006), dos quais apenas 2 casos (0,34%) tiveram suas causas elucidadas (atribuídos a infecção de *Ehrlichia canis*). No Brasil, um estudo encontrou uma ocorrência de 5,4% de animais pancitopênicos, dos quais 72,5% apresentaram alterações medulares, sendo a maioria dos casos associada a presença de agentes infecciosos como a *Ehrlichia canis, Leishmania chagasi* ou *Babesia* spp (Girardi *et al,* 2017).

O número reduzido de casos relatados, assim como a dificuldade em estabelecer o evento causativo, limita a possibilidade de conduzir estudos acerca de tratamentos e respostas em cães. Pelo mesmo motivo, há limitações para estabelecer definitivamente índices de morbidade e mortalidade, embora seja provável que estejam elevados, visto que o número reduzido de casos relatados pode ser devido à evolução a óbito do paciente antes do diagnóstico definitivo. No presente relato, a condução do paciente para atendimento especializado, mesmo com sinais clínicos pouco específicos, assim como a realização de exames hematológicos de forma precoce possibilitou uma avaliação rápida do quadro, assim como sua resolução.

No caso apresentado, o exame sorológico IgG positivo para *Ehrlichia* spp., associado aos sinais laboratoriais, indicam se tratar de um caso de erliquiose crônica, uma vez que já está em curso de pancitopenia aplásica, embora o exame de PCR tenha sido negativo, tanto do sangue periférico quanto da medula. Esse resultado pode ser um falso negativo devido ao tratamento com doxiciclina já estar em curso, assim como pela doença não estar em sua fase aguda. A erliquiose é uma doença causada pela infecção de bactérias gram negativas do gênero *Ehrlichia* spp., sendo a *Ehrlichia canis* a espécie associada com o desenvolvimento de erliquiose monocítica canina (Mylonakis; Harrus; Breitschwerdt, 2019). O curso da doença é dividido nas formas aguda, subclínica e crônica, sendo essa última responsável pelos sinais clínicos de pancitopenia, trombocitopenia isolada e hiperglobulinemia (Mylonakis *et al,* 2004).

O tratamento para erliquiose se baseia na utilização de tetraciclinas (doxiciclina) por 3 a 4 semanas, frequentemente resultando na resolução de sinais clínicos, mas não proporcionando a cura parasitológica. Além disso, quando há associação de pancitopenia, outros tratamentos de suporte são necessários, como administração de hemocomponentes, antibioticoterapia profilática e utilização de imunossupressores devido ao componente imunomediado da infecção (Mylonakis; Harrus; Breitschwerdt, 2019). No caso relatado, devido

a suspeita inicial de um componente infeccioso envolvido, pela sorologia reagente e presença de sinais clínicos e alterações laboratoriais compatíveis, o tratamento instituído baseou-se em antibioticoterapia com doxiciclina e enrofloxacina, associados com uso de prednisolona, não sendo necessário fazer uso de hemocomponentes.

A associação com erliquiose não parece definitiva neste caso, já que a titulação foi baixa. Outros fatores como vacina recente, uso de medicações, exposição a toxinas foram descartados (Garden et al, 2019).

No mielograma, as hipoplasias das linhagens megacariocítica e eritroide são sugestivamente associadas ao componente de ação imunomediado, principalmente quando associados a fagocitose de precursores e as hiperplasias plamocítica e linfocítica presentes (Mylonakis *et al* 2004). As hiperplasias linfocítica e plasmocítica observadas no presente caso são condizentes com o processo imunomediado desencadeado, assim como a ocasional fagocitose de células eritroides.

As alterações visualizadas nas linhagens estão relacionadas ao tratamento com prednisolona, indicando uma resposta inicial com redução da destruição dessas células na medula, refletindo na normalização dos parâmetros. A análise de medula nos casos de pancitopenia aplásica associativa ou não frequentemente demonstram alterações compatíveis com hipoplasia de linhagens, hiperplasia linfocítica e plasmocítica, como no presente caso, além de redução no estoque de ferro, possivelmente relacionada a perda de sangue crônica, diferente do que foi observado no relato descrito, em que o aumento pode ser atribuído a doença crônica, mas ainda com anemia em estágio inicial. Essas alterações, no entanto, não têm ligação com fibrose medular, sendo associadas aos estímulos imunogênicos crônicos (Mylonakis *et al*, 2010).

O tratamento da pancitopenia aplásica é desafiador. Na medicina veterinária, na ausência de um diagnóstico definitivo, a imunossupressão é a forma recomendada devido ao componente imunomediado frequentemente observado na doença. A utilização de glicocorticoides é frequente, no entanto, a alta ocorrência de efeitos adversos podem comprometer a adesão ao tratamento (Elkholly *et al*, 2020). A associação de imunossupressores, como a ciclosporina, é uma opção nos casos em que os glicocorticoides não têm resolução completa, ou na tentativa de reduzir a dose, evitando efeitos adversos. Existe, ainda, um relato de utilização de micofenolato de motila, com resultados positivos. (Yuki *et al*, 2007).

No presente caso, o tratamento inicialmente instituído se baseou na utilização de antimicrobianos e prednisolona em dose imunossupressora, mas a resposta lenta ao tratamento,

assim como a queda nos valores de eritrócitos e plaquetas indicou a necessidade de outras alternativas. Nesse sentido optou-se por associar a ciclosporina e o eltrombopag que vem sendo utilizado na medicina humana, como um meio para uma resposta mais rápida e com menor refratariedade, mesmo após descontinuação do tratamento (Townsley *et al*, 2017).

Em humanos, um estudo que comparou pacientes tratados somente com imunossupressão e associados ao uso do eltrombopag evidenciou que o tempo de resposta foi semelhante e não houveram diferenças estatísticas na progressão para neoplasia mieloide ou nas taxas de recidiva (Patel *et al,* 2022). Em outro estudo, a associação de eltrombopag por períodos longos foi associada a melhoras nas respostas hematológicas quando comparada a pacientes com tempo de exposição menor, com efeitos adversos discretos (Townsley *et al,* 2017). Na medicina veterinária os relatos são escassos devido à falta de doses e mecanismo de ação estabelecidos, em conjunto com o diagnóstico desafiador da doença, além do alto custo da medicação tornam sua utilização pouco frequente na rotina clínica.

O eltrombopag foi utilizado em um cão após um quadro de intoxicação por lomustina, que associado a um estimulante de colônia granulocítica, demonstrou resultados positivos, embora, devido ao curto período de resolução do caso e posterior recidiva sem necessidade de tratamento, esses possam não ser atribuídos diretamente ao uso da medicação (Aspinall, Desmas e Bazzele, 2021). Em um estudo, foi avaliada a ação do eltrombopag em animais com diagnósticos de trombocitopenia imunomediada, dentro de um tratamento multimodal, porém não foram estabelecidas diferenças estatísticas entre o grupo controle e o grupo que recebeu o eltrombopag, sendo o tratamento com romiplostim preferível nesses quadros por ter efeito apenas na linhagem megacariocítica (Lee *et al,* 2025).

Relata-se, também, o uso do eltrombopag como monoterapía em um caso de pancitopenia de um cão que estava em tratamento prévio para enterite linfoplasmocítica, sem evidência de outras etiologias que justificassem a ocorrência da pancitopenia. O canino recebeu inicialmente uma dose alta de eltrombopag por 7 dias (1,25 mg/kg/BID) e, subsequentemente a melhora nos parâmetros celulares, iniciou-se o desmame por 14 dias, com estabilidade do quadro (Cobos; Atencia, 2023).

As limitações deste relato de caso levam em consideração um tratamento já estabelecido anteriormente ao uso de eltrombopag. Embora a melhora clínica, que não foi inicialmente observada, tenha acontecido de forma acentuada após o início da terapia multimodal, não é possível excluir que ela poderia ter ocorrido somente com o tratamento convencional. Um caso de pancitopenia aplásica idiopática (Kelly, Juvet e Lamb 2020), utilizou eltrombopag em um

Tabela 3: Análise comparativa dos relatos de caso que abordam o uso de eltrombopag

Artigo	Animal	Sinais clínicos/etiologia	Alterações laboratoriais	Mielograma	Tratamento	Agente infeccioso	Resultado
Presente relato	Yorkshire Terrier, macho, castrado, 2 anos.	Apatia, hiporexia, algia em coluna	Leucócitos totais 580 /uL; plaquetas 68 x10³ /uL. Evoluiu para pancitopenia.	Hipoplasia de linhagens com aumento de celularidade relativa. Hiperplasia linfocítica e plasmocítica.	Enrofloxacina, doxiciclina, prednisolona, ciclosporina, eltrombopag	Ehrlichia IgG positivo (1:80 - 1:160).	Melhora dos parâmetros após 5 dias de eltrombopag e 13 do tratamento inicial.
Kelly *et al*. (2020)	Border Collie, macho, castrado 1 ano.	Letargia, anorexia	Eritrócitos 3,38 10^6/uL; neutrófilos 80/uL; plaquetas 2 x10³ /uL.;	Hipocelular, discreta fibrose, ocasionais linfócitos e plasmócitos.	Amoxicilina + clavulanato de potássio, dexametasona e ciclosporina. No 10º dia, iniciou eltrombopag.	Não identificado.	Melhora inicial em 19 dias de tratamento do eltrombopag, com resolução em 33 dias, (42 dias do tratamento inicial).
Cobos *et al*. (2023)	Beagle, fêmea, castrada, 2 anos	Enterite, abscesso subcutâneo;	Eritrócitos 1,22 10^6/uL; neutrófilos 3810 /uL; plaquetas 39 x10³ /uL. Presença de reticulocitose.	Hipocelular, predomínio de linhagem eritroide madura. Ausência de megacariócitos. Hiperplasia linfocítica e plasmocítica. Fibrose leve a moderada.	Eltrombopag, omeprazol e sucralfato.	Não identificado.	Após 7 dias, melhora de parâmetros e início de desmame por mais 14 dias
Aspinal *et al*. (2021)	Golden Retriever, macho, castrado, 8 anos	Linfoma de células T, apresentou reação a quimioterapia com lomustina.	Neutrófilos 400 /uL; plaquetas 144 x10³ /uL. Evoluiu para pancitopenia.	Não realizado	Amoxicilina + clavulanato de potássio, metronidazol, maropitant, GM-CSF, eltrombopag.	Não realizado.	Melhora em 11 dias com recidiva na sessão seguinte de quimioterapia, sem repetição do tratamento.

animal pouco responsivo ao tratamento com corticosteroides e ciclosporina, demonstrando um resultado positivo 19 dias após o início do tratamento, com resolução completa em 33 dias de uso do eltrombopag.

Ressalta-se então a rápida resposta à terapia instituída, sem necessidade de adição de outras drogas, sem efeitos adversos. Usualmente ao usar somente imunossupressores os tratamentos perduram por 6 meses a um ano, com períodos prolongados sem a possibilidade de redução da dose imunossupressora de prednisolona. Os efeitos sistêmicos do glicocorticoide, apesar de desejáveis nestes casos, podem resultar na necessidade de acompanhamento endocrinológico de longo prazo. Neste caso, observou-se dislipidemia, que foi tratada.

Até então, 80 dias após desmame completo do eltrombopag o paciente apresenta-se sem sinais clínicos e estável. Este relato demonstrou que a medicação pode ser bem tolerada por cães em doses extrapoladas da medicina humana (1,25 a 2,0 mg/Kg/SID por 60 dias e desmame com dias alternados) e por longos períodos, sendo uma alternativa em casos refratários à medicina convencional ou uma forma de reduzir o tempo de resposta terapêutica.

6. CONCLUSÃO

O presente relato descreve um caso de pancitopenia aplásica em um cão jovem, possivelmente associada à erliquiose crônica, no qual a resposta ao tratamento inicial foi limitada. A associação de ciclosporina e eltrombopag resultou em recuperação progressiva das linhagens hematopoiéticas, com melhora clínica rápida e manutenção dos parâmetros hematológicos dentro dos intervalos de referência após a descontinuação das medicações. Embora não seja possível estabelecer uma relação direta entre o uso do eltrombopag e a resposta clínica observada, especialmente devido ao caráter multimodal da terapia instituída, a melhora acentuada após sua introdução sugere um potencial benefício como terapia adjuvante em casos de pancitopenia aplásica. Além disso, os efeitos adversos observados foram discretos, indicando boa tolerabilidade da medicação em cães, mesmo com doses extrapoladas da medicina humana. O eltrombopag surge como uma alternativa promissora na medicina veterinária, seja para acelerar a resposta hematológica, ou como opção terapêutica em casos refratários. Contudo, a escassez de estudos controlados reforça a necessidade de novas pesquisas para elucidar sua segurança, eficácia e indicações, bem como para a padronização de protocolos terapêuticos mais consistentes.

REFERÊNCIAS

ASPINALL, Sophie; DESMAS, Isabelle; BAZELLE, Julien. Use of eltrombopag and granulocyte colony-stimulating factor in treatment of lomustine overdose in a dog. **Veterinary Record Case Reports**, v. 9, n. 4, p. e174, ago. 2021.

BRAZZEL, Jennifer L.; WEISS, Douglas J. Aplastic anemia. *In:* BROOKS, Marjory B. *et al***. Schalm's Veterinary Hematology,** Hoboken: Wiley-Blackwell, 2022, p.318-322.

BRAZZELL, Jennifer. L.; WEISS, D. J. A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996–2003). **Veterinary Clinical Pathology**, v.35, n.4, p.413–417, 2006.

BUSSEL, James *et al.* Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists. **Seminars in Hematology**, v.56, n.4, p.262–278, 2019.

COBOS, Alfredo R.; ATENCIA Sabela. Aplastic anaemia treated using eltrombopag in a dog. **Veterinary Record Case Reports,** v.11, n. 4, e. 675, jul. 2023.

DREXLER, Beatrice; PASSWEG, Jakob. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. **Therapeutic Advances in Hematology**, v.12, p. 1-10, mar. 2021.

ELKHOLLY, Doaa A., *et al.* Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK. **Frontiers in Veterinary Science,** v. 7, n. 515, ago. 2020.

GARDEN, Oliver A., *et al.* ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats**. Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 313-334, fev. 2019

GEORGES, George E.; DONEY, Kris; STORB, Rainer. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. ***Blood Advances,*** v.2, n.15, p.2020-2028, ago. 2018.

GIBIANSKY, Ekaterina *et al.* Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, n.6, p.842–856, 2011.

GIRARDI, A. F. *et al.* Quantitative analysis of bone marrow in pancytopenic dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.38, n.6, p.3639-3646, nov./dez. 2017.

HOHENHAUS, Ann E., Winzelberg, Sarah E. Nonregenerativve anemia. In: ETTINGER, Stephen J., FELDMAN, Edward C., CÔTÉ, Etienne. **Textbook of Veterinary Internal Medicine,** St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017 p.2100-2112.

KELLY, Darren; LAMB, Valerie; JUVET, Florence. Eltrombopag treatment of a dog with idiopathic aplastic pancytopenia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.34, n.2, p.890-892, 2020.

KULASEKARARAJ, Austin. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology guideline. **British Journal of Haematology**, v. 204, n.3, p.784–804, 2024.

LEE, Jeongmin *et al.* Eltrombopag is well tolerated but provides no additional benefit in the treatment of canine primary immune-mediated thrombocytopenia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], p.1-7, 29 out. 2025.

LOZANO, M. L. *et al.* Elucidating the mechanism of action of the attributed immunomodulatory role of eltrombopag in primary immune thrombocytopenia: an in silico approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6907, 2021

MARSCH, Judith C.W. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. **British Journal of Haematology,** v.123, n.5, p. 782-801, nov. 2003.

MYLONAKIS, Mathios. *et a*l. Absence of myelofibrosis in dogs with myelosuppression induced by Ehrlichia canis infection. **Journal of Comparative Pathology**, v.142, n.4, p.328–331, mai.2010.

MYLONAKIS, Mathios.; HARRUS, Shimon.; BREITSCHWERDT, Edward.. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis)*. **The Veterinary Journal**, v.246, p.45–53, 2019.

PATEL, Bhavisha A. *et al*. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. **Blood**, v.139, n.1, p.34–43, jan. 2022.

PEFFAULT DE LATOUR, Régis et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. **The New England Journal of Medicine,** v. 386, n. 1, p.11-23, jan. 2022

RODRIGUEZ-COBOS, Alfredo; ATENCIA, Sabela Fernandez. Aplastic anaemia treated using eltrombopag in a dog. **Veterinary Record Case Reports**, v. 11, n. 4, p. e675, 2023.

SWANN, James W., *et al.* ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 33, n.3, p. 1141-1172, mar. 2019

TOWNSLEY, Danielle M. et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. **New England Journal of Medicine**, v.376, n.16, p.1540–1550, abr. 2017.

YOSHIDA, Nao. Recent advances in the diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia. **International Journal of Hematology**, Londres, v. 119, p.240–247, mar. 2023.

YOUNG, Neal S. Aplastic anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n.17, p.1643-1656, out. 2018.

YUKI, Masashi *et al*. Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. **Australian Veterinary Journal**, v. 85, n. 12, p. 495-497, 2007.

ZHANG, Ping; MIAO, Wenjuan. Eltrombopag-induced liver dysfunction during the treatment of immune thrombocytopenia and its risk factors. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 6, p. 6419-6424, 2021.

ZHANG, Yan *et al*. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy combined with eltrombopag for severe aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews,** v. 13, n.101, abr. 2024.