

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**Trombocitopenia Imunomediada em cães– Revisão bibliográfica e relatos de casos.**

**Autor: Márcia Gomes Brites**

**Orientador: Andréa Pires dos Santos**

**PORTO ALEGRE  
2007**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS VETERINÁRIAS**

**Trombocitopenia Imunomediada em cães – Revisão bibliográfica e relato de casos.**

**Autora: Márcia Gomes Brites**

**Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção  
do grau de Especialista em Análises Clínicas Veterinárias.**

**Orientadora: Andréa Pires dos Santos**

**PORTO ALEGRE  
2007**

## **AGRADECIMENTOS**

Esse é o momento de agradecer todo o apoio que recebi, para que pudesse passar por mais essa etapa de estudos, que culmina com essa monografia.

Faz-se obrigatório o agradecimento ao Laboratório Petlab, não apenas por ser meu local de trabalho, mas por lá realizarmos um serviço onde é possível uma reciclagem constante, onde houve apoio de toda a equipe para que fosse possível que me ausentasse em horários por vezes até críticos, além de prover os casos clínicos vivenciados e também o contato com os colegas veterinários clínicos para a discussão desses casos.

Agradeço aos meus colegas de bancada, mas principalmente à colega Mayra Seibert, por todo o apoio, troca de conhecimentos, discussão de casos, fazendo dessa tarefa um tanto mais amena e agradável.

Aos colegas veterinários clínicos que se dispuseram a discutir seus casos, estabelecendo um contato estreito e de via dupla, para a resolução da melhor forma possível dos casos vivenciados.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>8</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Trombopoiese.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.1 Megacariocitopoiese.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.1.1 Regulação da megacariocitopoiese.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Formação das plaquetas.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Plaquetas.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4 Trombocitopenia Imunomediada.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.1 Trombocitopenia Imunomediada Primária.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4.2 Trombocitopenia Imunomediada Secundária.....</b>	<b>19</b>
<b>3 RELATOS DE CASOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Caso clínico 1.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Caso clínico 2.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Caso clínico 3.....</b>	<b>26</b>
<b>4 CONCLUSÕES.....</b>	<b>30</b>
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>

## RESUMO

A trombocitopenia imunomediada é uma alteração hematológica caracterizada pela diminuição do número de plaquetas circulantes no sangue devido à destruição destas pelo sistema imune. Ocorre mais frequentemente em cães do que em outras espécies. A causa pode ser primária, ou seja, por destruição autoimune das plaquetas, ou secundários, como doenças bacterianas, virais, neoplasias, doenças sistêmicas ou exposição a drogas que induzem à destruição imunomediada de plaquetas. Os animais apresentam petéquias, equimoses e hematomas na pele e mucosas, sangramento gengival, melena, epistaxe, descarga hemorrágica vaginal. O diagnóstico é feito através de exames laboratoriais que evidenciam a diminuição de plaquetas no sangue, por exclusão de outras doenças que causam diminuição das plaquetas, e quando possível testes específicos que identificam anticorpos antiplaquetas circulantes. O tratamento é baseado no uso de imunossupressores. O prognóstico é de bom a reservado.

Palavras-chave: trombocitopenia imunomediada, plaquetas, cães.

## **ABSTRACT**

Immune-mediated thrombocytopenia is a hematologic disorder characterized by the reduction of platelets in blood due to the destruction by the immune system. It occurs more often in dogs than other species. The cause can be primary, by immune-mediated destruction, or secondary, by infectious diseases such as viral and bacterial infections, neoplasia, drugs exposures that induce immune-mediated platelets destruction. The animals present petechiae, haematoma, gingival bleeding, melena, epistaxis, hemorrhagic vaginal discharge. The diagnostic should be done by peripheral blood smear examination to assess the presence of thrombocytopenia, and assays to detect antiplatelets antibodies. The treatment is based on the use of immunosuppressive therapy. The prognosis is good to reserved.

Key-words: Immune-mediated thrombocytopenia, platelets, dogs

## LISTA DE ABREVIATURAS

TIM	Trombocitopenia Imunomediada
IgG	Imunoglobulina G
ALT	Alanina amino transferase
BID	Duas vezes ao dia
GGT	Gama glutamil transferase
GPIIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
FP3	Fator plaquetário 3
mg	Miligrama
kg	Kilograma
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
U/l	Unidades por litro
mg/dl	Miligramas por decilitro
g/dl	Gramas por decilitro
SNC	Sistema nervoso central
UFC-MC	Unidade formadora de colônia
GP	Glicoproteína
IL	Interleucina
TPO	Trombopoietina
FE-CT	Fator estimulador de célula-tronco
FCDP	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 1.....	<b>23</b>
<b>Tabela 2:</b> Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 2.....	<b>25</b>
<b>Tabela 3:</b> Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 3.....	<b>27</b>
<b>Tabela 4:</b> Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 3.....	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Trombocitopenia é a mais comum desordem hemostática adquirida em cães, e a Trombocitopenia Imunomediada (TIM) é a causa mais comum de trombocitopenia severa. TIM é uma doença em que anticorpos (principalmente IgG) ligam-se à superfície de plaquetas resultando em sua destruição prematura pelos macrófagos no baço e no fígado. A TIM pode ser classificada em primária e secundária, baseada na sua etiologia. TIM, na falta de outras causas identificáveis é chamada de TIM primária ou Trombocitopenia Idiopática. Anticorpos são direcionados contra as plaquetas normais, e a causa da formação desses anticorpos é desconhecida. Na TIM secundária os fatores detectáveis podem ser: doenças infecciosas (erliquiose, babesiose, leishmaniose, leptospirose, dirofilariose, ou outra causa qualquer de origem viral ou bacteriana), neoplasia (linfoma, hemangiossarcoma, tumor mamário), drogas (sulfonamidas, vacinas, cefalosporinas, fenobarbital), transfusões sanguíneas. TIM também pode ser um componente do lupus eritematoso cutâneo. (KOHN, 2003)

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Trombopoiese**

A trombopoiese é o evento fisiológico que culmina na formação de plaquetas jovens e funcionais. Envolve a formação de células-tronco inespecíficas, a formação de precursores megacariocíticos, e finalmente, os trombócitos (JAIN, 1993).

#### **2.1.1 Megacariocitopoiese**

Os megacariócitos são as células precursoras das plaquetas, originadas a partir de uma célula-tronco pluripotente na medula óssea, a qual dá origem à outra linhagem celular conhecida como Unidade Formadora de Colônia (UFC-MC). São as maiores células hematopoiéticas da medula óssea, medindo cerca de 20 a 160  $\mu\text{m}$  de diâmetro (JAIN, 1993). Estão localizados adjacentes aos sinusóides vasculares da medula óssea e representam 0,1 a 0,5 % das células nucleadas (FELDMAN et al., 2000).

Os precursores dos megacariócitos são as células mielóides com marcadores de superfície CD34+. Existem subpopulações variadas de células CD34+, as quais representam progenitores megacariocíticos em diferentes níveis de maturação. Aproximadamente 2% das células CD34+ expressam outros marcadores específicos da linhagem megacariocítica, como glicoproteína (GP) IIb-IIIa e GPIb, à medida que se tornam mais maduros, mas perdem a expressão do CD34+ (FELDMAN et al., 2000).

##### **2.1.1.1 Regulação da megacariocitopoiese:**

A regulação humoral da megacariocitopoiese tem sido baseada na suposição de uma molécula única regularia a produção de plaquetas. A ação dessa molécula abrangeria os vários aspectos da megacariocitopoiese, incluindo especificidade da linhagem; mudanças nos números de megacariócitos progenitores em resposta à massa plaquetária circulante; número de megacariócitos maduros, tamanho, e ploidia; taxa de maturação; e, números e tamanho plaquetários. Estudos recentes mostram que diversos fatores de crescimento, interleucinas (IL)-3, IL-6, IL-11, trombopoietina (TPO), fator-3 ligante e Fator Estimulador de Célula-tronco (FE-CT), estão envolvidos nessa regulação. Embora nenhum desses fatores tenha mostrado possuir uma elevada especificidade de linhagem em seus efeitos, o entendimento relativo da regulação humoral da megacariocitopoiese, e o uso clínico desses fatores no tratamento da trombocitopenia é possível (FELDMAN et al., 2000).

A divisão e diferenciação da célula-tronco pluripotente em UFC-MC é influenciada por um microambiente hematopoiético, interação célula-célula e/ou por uma pequena cadeia de fatores humorais, ao passo que, a divisão e diferenciação as UFC-MC para megacarioblasto (precursor do megacariócito) são reguladas por um fator estimulador de colônia específico e outras citocinas

(JAIN, 1993). O desenvolvimento de precursores CD34+ para megacariócitos *in vitro* requer estimulação por fatores de crescimento, tais como: IL-3, IL-6, IL-11, FE-CT, fator-3 ligante e TPO em várias combinações. *In vitro*, a adição de vários fatores de crescimento incluindo essas interleucinas e a TPO aumenta o número de UFC-MCs na medula óssea, o tamanho e a maturação dos megacariócitos nas colônias. A administração de Il-6, *in vivo*, leva ao aumento no número de plaquetas em animais normais e trombocitopênicos, porém seu uso clínico para o tratamento da trombocitopenia não tem sido levado à frente devido a toxicidade relacionada a essa droga, que tem como principais ações no organismo estimular a produção de anticorpos por linfócitos citotóxicos e induzir a produção de proteínas de fase aguda (FELDMAN et al., 2000).

Jain (1993) relata que o desenvolvimento de megacariócitos e a produção de plaquetas são influenciados primeiramente pela trombopoietina. O local de sua produção ainda é incerto, mas sabe-se que os rins estão envolvidos. Rebar et al. (2003) referem que a fonte de trombopoietina parece ser oriunda do endotélio vascular, fígado ou fibroblastos. Experimentos com trombopoietina purificada e clonada mostraram que ela apresenta todas as propriedades esperadas para um regulador primários dessa linhagem, exceto por uma estrita especificidade de linhagem. *In vitro*, a TPO aumenta de tamanho e a ploidia do megacariócito e crescimento da UFC-MC, assim como a formação de pseudópodos, formação e liberação de plaquetas funcionais. *In vivo*, a administração de TPO em animais leva a um aumento nos níveis circulantes de plaquetas, no número de UFC-MC, e no tamanho e ploidia de megacariócitos. A TPO parece influenciar a produção de megacariócitos de três maneiras: estimulando a diferenciação de células-tronco, induzindo endomitoses adicionais em megacariócitos imaturos resultando no aumento da ploidia e volume celular, e diminuindo o tempo de maturação dos megacariócitos (JAIN.,2003).

Uma característica importante observada em estudos com a trombopoietina é a relação inversa entre o TPO circulante e os níveis de plaquetas (FELDMAN et al., 2000). Jain (1993) descreve que a megacariocitopoiese é regulada pelo número de plaquetas circulantes, por meio de mecanismos de *feedback* positivo e negativo. Assim, a trombocitopenia é um fator estimulante a megacariocitopoiese, enquanto que a trombocitose inibe tais mecanismos.

## **2.2 Formação das Plaquetas**

O evento culminante da megacariocitopoiese é a formação das plaquetas. Mesmo que a regulação da formação das plaquetas seja bem entendida, o mecanismo pelo qual as plaquetas são formadas ainda não está claro (FELDMAN et al.,00).

Segundo Jain (1993), estudos *in vivo* e *in vitro* revelaram diversos modos de formação de plaquetas. Isto inclui a fragmentação ao acaso do citoplasma de megacariócitos, a extensão de seu

citoplasma e sua segmentação ou protusão em botões arredondados na superfície. Em outros estudos *in vivo*, observa-se a formação de pseudópodes atravessando o endotélio da medula óssea e propagando-se nos espaços vasculares. Esse evento é observado *in vitro* como sendo a fragmentação do citoplasma do megacariócitos (FELDMAN et al.,2000). A pseudopodia dos megacariócitos, *in vivo* e *in vitro*, formam periodicamente constrições esféricas, as quais foram observadas separando-se espontaneamente em pequenas cadeias e em fragmentos individualizados do tamanho e plaquetas e com organização característica de suas organelas. Esses fragmentos também são reativos a agonistas de plaquetas (FELDMAN et al.,2000). Para Rebar et al. (2003) as plaquetas são produzidas pela esfoliação do citoplasma dos megacariócitos.

As fragmentações dos megacariócitos podem ocorrer na medula óssea ou depois de sua liberação na corrente sanguínea em outra parte do corpo, principalmente na circulação pulmonar. Alguns megacariócitos são encontrados em locais extramedulares, como nos pulmões e, ocasionalmente, no baço, fígado, rins e coração (FELDMAN et al., 2000).

É estimado que um megacariócito maduro normalmente produza cerca de 2.000 a 8.000 plaquetas em um período de 3 a 12 horas. O número produzido é proporcional ao volume citoplasmático e a ploidia do megacariócito. Os trombócitos jovens são mais largos, mais densos, metabolicamente e funcionalmente mais ativos que trombócitos antigos. A heterogenicidade das plaquetas circulantes, considerando-se o tamanho e densidade, é explicada pelas diferentes populações de megacariócitos. O número de plaquetas na circulação é constantemente restabelecido em um animal sadio (JAIN, 1993).

### **2.3 Plaquetas**

As plaquetas ou trombócitos são células anucleadas, discóides ou esféricas, importantes para a manutenção da hemostasia normal e da integridade vascular (JAIN, 1993). E tem como principais funções: manutenção da integridade celular, por meio da reparação de deficiências menores do endotélio; participação do processo de hemostasia, por meio da formação do tampão plaquetário primário após a constrição endotelial; contribuem com a atividade pró-coagulante da membrana lipídica, facilitando a hemostasia secundária (coagulação) e formação de fibrina; e promovem o processo de cicatrização vascular por meio de produção do Fator de Crescimento derivado das Plaquetas (FCDP). Desempenham também papel fundamental no processo inflamatório pela interação entre células e a liberação de mediadores solúveis, pois liberam substâncias vasoativas, como a serotonina (REBAR et al.,2003).

As plaquetas não ativadas, quando observadas ao microscópio eletrônico de varredura, apresentam superfície lisa com leves depressões que representam invaginações de membrana

conhecidas como sistema canalicular aberto. Mesmo com tamanho tão pequeno, as plaquetas possuem um arranjo complexo de proteínas transmembranas que participam da ativação e adesão plaquetárias e da coagulação, assim como possuem numerosas organelas e redes extensas de filamentos do citoesqueleto (FELDMAN et al., 2000).

A região mais externa da membrana das plaquetas é composta de domínios extracelulares de glicoproteínas (também chamada de glicocálix), algumas das quais pertencem à superfamília das integrinas, a família das glicoproteínas (GP) ricas em leucinas, a superfamília das imunoglobulinas e as selectinas. As integrinas são necessárias para a adesão e agregação plaquetária no processo da hemostasia. Elas são formadas por duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ) unidas por ligações covalentes, a subunidade  $\beta$  é subdividida em  $\beta 1$  e  $\beta 3$ . A família  $\beta 1$  plaquetária está associada com pelo menos três diferentes subunidades  $\alpha$ , e essas glicoproteínas receptoras sobre as plaquetas podem ligar-se ao colágeno ( $\alpha 2\beta 1$ ), fibronectina ( $\alpha 5\beta 1$ ) e laminina ( $\alpha 6\beta 1$ ). A família  $\beta 3$  plaquetária inclui a GP IIb-IIIa ( $\alpha \text{IIb}\beta \text{IIIa}$ ) e  $\alpha \nu\beta 3$ , o receptor da fibronectina. A GPIIb-IIIa é a integrina mais abundante nas plaquetas e megacariócitos e é a única presente nesses últimos. A GP IIb-IIIa tem alta afinidade para fibrinogênio e pode também se ligar ao fator de von Willebrand (FvW), fibronectina e vitronectina. Existem poucas unidades do  $\alpha \nu\beta 3$  sobre as plaquetas, contudo, essa integrina é abundante nas membranas dos precursores megacariócitos e tem sido postulado que exercem papel importante na formação de plaquetas (FELDMAN et al., 2000).

No cão, dois terços a três quartos das plaquetas estão na circulação sistêmica, estando o restante armazenado no baço (REBAR et al., 2003). O processo fisiológico de destruição das plaquetas ocorre no sistema fagocítico mononuclear do baço ou fígado e é essencialmente dependente da idade das plaquetas, mas a destruição ao acaso também é observada. O tempo médio de sobrevivência das plaquetas nos cães é de 5 a 7 dias (JAIN, 1993).

## **2.4 Trombocitopenia Imunomediada**

A trombocitopenia imunomediada (TIM), se define pela destruição das plaquetas de causa não identificável, onde auto-anticorpos ligam-se à superfície das plaquetas, resultando em destruição prematura das plaquetas pelos macrófagos. A imunidade celular também pode estar envolvida, e a resposta imune pode ser diretamente contra os megacariócitos ou mesmo às citocinas ao invés das plaquetas (FELDMAN et al., 2003).

### **2.4.1 Trombocitopenia Imunomediada Primária**

A TIM idiopática ou primária é causada por auto-anticorpos que são reativos com auto-antígenos das plaquetas circulantes (FELDMAN et al., 2003).

Quando a produção de plaquetas não compensa o consumo das plaquetas pelos megacariócitos, a trombocitopenia se desenvolve. Assim como nos humanos, as razões da produção de anticorpos contra plaquetas não são completamente compreendidos (FELDMAN et al., 2003).

Cães de qualquer raça, idade, ou gênero podem ser acometidos por TIM. Entretanto, parece haver predisposição nos Poodles toy, miniatura e standard, Old English Sheepdog, Cocker Spaniel e Pastor Alemão. A TIM primária parece ter uma predisposição maior nos Cockers. (FELDMAN et al., 2003). Entretanto, Jackson(1985) em seu trabalho, relata que não há predileção por raças ou mesmo porte dos cães afetados. A idade dos cães com TIM foi desde os 7 meses até os 15 anos, mas com maioria dos casos relatados com 6 a 7 anos de idade. Apesar do gênero parecer não ter significância, nos relatos se evidencia que as fêmeas são acometidas duas vezes mais que os machos (FELDMAN et al., 2003).

## SINAIS CLÍNICOS

Sinais clínicos podem ser notados com apenas 3 dias, mas podem não aparecer por muitos meses. Mesmo cães com menos de  $3.000 / \text{mm}^3$  podem não ter sinais clínicos da doença aparentes.

As queixas e achados clínicos incluem epistaxe, equimose, hemorragia gastrintestinal (melena, hematêmese e hematoquezia), sangramento oral, sangramento vaginal, sangramento ocular ou cegueira (hifema ou hemorragia subretinal), hematúria rigidez, letargia, fraqueza, colapso ou anorexia (FELDMAN et al., 2003).

Segundo Feldman (2003) sangramentos prolongados são às vezes notados no estro, parto, cirurgia ou venipunção. A inspeção cuidadosa é necessária para notar petéquias e equimoses sutis, as marcas registradas da trombocitopenia hemorrágica. São especialmente comuns no abdômen, na parte interna dos membros e membranas mucosas, podendo ser confundidas até mesmo com uma erupção cutânea. Sangramento cerebral pode ser reconhecido por sinais neurológicos ou morte súbita. Palidez pode acompanhar hemorragia substancial ou ocorrer concomitantemente com anemia hemolítica imunomediada (TIM secundária).

Por ser o diagnóstico da TIM por exclusão, a história, exame físico e testes laboratoriais devem ser suficientes para excluir TIM secundária ou trombocitopenias não imunes (FELDMAN et al., 2003).

Quando se obtém o histórico de um caso potencial de TIM, deve se perguntar sobre exposição à drogas, vacinações recentes, viagens recentes, contatos estritos com outros cães, condições médicas antigas e atuais, exposição à carrapatos potenciais ou confirmadas. Infecções subclínicas podem ser sugeridas por atitude depressiva, linfadenomegalia, presença dos carrapatos,

artrite e febre. Febre tem sido relatada em dois terços dos casos com TIM primária ou secundária, mas em menos de 10% nos casos confirmados de TIM primária (FELDMAN et al., 2003).

Neoplasias podem ser sugeridas pela presença de linfadenomegalia, esplenomegalia, outras massas ou caquexia. Doença sistêmica imunomediada pode ser sugerida por poliartrite ou certas formas de dermatite. A presença de esplenomegalia sugere que a trombocitopenia é um processo secundário (FELDMAN et al., 2003).

## TESTES DIAGNÓSTICOS

Hemograma: a trombocitopenia pode ser um resultado inesperado no hemograma, mas é o achado mais freqüente em pacientes que possuem defeitos clínicos na hemostasia primária. (FELDMAN et al., 2003).

A trombocitopenia verdadeira deveria ser confirmada antes de se proceder testes diagnósticos adicionais, e apropriados intervalos de referência devem ser utilizados. As amostras de sangue com suspeita de trombocitopenia sempre devem ser avaliadas manualmente para confirmar resultados automatizados e para excluir pseudotrombocitopenia, um artefato laboratorial que ocorre quando uma porção substancial das plaquetas da amostra não é contada. Pseudotrombocitopenia ocorre comumente quando as plaquetas estão agregadas devido a: ativação das plaquetas durante ou após a venipunção. Também pode ocorrer se muitas plaquetas forem maiores que o limiar mais alto do ajuste do analisador hematológico automático. (FELDMAN et al., 2003).

Aglomerados plaquetários indicam que existe a necessidade de uma nova amostra. Se a suspeita da formação do aglomerado é pelo anticoagulante, uma nova amostra com citrato deve ser coletada. (FELDMAN et al., 2003).

Cães diagnosticados com TIM têm menos de  $50.000 / \text{mm}^3$ , e frequentemente menos de  $10.000 / \text{mm}^3$ . Em média, o mínimo de plaquetas desses cães são significativamente mais baixas que os cães que têm trombocitopenia não imune. Entretanto TIM brandas ou moderadas compensadas podem continuar desconhecidas ou ser atribuído a outras causas por não ter o modelo esperado. (FELDMAN et al., 2003).

Muitos relatos associam sangramento com menos de  $30.000$  ou  $10.000$  plaquetas /  $\text{mm}^3$ , mas o sangramento pode acontecer em contagem maiores. Sangramentos de diferentes proporções entre cães que tem a contagem de plaquetas similar podem estar relacionadas com estabilidade vascular, trauma, rapidez com que a trombocitopenia se desenvolve, idade e atividade metabólica das plaquetas circulantes, ou a especificidades antigênicas dos anticorpos antiplaquetas. Ligando

com epítomos de plaquetas funcionais, ou compartilhar epítomos nas células endoteliais pode exacerbar a hemorragia em alguns pacientes. (FELDMAN et al., 2003).

Anemia geralmente regenerativa tem sido presente em aproximadamente metade dos casos relatados de TIM primária e secundária. Isso pode acontecer concomitante à anemia hemolítica imunomediada, mas é secundária à perda de sangue. Anormalidades no hemograma sugerindo TIM secundária ou trombocitopenia não-imune, inclui bicitopenia, pancitopenia, leucemia, leucograma inflamatório, linfocitose granular, hiperproteinemia significativa, organismos intracelulares (fungo, Ehrlichia). (FELDMAN et al., 2003).

## MEDULA ÓSSEA

A avaliação da medula óssea pode ser indicada quando múltiplas citopenias estão presentes ou quando há a suspeita de leucemia, mieloma múltiplo, ou ainda qualquer desordem mieloproliferativa. Outras causas na falha da produção podem ser identificadas, incluindo mielofibrose, metástase e infecções granulomatosas. (FELDMAN et al., 2003).

Se há suspeita de aplasia ou hipoplasia, uma biópsia poderia ser coletada, além do aspirado. A trombocitopenia não deveria ser considerada como contra-indicação para o aspirado de medula óssea, apesar de ser necessária uma pressão no local por mais tempo até que a hemostasia seja ativada. (FELDMAN et al., 2003).

A avaliação da medula óssea em cães que possuem apenas trombocitopenia é de valor questionável e poderá ser de maior valia para prognóstico do que para diagnóstico. Megacariócitos estão geralmente em número normal ou aumentados, e o aumento de megacariócitos imaturos é comum. Entretanto, alguns cães com suspeita de TIM têm ausência ou significativa redução do número de megacariócitos. Hipoplasia ou aplasia megacariocítica sugere um prognóstico ruim e uma demora maior na resposta à terapia. Hiperplasia megacariocítica tem sido interpretada como evidência de trombocitopoiese acelerada, mas uma trombocitopoiese fraca pode estimular a megacariocitopoiese. Trombocitopoiese fraca ocorre em vários pacientes com TIM primária, e o número dos megacariócitos é de normal a aumentado, provavelmente por reação cruzada com anticorpos antiplaquetas. Plaquetas caninas e os megacariócitos compartilham alguns sítios de reação, incluindo epítomos na GPIIIa. (FELDMAN et al., 2003).

## OUTROS TESTES

Perfil bioquímico de rotina e urinálise deveriam ser feitos para excluir ou identificar outras doenças. Perfil de hemostasia pode evidenciar problemas por consumo ou coagulopatia. Raio X e Ultrassom podem revelar esplenomegalia ou neoplasia oculta. Culturas de sangue podem ser

indicadas quando os achados são sugestivos de possível septicemia. Sorologia e PCR podem ser utilizados para definir se houve exposição ou infecções por riquetsias. Se a suspeita for de uma doença imunomediada sistêmica, testes para anticorpos antinucleares, fator reumatóide, células LE e imunoglobulinas G eritrócito-ou-neutrófilo-associada pode ser indicado. (FELDMAN et al., 2003).

#### TESTES PARA ANTICORPOS ANTIPLAQUETAS

Testes para diagnosticar TIM são frequentemente solicitados, e vários têm sido desenvolvidos nos EUA, entretanto o diagnóstico de TIM primária se mantém por exclusão em pessoas e em cães. Testes em animais e humanos são principalmente de valor investigativo. Testes mais antigos como o do FP3 foram pouco sensíveis e não específicos, não podendo ser recomendados. Muitos cães diagnosticados com TIM primária tiveram o teste de FP3 negativo e positivo. Testes posteriores usaram antiglobulina marcada para detectar plaquetas ou megacariócitos-reativos. Esses testes incluem a imunofluorescência direta dos megacariócitos, enzimas marcadas, testes imunoradiométricos, microscópicos e de fluxocitometria das plaquetas. (FELDMAN et al., 2003).

Muitos destes testes são testes indiretos do soro ou plasma e não conseguem diferenciar autoanticorpos dos imunocomplexos circulantes, agregados de IgG, formado por aquecimento ou por acúmulo, ou adquiridos naturalmente em aloanticorpos ou em antígenos plaqueta-específicos. Os melhores testes são aqueles que procuram apenas IgG de superfície das plaquetas. A maioria da IgG de uma plaqueta está armazenada em seus grânulos alfa. Diferente da IgPSA, a IgG total não é um indicador confiável da destruição imunomediada das plaquetas. Testes diretos para IgPSA, provavelmente possa diferenciar a maioria dos casos de TIM das trombocitopenias não imunes, mas não pode diferenciar TIM primária da secundária. (FELDMAN et al., 2003).

A presença da IgPSA é uma evidência de componente imune na trombocitopenia, e pode auxiliar na decisão do clínico de instituir a terapia imunossupressiva. O transporte e o armazenamento podem alterar os resultados, portanto os resultados só devem ser avaliados somente nos locais onde são oferecidos. (FELDMAN et al., 2003).

O D-MIFA é geralmente feito em amostras liofilizadas da medula óssea, portanto os problemas com transporte são minimizados. Entretanto, plaquetas e megacariócitos não são idênticos antigenicamente, então o positivo para D-MIFA pode não ser positivo para IgPSA, e algumas amostras de medula óssea possuem tão poucos megacariócitos para uma avaliação confiável. Células com danificadas podem detectar IgG intracelulares, quando na verdade não

existe IgG de superfície. Outros testes para o diagnóstico clínico de TIM são pouco sensíveis, inespecíficos ou pouco práticos para uso na rotina. (FELDMAN et al., 2003).

## TERAPIA

No tratamento de cães com TIM, ácido acetil salicílico e outras drogas antiplaquetas devem ser evitadas. Medicamentos que possam causar ou contribuir com trombocitopenia devem ser descontinuados assim que possível. Trauma (incluindo injeções IM) devem ser minimizadas, e problemas especiais devem ser tratados adequadamente. Outras terapias devem focar no aumento da concentração de plaquetas, o suficiente para proteger o animal da hemorragia, embora alguns cães pareçam bem mesmo com plaquetas baixas e sem controle médico. A concentração de plaquetas de referência deve ser o alvo preferencial, mas concentrações de 50.000 a 100.000 plaquetas / mm<sup>3</sup> são provavelmente adequadas para a ausência da disfunção plaquetária. Esforços para alcançar valores de referência podem ser frustrantes tanto para o cliente e para o veterinário, e outros efeitos da terapia podem ser danosos ao paciente. (FELDMAN et al., 2003).

A terapia específica geralmente começa com terapia imunossupressiva com corticosteróide, na dose de 0,2 mg/kg de dexametasona, ou 2,0 mg/kg de prednisona ou prednisolona, a cada 12 horas, que estabiliza o endotélio vascular, diminui a fagocitose pelos macrófagos das plaquetas opsonizadas, possivelmente aumenta a produção de plaquetas a uma certa intensidade, e eventualmente diminui a produção de anticorpos. É usado para estabilizar o paciente enquanto se dá tempo para a remissão espontânea. A terapia é mantida por semana à meses até ser mantida em uma dose efetiva mínima que mantenha o número de plaquetas. Efeitos adversos ou resposta inadequada ao tratamento justificam outras tentativas terapêuticas. Tratamentos adicionais podem ter efeitos adversos graves e não devem ser efetuados sem o devido controle. As opções de drogas imunossupressivas têm sido revistas. Várias combinações de azatioprina, ciclofosfamida e vincristina tem sido usadas, com sucessos inconsistentes. Danazol, ciclosporina e gamaglobulina humana podem ser úteis em casos refratários. A terapia combinando doses reduzidas de cada droga pode reduzir os efeitos adversos. (FELDMAN et al., 2003).

Esplenectomia remove a maioria da produção de anticorpos e o maior local de destruição plaquetária, mas a utilidade em cães com TIM primária é incerta. Em cães, por vezes, a esplenectomia tem sido associada com melhora clínica, e às vezes parece ser inútil. Ainda deve ser pesquisado se a resposta à esplenectomia é uma complicação reconhecida, embora a incidência pareça ser baixa. (FELDMAN et al., 2003).

Transfusões de plaquetas irão resultar em pequeno aumento na concentração plaquetária, porque as plaquetas transfundidas serão destruídas rapidamente pelos anticorpos antiplaquetas

circulantes. Entretanto, aumentos transitórios significantes podem ocorrer, e se justificam quando cães que possuem TIM necessitam de cirurgia, ou quando a trombocitopenia é severa, na manutenção da vida, como nos casos de hemorragia no SNC. (FELDMAN et al., 2003).

## CONSEQUÊNCIAS

Cães parecem sofrer das formas aguda e crônica da TIM primária, como nos humanos. Metade dos cães que tem TIM uma vez se recupera, e a recuperação pode ocorrer em uma semana, embora tenham ocorrido casos que necessitaram de 2 a 35 dias para atingir mais de 100.000 plaquetas / mm<sup>3</sup>. Outros cães respondem à terapia inicialmente, mas acabam por necessitar de uma terapia crônica. Relatos dizem que recidivas podem ser precedidos por eventos estressantes. Estudos estimam que 20% dos cães morrem de hemorragia, sem responder à terapia. Mortes também podem resultar da parada da terapia, por causa dos custos e prognóstico dos cães com recidiva, que possuem condições incuráveis aparentemente. E o resultado que cada animal terá é imprevisível. (FELDMAN et al., 2003).

Norris (2000) relata que a recidiva pode ocorrer de meses à anos após o primeiro episódio de TIM, mas se a doença não foi severa ou com complicações significantes, e se o animal respondeu bem à terapia, o prognóstico geralmente é bom.

### 2.4.2 Trombocitopenia Imunomediada Secundária

Na TIM secundária a IgPSA não é causada por anticorpos anti-plaquetas, mas de antígenos exógenos de agentes infecciosos, drogas ou neoplasias. Também pode incluir imunocomplexos que se ligam às plaquetas por: aderência do imunocomplexo, receptores Fc para IgG em algumas espécies e interações não específicas. Os imunocomplexos podem chegar de doenças infecciosas, vacinações, drogas, neoplasias ou doenças auto-imunes sistêmicas. (FELDMAN et al., 2003).

## DOENÇAS AUTO-IMUNES SISTÊMICAS

TIM primária é apenas uma apresentação clínica de um espectro de muitas desordens autoimunes com diferentes especificidades de anticorpo. Lupus eritematoso sistêmico associado à TIM têm sido relatados em cães, gatos e cavalos. A trombocitopenia frequentemente acompanha a anemia hemolítica imunomediada, e ocasionalmente ocorre em cães e gatos. Essa situação imita a Síndrome de Evans, que agora é definida pela co-ocorrência de TIM e anemia imunomediada. (FELDMAN et al., 2003).

## NEOPLASIAS

Trombocitopenia ocorre frequentemente em associação à neoplasias. A patogênese da trombocitopenia neste caso é multifatorial, mas a destruição imunomediada das plaquetas pode ser um fator pouco reconhecido. Isso pode ajudar a explicar o tempo de sobrevivência mais curta das plaquetas sem que ocorra diminuição no fibrinogênio em cães com neoplasias com ou sem metástases. Uma associação significativa positiva tem sido relatada entre o diagnóstico de linfossarcoma e o diagnóstico de TIM em cães. (FELDMAN et al., 2003).

## DOENÇAS INFECCIOSAS

Trombocitopenia é comumente associada com infecções causadas por vírus, bactérias (especialmente riquetsias), protozoários, fungos e nematódeos. A patogênese destas trombocitopenias infecciosas pode ser complicada, envolvendo várias combinações de supressão da produção de plaquetas, alteração na distribuição nas plaquetas, aumento do consumo e destruição imunomediada e não imunomediada. Geralmente, em infecções associadas com TIM, podem estar relacionadas a reações cruzadas de anticorpos, organismos que induzem a produção de auto-anticorpos, exposição dos cryptoantígenos das plaquetas, pela presença de organismos, ligam à anticorpos dos agentes infecciosos, ataque às plaquetas ou induz as plaquetas a ligarem com imunocomplexos. (FELDMAN et al., 2003).

## BACTÉRIAS

Doenças riquetsiais são infecções comuns que causam trombocitopenias, e não são bem entendidas. A destruição imunomediada de plaquetas contribui para a trombocitopenia na erliquiose monocítica aguda, e o teste de Coombs positivo sugere que a doença imunomediada pode não se restringir apenas às plaquetas. IgPSAI ou IG ligantes à plaquetas têm aumentado em alguns casos, em cães naturalmente ou experimentalmente infectados. Entretanto estudos adicionais serão necessários para documentar a consistente presença de IgPSA e para caracterizar as especificidades de ligação das Igs envolvidas. Mecanismos de imunidade podem contribuir para a trombocitopenia em outras infecções por *Ehrlichia*. (FELDMAN et al., 2003).

## VÍRUS

Auto-anticorpos de plaquetas específicas, geralmente contra GPIIb/IIIa, têm sido relatadas em pessoas com sarampo, HIV, e outras doenças virais, mas a contribuição da IgPSA para a trombocitopenia viral é praticamente desconhecidas. Destruição imunomediada de plaquetas parece contribuir para a trombocitopenia associada com a AIE, mas a produção de plaquetas prejudicada também está envolvida. Filhotes experimentalmente infectados com cinomose

desenvolveram trombocitopenia, e tiveram seus níveis de IgPSA. Um complemento independente, e a destruição imunomediada de plaquetas parecem contribuir para a trombocitopenia. Entretanto, a origem dos complexos e sua orientação para a superfície das plaquetas é desconhecida, e a trombocitopenia não tem sido reconhecida em infecções naturais ou provocadas em cães. Cães e outras espécies vacinadas com vírus vivo modificado da cinomose podem desenvolver trombocitopenia branda a severa, com diminuições transitórias na concentração de plaquetas. Embora sangramento tenha sido relatado de 1 a 21 dias após a vacinação, estudos mais avançados dessas observações não foram publicados. Trombocitopenia púrpura aguda têm ocorrido em humanos vacinados para sarampo, caxumba e rubéola, geralmente 2 a 3 semanas após a vacinação. A IgPSA estava aumentada em vários desses pacientes, e anticorpos contra GPIIb/IIIa específicos estavam presentes em alguns. (FELDMAN et al., 2003).

#### PROTOZOÁRIOS, FUNGOS E NEMATÓDEOS

Leishmaniose canina é comumente associada com trombocitopenia. Imunocomplexos circulantes têm sido relatados na trombocitopenia na leishmaniose humana, e podem ter papel importante em cães, na vasculite por imunocomplexo direta ou secundária. Trombocitopenia em cães com babesiose também possuem um componente imunodestrutivo. IgG específico da malária liga-se às plaquetas, mediando a TIM, complicando algumas infecções por malária. (FELDMAN et al., 2003).

Trombocitopenia comumente acompanha a histoplasmose canina e humana e está associada com candidíase em cães. Os mecanismos não estão esclarecidos, mas existem evidências que IgPSA e imunocomplexos podem mediar a destruição das plaquetas na dirofilariose. (FELDMAN et al., 2003).

#### DROGAS

Drogas podem produzir trombocitopenias por vários mecanismos, incluindo destruição de plaquetas imunomediadas por anticorpos induzido por drogas. Anticorpos induzidos por drogas podem ser droga-dependentes e necessitar da presença de droga ou de seu metabólico para ligar às plaquetas, ou pode ocasionalmente ser droga-independente e comportar-se como auto-antígeno que se liga na falta da droga. Alguns anticorpos droga-dependente ligam-se às células na forma de complexos droga-anticorpo. Outros se ligam diretamente na membrana do cryptoantígeno exposto pela presença da droga ou neoantígenos (proteína-droga) na superfície da célula. Qualquer que seja o mecanismo, trombocitopenias droga-induzidas geralmente são severas. Evidências de que a trombocitopenia seja droga-induzida:

- 1 - Desenvolvimento da trombocitopenia e IgPSA pelo menos depois de poucos dias após a exposição à droga.
- 2 – Demonstração in vitro da dependência da droga para a ligação dos anticorpos no soro ou plasma por anticorpos de plaquetas ou glicoproteínas plaquetárias.
- 3 – Resolução da trombocitopenia e diminuição dos níveis de IgPSA após a retirada da droga.
- 4 – Reincidência após reexposição à droga (raramente ocorre)

Em cães, TIM droga-induzidas tem sido suspeita em associação com várias drogas, mas a forte evidência falta por testes inadequados ou por não poderem ser avaliadas. Drogas que são relacionadas são as sulfonamidas, que também tem sido relacionada com TIM – induzida em humanos. Mecanismos imunomediados também têm contribuído para a trombocitopenia multifatorial associada com altas doses de cefonicida e cefazedona em cães, entretanto, ligação de anticorpos droga-dependentes não tem sido relatados em animais com nenhuma droga. (FELDMAN et al., 2003).

Em qualquer trombocitopenia aguda de causa desconhecida, todas as medicações deveriam ser retiradas e substituídas por drogas convenientes quando necessário. Trombocitopenias induzidas por drogas, quando os anticorpos droga-dependentes estão envolvidos. Glicocorticóides podem ser úteis por melhorar a integridade vascular, mas não parecem demonstrar aumentar a concentração das plaquetas em humanos. (FELDMAN et al., 2003).

Transfusões são indicadas para a manutenção da vida nos casos de hemorragia, embora as plaquetas transfundidas sejam rapidamente destruídas enquanto a droga ainda existir. (FELDMAN et al., 2003).

### 3 RELATOS DE CASOS

Durante o período de acompanhamento, foi possível vivenciar 6 casos de trombocitopenia imunomediada, sendo que destes casos, 4 deles foram em fêmeas e 2 casos em machos. A opção foi por relatar um caso onde houve resolução favorável, um caso onde o animal veio à óbito, e o último caso onde o animal é mantido em tratamento intermitente.

#### 3.1 Caso Clínico 1

Em junho de 2006, uma fêmea, da espécie canina, da raça Fox Paulistinha, de 10 anos de idade, que chegou para atendimento com histórico de equimoses na região ventral, de aparecimento súbito. Ao exame clínico, o exame físico geral não houve alterações, animal bem disposto, presença de grande equimose na região abdominal. Os exames complementares efetuados foram:

Exames Solicitados		Data dos Exames				
Exames	Valores de Referência	12/06	13/06	19/06	26/06	05/07
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	5,5-8,5	6,30				
Hemoglobina (g/dl)	12-18	16,20				
Hematócrito (%)	37-55	46				
Pesquisa de Hemocitozoários		Negativo				Negativo
ALT (U/l)	7- 80	29,90				
Creatinina (mg/dl)	0,5 – 1,5	1,01				
Contagem de plaquetas/mm <sup>3</sup>	200.000 – 500.000		8.000	398.000	488.000	396.000
TP (segundos)	Normal até 5		10,10			
TPPa (segundos)	Normal de 6 a 16.		> 180			

**Tabela 1:** Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 1.

Foi instituída a terapia com prednisona na dose de 1 mg/Kg BID durante 7 dias, e doxiciclina na dose de 10mg/Kg BID durante 7 dias, para tratamento concomitante para

hemocitozoários como medida de precaução. Também foi indicada a aplicação de Reparil Gel no local das equimoses.

Após seis dias, o animal continua bem disposto, alimentando-se bem, as equimoses desapareceram. Foi então solicitada uma nova contagem de plaquetas.

Como foi estabelecido o número normal de plaquetas, o proprietário foi instruído a diminuir a dose da prednisona lentamente, e orientado a repetir a contagem de plaquetas em 7 dias.

Ao vigésimo dia de tratamento foi repetida a contagem de plaquetas e a pesquisa de hemocitozoários.

Como neste dia o animal já não estava recebendo medicações e os exames controles estavam dentro da normalidade, recebeu alta.

Até o presente momento não foram evidenciadas recidivas.

#### Discussão:

Este foi um típico caso de TIM primária, onde na falta de outros diagnósticos conclusivos, iniciou-se o tratamento com corticóide, e a resposta foi praticamente imediata, com a elevação do número das plaquetas para a normalidade em poucos dias.

Como não ocorreram evidências de maiores complicações, e o animal respondeu muito bem ao tratamento, o prognóstico nesse caso é muito bom, assim como afirmou Norris(2000).

A resposta ao tratamento foi muito rápida, e o clínico em questão não achou por necessidade continuar com o tratamento para a possível infecção por hemocitozoários, o que nesse caso penso ter sido uma decisão acertada, pois não havia a necessidade de manter o paciente exposto a um medicamento potencialmente tóxico como a doxiciclina.

O controle deverá ser feito pela contagem de plaquetas periódica. Como já afirmou Feldman(2000), as recidivas podem acontecer, principalmente após eventos estressantes, e esses devem ser evitados ao animal.

### **3.2 Caso Clínico 2:**

Em junho de 2006, chega para atendimento um macho, da espécie canina, da raça Shih Tzu, de 10 anos de idade. Foi relatado o histórico de equimoses generalizadas no corpo, notadas durante o banho. O exame clínico foi realizado, com exame físico geral sem alterações, animal apresentava-se bem disposto, várias equimoses pelo corpo. Os exames complementares efetuados foram:

Exames Solicitados		Data dos Exames				
Exames	Valores de Referência	28/06	01/07	03/07	04/07	07/07
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	5,5-8,5	7,38	2,25		1,97	1,84
Hemoglobina (g/dl)	12-18	16,00	6,40		5,50	5,70
Hematócrito (%)	37-55	48	18		16	17
Pesquisa de Hemocitozoários		Negativo				
ALT (U/l)	7- 80	82,20	618	825	943	329,50
Creatinina (mg/dl)	0,5 – 1,5	0,98	0,60		0,87	
Contagem de plaquetas/mm <sup>3</sup>	200.000 – 500.000	6.000	4.000		8.000	
TP (segundos)	Normal até 5	10,50				
TPPa (segundos)	Normal de 6 a 16.	> 180				
GGT (U/l)	1,2 – 8			134		
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,1 – 0,7			0,40		

**Tabela 2:** Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 2.

Como a suspeita inicial foi de infecção por hemocitozoários, logo após da colheita dos exames, o animal recebeu uma aplicação de imidocarb na dose de 5 mg/Kg, como terapia inicial. Assim que os resultados dos exames foram analisados, foi iniciada a terapia com prednisona na dose de 1 mg/ Kg BID durante 7 dias.

Na semana seguinte o animal retorna com o relato de grave piora no quadro, agora com apatia, anorexia, sem melhora das equimoses. Nova coleta de sangue foi realizada, para hemograma, contagem de plaquetas, bioquímica sanguínea.

Além de ser mantida a terapia com prednisona e doxiciclina, foi realizada uma transfusão sanguínea.

Na semana posterior à transfusão, nova coleta de sangue foi realizada para hemograma, contagem de plaquetas, proteínas totais, ALT, Creatinina.

Após os resultados não foi evidenciada sinais de melhora e houve a necessidade de uma nova transfusão de sangue.

Depois de 3 dias da segunda transfusão, nova coleta de sangue foi realizada pra eritrograma e ALT.

Neste mesmo dia o animal não resistiu e veio a óbito na mesma noite.

#### Discussão:

É sabido que em alguns casos não há resposta do paciente à terapia, como assim afirma Feldman(2000). Porém penso que nesse caso houve um agravo, pelo uso precoce do imidocarb, que é utilizado amplamente nos tratamentos para infecções por hemocitozoários, mesmo havendo conhecimento de ser uma droga potencialmente tóxica, podendo levar a dano renal e necrose hepática, como afirma Lobetti(2004).

Como era de conhecimento o potencial tóxico do imidocarb, foi feita a tentativa de buscar informações na bula, quanto a efeitos adversos, e quais procedimentos o fabricante recomendaria, informação essa inexistente na bula. A busca no site do fabricante deste medicamento também não foi significativa, pois também não havia maiores informações técnicas. Foi então realizado o contato telefônico com a área técnica da empresa fabricante, onde também não foi possível obter qualquer informação sobre a toxicidade do produto, sendo dito que esta era uma informação confidencial. O que pessoalmente acho isso vergonhoso, pois o fabricante faz parecer que uma droga é eficiente e segura até para uso profilático, mas simplesmente nega o acesso da informação nos casos em que um possível efeito adverso acontece.

Sobre as transfusões de sangue, o comentário a fazer é que não foram feitas no intuito de aumentar o número de plaquetas circulantes, pois já era sabido que o tempo que estariam à disposição seria fugaz. Optou-se pela transfusão na tentativa de diminuir a grave anemia que se instalara naquele momento. E assim como sugeriu Feldman (2000) a transfusão serviu para tentar manter o animal vivo, tentativa essa que veio a não se concretizar. Foi avisado ao clínico a necessidade de realização do teste de compatibilidade sanguínea, mas não posso afirmar que foram feitas em nenhuma das ocasiões, pois não nos foi solicitado ao laboratório.

### **3.3 Caso clínico 3:**

Em julho de 2006, chega à clínica, uma fêmea da espécie canina, de 10 anos de idade. Apresenta equimoses abdominais de forma súbita. Ao exame físico, apresentava-se muito bem disposta, alimenta-se bem, exame geral dentro da normalidade. Tem histórico de cardiopatia.

Cabe salientar que está apresentando uma recidiva, pois apresentou o mesmo quadro no ano anterior, com um diagnóstico de hemocitozoários positivo em lâmina para *Ehrlichia sp.* Que não foi confirmado pelo exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) realizado. Mas recebeu o tratamento por precaução até o recebimento do resultado do exame.

Os exames complementares solicitados foram:

Exames Solicitados		Data dos Exames					
Exames	Valores de Referência	01/08	04/08	14/08	21/08	24/08	04/09
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	5,5-8,5	7,34		7,03	7,26	6,61	6,21
Hemoglobina (g/dl)	12-18	17,00		16	16,10	16,10	15,10
Hematócrito (%)	37-55	48		45	45	49	43
Pesquisa de Hemocitozoários							
ALT (U/l)	7- 80		46,60				
Creatinina (mg/dl)	0,5 – 1,5						
Contagem de plaquetas/mm <sup>3</sup>	200.000 – 500.000	8.000		55.000	84.000		39.000
TP (segundos)	Normal até 5		10,10				
TPPa (segundos)	Normal de 6 a 16.						

**Tabela 3:** Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 3.

Exames	Valores de Referência	13/09	22/09	14/10	20/10	20/11	00/12
Eritrócitos (milhões/mm <sup>3</sup> )	5,5-8,5	6,40	6,71	6,43	6,70		
Hemoglobina (g/dl)	12-18	15,20	15,3	16,30	17,10		
Hematócrito (%)	37-55	43	43	47	50		
Pesquisa de Hemocitozoários						Positivo	Negativo
Contagem de plaquetas/mm <sup>3</sup>	200.000 – 500.000	77.000	103.000	40.000		85.000	98.000

**Tabela 4:** Exames solicitados e respectivos resultados, do caso clínico 3.

Foi instituída a terapia com prednisona na dose de 1 mg/ Kg.

Após 10 dias do início do tratamento foi repetida a colheita de sangue para repetir a contagem de plaquetas.

Como foi evidenciado um discreto aumento no número de plaquetas, resolveu-se então aumentar a dose da prednisona para 2 mg/kg. Realizada nova contagem de plaquetas depois de 1 semana.

Como não houve resposta eficiente na terapia com corticóide, resolveu-se realizar um mielograma. Mielograma: celularidade normal, com hiperplasia do setor megacariocítico e eritróide.

Outras opções de tratamento foram avaliadas, como o emprego de drogas mais potentes, como ciclofosfamida e vincristina, ou mesmo a opção da realização de esplenectomia. Levando em conta que o animal é cardiopata, e tem idade relativamente avançada, optou-se apenas pelo controle periódico do animal e manutenção do tratamento medicamentoso e controle periódico das plaquetas.

Os controles vinham sendo realizados mensalmente, com número de plaquetas de no máximo ao redor de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. No controle realizado no mês de dezembro, além da contagem de plaquetas foi realizada a pesquisa de hemocitozoários com resultado positivo de *Anaplasma platys*. Recebeu tratamento com doxiciclina na dose de 10 mg/kg por 21 dias, e após nova contagem de plaquetas, o número de plaquetas foi de 98.000 plaquetas/ mm<sup>3</sup>.

### Discussão:

Segundo Feldman(2000) o ideal é que se consiga chegar novamente ao número de plaquetas normais para a espécie. Mas em casos onde o paciente não responde completamente à medicação, opta-se por manter o nível de plaquetas entre 50.000 e 100.000 plaquetas/ mm<sup>3</sup>. E foi o

máximo que se conseguiu alcançar, durante o período acompanhado, não foi possível elevar o número de plaquetas circulantes ao número fisiológico normal.

Neste caso, não foi possível tentarmos drogas alternativas como ciclofosfamida, ou vincristina, que segundo Feldman(2000) também seriam opções válidas, porém com maiores possibilidades de efeitos colaterais. Rozanski et al(2002) indica a associação de prednisona juntamente com vincristina, como sendo mais eficiente do que o tratamento apenas com a prednisona, mas o veterinário clínico responsável pelo caso optou por usar apenas a terapia com corticosteróides.

No primeiro episódio de trombocitopenia, o paciente voltou ao número fisiológico de plaquetas circulantes, o que já não foi possível na recidiva, onde se fez necessário desde então um tratamento com corticosteróides de manutenção, que foi mantido por períodos intermitentes, para tentar minimizar efeitos colaterais da terapia intensiva com corticosteróides.

Outro fator complicante nesse caso, foram os diagnósticos de infecção por hemocitozoários, no primeiro episódio, no qual foi diagnosticado *Ehrlichia sp.*, onde teríamos uma TIM secundária. Porém esse diagnóstico não foi confirmado no PCR. No segundo episódio de TIM, houve um diagnóstico positivo para *Anaplasma platys*, que de forma geral, não seria compatível com os sintomas apresentados pelo animal, visto o resultado do mielograma, do qual se esperaria uma aplasia de medula, e não uma reação compensatória do setor eritróide e megacariócítico.

#### **4.CONCLUSÕES:**

Como o esperado, desde o começo do estudo sobre o tema, foi possível reparar junto ao laboratório clínico que esta patologia é relativamente comum na clínica de pequenos animais. E assim como a literatura indica, as fêmeas foram mais acometidas do que os machos.

Os sintomas mais comuns, além da trombocitopenia, são as petéquias na mucosa, equimoses e hematomas dérmicos.

A diferenciação entre TIM primária e TIM secundária não é simples, uma vez que nem sempre é possível evidenciar que problema primário provocou a instalação da TIM. Outro problema relacionado com o diagnóstico de TIM é a relação estreita com infecção por hemocitozoários, que tanto pode ser um diagnóstico diferencial no caso de TIM primária, como pode ser a causa da trombocitopenia, no caso de TIM secundária.

O prognóstico pode ser variável, dependendo da resposta individual do paciente à terapia imunossupressora.

Coletas periódicas de amostras de sangue para contagens de plaquetas de controle são necessárias para os pacientes que passaram por pelo menos um episódio de TIM, e nos animais que necessitam de terapia contínua, o controle deve ser maior, para averiguar se estão ocorrendo efeitos adversos decorrentes da terapia.

## 5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SCOTT, M.A. **Immune-mediated thrombocytopenia**. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. Schalm's Veterinary Hematology. 5º ed. Philadelphia. 2000. Lippincott Williams & Wilkins. Cap. 68. pag 478 – 484.

TILLEY, L.P.; SMITH JR, F.W.K. **Trombocitopenia imunomediada**. In:\_\_\_\_\_Consulta Veterinária em 5 minutos. Espécies canina e felina. 2º ed. Baltimore. 2000. Manole. pag. 1244-1245.

KOHN, B. **Immune-mediated thrombocytopenia – current approach**. 2003. Bangkok. Resumos . World Small Animal Veterinary Association. World Congress Proceedings. 2003.

JAIN, N. C. **Essentials of Veterinary Hematology**, Malvern, Pennsylvania: Lea &Febiger, 1993, p. 105-132.

NORRIS, C.V. **Textbook of Veterinary Internal Medicine – client information series**. In: [www.cloudnet.com/~jdickson/imhaitphandout.htm](http://www.cloudnet.com/~jdickson/imhaitphandout.htm)

ROZANSKI, E.A.; CALLAN, B.; HUGHES, D.; SANDERS, N.; GIGER, U. **Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs**. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol 220,nº 4, pag 477- 481.

LOBETTI, R. **Canine e feline babesiosis**. Rhodes. Resumos. World Small Animal Veterinary Association.2004.

JACKSON, M.L.; KRUTH, S.A. **Immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in de dog: a retrospective study of 55 cases diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine**. Canadian Veterinary Journal. 1985. Vol 26. pag 245-250.

LOPES, S.T.A.; CUNHA, C.M.S. **Patologia Clínica Veterinária**. UFSM Santa Maria, 2002.