

Trombocitopenia imunomediada canina: Relato de caso

Beatriz Pinatti Pietro ¹
Mara Lúcia Gravinatti²

Resumo

As plaquetas são células presentes no sangue produzidas pela medula óssea e fazem parte do sistema hemostático (hemostasia primária), que quando em diminuição de número (trombocitopenia) pode resultar em hemorragias agudas. A trombocitopenia imunomediada (TIM) pode ser classificada em primária – geralmente idiopática, ou secundária (associada a outra enfermidade), seu diagnóstico pode ser complexo por não haver um teste específico, sendo conduzido por exclusão de outros fatores. O presente trabalho tem como objetivo apresentar um caso clínico condizente a trombocitopenia imunomediada em um cão, discorrendo sobre seu diagnóstico e conduta terapêutica.

Descritores: hemostasia, clínica médica, diagnóstico clínico.

Introdução

As plaquetas são células presentes no sangue oriundas de megacariócitos na medula óssea e fazem parte do sistema hemostático (SILVA, 2017). São responsáveis por formar um agregado plaquetário no endotélio vascular danificado, com o intuito de iniciar a formação do tampão hemostático (hemostasia primária) sobre a superfície que sofreu injúria e assim, minimizar perdas sanguíneas e promover a restauração vascular normal (CASTRO et al., 2006).

Várias condições podem causar a diminuição das plaquetas (trombocitopenia), como: a) redução na produção (trombocitopoiese); b) aumento da destruição e/ou consumo; c) uso de medicamentos e/ou radiação; d) pelo sequestro ou perda de plaquetas; e) esplenectomia; e, f) por doenças concomitantes (autoimunes, crônicas) e/ou infecciosas (SILVA, 2017).

E por tais fatos, é extremamente importante investigar a causa da trombocitopenia, visto que quando a contagem de plaquetas é inferior a 25.000 (referência: 150-500.000/mm³), pode resultar em hemorragias agudas, do tipo externas (o que facilita o diagnóstico), com perdas aparentes; quanto internas, que são de difícil diagnóstico, sendo necessário a avaliação de cavidade abdominal e/ou torácica (THRALL et al., 2015).

¹ Discente em Medicina Veterinária do Centro Universitário Central Paulista (UNICEP). ORCID: 0009-0000-5917-250X. E-mail: beatrizpietro21@gmail.com

² Docente em Medicina Veterinária do Centro Universitário Central Paulista (UNICEP). ORCID: 0000-0003-0862-4873. E-mail: maralgravinatti@gmail.com

A trombocitopenia imunomediada (TIM) é um distúrbio hemostático primário cuja evolução pode desencadear hemorragias, tanto em tecido subcutâneo quanto em órgãos, cursando ao óbito (SILVA, 2017). Se apresentando pela destruição acelerada das plaquetas mediada por anticorpos, principalmente IgG, que se estão ligados à superfície das plaquetas e consequentemente causam sua destruição prematura por macrófagos no baço e fígado (KOHN, 2003).

Esta afecção não tem predisposição por idade, e pode acontecer em qualquer raça de cães, no entanto, Cocker Spaniel, Poodle e Old English Sheepdog podem ser mais predispostos por um histórico genético. Também se verifica que fêmeas apresentam duas vezes mais chances do que machos e que a espécie felina é menos acometida (KOHN, 2003).

A TIM é classificada em primária (idiopática; não associativa) e secundária (associativa) (KOHN, 2003; NELSON; COUTO, 2015; LEVINE, 2023). Na primária, os anticorpos são dirigidos contra antígenos plaquetários (autoanticorpos antiplaquetários), ou seja, a destruição das plaquetas ocorre por um defeito na regulação imune. A causa dessa ação ainda é desconhecida, mas direcionadas as glicoproteínas de membranas das plaquetas IIb/IIIa de cães, e deve ser considerada na ausência de outra doença identificável, visto que este é um diagnóstico de exclusão de doenças subjacentes (KOHN, 2003; NELSON; COUTO, 2015).

Já na secundária, os anticorpos que causam a destruição das plaquetas devido os antígenos plaquetários alterados durante a evolução da doença, como outros antígenos estranhos ou imunocomplexos, ocorrendo em consequência de: a) doença inflamatória e uso de medicamentos (sulfonamidas, cefalosporinas, fenobarbital); b) neoplasia (linfoma, hemangiossarcoma, tumores em glândulas mamárias); c) doenças infecciosas (erliquiose, babesiose, leishmaniose, leptospirose, dirofilariose) (NELSON; COUTO, 2015); ou, d) transfusões sanguíneas (KOHN, 2003; TILLEY; SMITH Jr., 2011; SILVA, 2017).

Muitos pacientes não apresentam sintomatologia ou são inespecíficos (letargia e anorexia) (SIMÕES, 2008; TILLEY; SMITH Jr., 2011). Já entre os sintomas, é possível destacar: sangramentos em pele e mucosas (equimoses, petéquias), epistaxe, sangramentos gastrointestinais (melena, hematoquezia e hematêmese), oculares (hifema, subretinal) levando a quadros de cegueira, até colapso (KOHN, 2003; FELDMAN et al., 2003; TILLEY; SMITH Jr., 2013), além de hematúria e mucosas hipocoradas. A literatura também coloca a

possibilidade da Síndrome de Evans, um processo concomitante de TIM e anemia hemolítica imunomediada (AHIM) (FELDMAN et al., 2003; NELSON; COUTO, 2015)

De acordo com Nelson e Couto (2015), o início da TIM ocorre de forma repentina e o óbito rápido de cães não é esperado, a menos que esteja associada a AHIM. Assim, os animais acometidos passam a apresentar quadro de anemia moderada a grave, com taquipneia, taquicardia, intolerância ao exercício e apatia. Contagens de plaquetas em cães portadores de TIM geralmente permanece abaixo de $30.000-40.000/\text{mm}^3$, podendo ou não ocasionar em sangramentos espontâneos, visto que já foi relatado cães com plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$ que não evidenciam sangramentos, classificados como assintomáticos (KOHN, 2003).

O diagnóstico de TIM é confirmado pela exclusão de outras doenças que também causam trombocitopenia grave (NELSON; COUTO, 2015). Isso porque, até hoje, não existe um teste padrão ouro, nem que seja capaz de diferenciar a primária da secundária (TILLEY; SMITH Jr., 2011).

Logo se faz necessário uma investigação completa, contando com: a) o histórico do paciente; b) exames hematológicos (hemograma e perfil de hemostasia), com visualização microscópica de lâmina de esfregaço; c) perfis bioquímicos (função renal e hepática); d) urinálise; e) sorologia e PCR para descartar infecções; f) ultrassonografia abdominal; e, g) exames de imagem para avaliação de possíveis neoplasias e/ou metástases (KOHN, 2003).

O teste de Coombs pode ser solicitado se houver suspeita de AHIM ou Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (KOHN, 2003; TILLEY; SMITH Jr., 2011). A avaliação da medula óssea é indicada em casos indefinidos e/ou que não se tem resposta ao tratamento de TIM (KOHN, 2003) e é o mais confiável, possibilitando a exclusão de neoplasias medulares, aplasia megacariocítica, anemia aplástica e a mieloptose (NELSON; COUTO, 2015).

O tratamento da TIM consiste no uso de fármacos imunossupressores e a remoção do agente desencadeante, bem como tratamento da doença subjacente (KOHN, 2003.). Mas, por haver potencial infecção oculta e predisposição a infecção por imuno-desregulação a terapia imunossupressora predispõe infecções secundárias, sendo comum a necessidade de antibioticoterapia associada (KOHN, 2003; NELSON; COUTO, 2015).

Os glicocorticoides em doses altas são indicados, pois agem de maneira a bloquear a destruição plaquetária mediada por macrófagos, sendo prednisona (prednisolona) a primeira escolha de tratamento, em dose de 1-2mg/kg a cada 12 horas em cães (NELSON; COUTO,

2015). Sendo que a redução na produção de anticorpos pelos glicocorticoides só ocorre depois de semanas de tratamento (KOHN, 2003), então deve-se monitorar pela normalização da contagem plaquetária (≥ 200.000 plaquetas/mm³), dando início a redução gradual da dose inicial – 25% a cada 2-3 semanas, até serem realizadas em dias alternados e a estabilização plaquetária pela menor dose efetiva (KOHN, 2003; MEEKING; HACKNER, 2013). Cães que não aceitam glicocorticoides orais, pode ser conduzido o uso de dexametasona (0,25-0,6 mg/kg, IV, SID) (KOHN, 2003; NELSON; COUTO, 2015).

Quando a trombocitopenia é refratária, não respondendo apenas a corticoterapia, é recomendada a associação de agentes imunossupressores (atentando-se a possíveis efeitos colaterais) (JERICÓ et al., 2015): a) Ciclosporina, imunossupressor (2,5mg/kg, VO, BID); b) Danazol, hormônio esteroide sintético (5-10mg/kg, VO, BID); c) Azatioprina, (2 mg/kg, VO, SID); d) Imunoglobulina humana (0,5g-1g/kg, IV, SID) (KOHN, 2003); e) Micofenolato (10-20mg/kg, VO, BID) (MEEKING; HACKNER, 2013; CUMMINGS; RIZZO, 2017). A resposta ao tratamento deve ser esperada dentro de 2-11 dias (média 4 dias), também visualizando o aumento das plaquetas (KOHN, 2003).

Uma dose de vincristina (0,02 mg/kg, IV) deve ser considerado no início do curso do tratamento para cães com TIM grave (contagem de plaquetas <15.000 uL) ou aqueles apresentando evidências de hemorragia (NELSON; COUTO, 2015), pois há evidências do benefício desse fármaco na associação com glicocorticoides (KOHN, 2003).

Este paciente também precisará de terapia suporte, devendo ser estritamente monitorado e ser mantido em repouso, para a minimização de traumas. Sendo contraindicado a aplicação de injeções ou infusões subcutâneas e intramusculares devido ao risco de sangramentos (KOHN, 2003; TILLEY; SMITH Jr. 2011). O uso de protetores gástricos é indicado (bloqueadores de di-hidrogênio (H₂) ou inibidores da bomba de prótons e sucralfato) por ajudar frente efeitos adversos gastrointestinais (NELSON; COUTO, 2015), assim como transfusões sanguíneas (total fresco ou plasma rico em plaquetas) devem ser consideradas (KOHN, 2003).

O prognóstico normalmente é favorável com terapia intensiva, incluindo a TIM secundária, quando a doença subjacente é tratada. Casos em que acontece AHIM concomitante (Síndrome de Evans), o prognóstico se torna reservado (KOHN, 2003). A maioria dos cães respondem ao tratamento médico (NELSON; COUTO, 2015), podendo ocorrer recidivas na

maioria dos casos no início da redução gradual da dose do glicocorticoide, ou por falta de comprometimento do proprietário (TILLEY; SMITH Jr., 2011).

Após a síntese do curso clínicos da trombocitopenia imunomediada ter sido elucidada, o objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico de um cão com sinais e sintomas condizentes com esta enfermidade.

Relato de caso

A paciente, uma fêmea canina, sem raça definida, de 9 anos de idade, foi atendida em 2023, apresentando petéquias em região abdominal (Figura 1) que aumentaram no percurso até a clínica veterinária, segundo tutora.



Figura 1. Presença de petéquias (pontos avermelhados/arroxeados) em região inguinal e abdominal de paciente em primeira consulta.

Em exame físico foi observado mucosa oral pálida, sopros em ausculta cardíaca (não identificado grau), pressão arterial sistêmica (PAS) 200 mmHg, frequência cardíaca de 128 bpm, frequência respiratória de 48 mrpm, tempo de preenchimento capilar (TPC) em 3 segundos, temperatura retal 39.1 °C, com paciente em estado de alerta. Em realização de A-fast

não foi observado presença de líquido livre e/ou sangramento ativo, apesar do abdômen abaulado, sendo pedido exame ultrassonográfico para avaliação precisa.

A paciente passou por exames laboratoriais: a) hemograma – anemia normocítica normocrômica, com presença de anisocitose e policromasia, e intensa trombocitopenia (10.000 uL/mm³); leucograma sem alterações; b) avaliação de lesão e função hepática (ALT, FA, Globulina e Albumina) e de função renal (Creatinina, Ureia) – sem alterações; c) teste rápido 4DX (Idexx®) para identificação de hemoparasitoses – negativos.

As suspeitas iniciais foram de hemoparasitose, trombocitopenia imunomediada e neoplasia. Então foi sugerido repetir o hemograma em 48 horas e prescrito o uso de ácido tranexâmico (Transamin® - 20mg/kg, TID, por 3 dias) para controle de sangramentos, e prednisolona (0,5 mg/kg, SID, por 7 dias) devida suspeita de doença imunomediada. Também indicado passar a pomada a base de polissulfato de mucopolissacarídeo em gel (Hirudoid®) de forma tópica nos hematomas.

No retorno, a paciente mantinha as mucosas hipocoradas e as petéquias evoluíram para hematomas difusos, saindo da região hipogástrica para mesogástrica e epigástrica (Figura 2), e novos hematomas em região de coleta sanguínea (veia jugular). Em resultado de hemograma houve piora na anemia – hematócrito 36% para 32% (referência 38- 47%, animais acima de 8 anos) e trombocitopenia (5.400 uL/mm³).

Na ultrassonografia abdominal foi verificado esplenomegalia, aumento de ambas as adrenais, lama biliar e rins com morfologia senil. Foi recomendado aumentar a dose de prednisolona de 0,5 para 1mg/kg (BID, por 5 dias). Também prescrito uso do ácido ursodesoxicólico (Ursacol®) 10 mg/kg, manipulado líquido para tratamento da lama biliar.

Foi conduzida a pesquisa de perdas de sangue em fezes (melena) pelo teste de peroxidase com água oxigenada, sendo iniciado o uso de Sucralfato (0,4g/animal, BID, por 10 dias) com intervalos de pelo menos 2 horas entre medicações e/ou alimentação.

Figura 2. Demarcação de hematomas difusos na região abdominal.



A conduta da repetição do hemograma dentro de 48 horas permaneceu, e o terceiro laudo demonstrou uma discreta melhora das plaquetas ($15.000/\text{mm}^3$), mas com piora do quadro anêmico, sendo observado presença de eritroblastos, macroplaquetas e anisocitose; e ao leucograma, uma leucocitose por neutrofilia.

Outros exames foram solicitados, como a contagem de reticulócitos ($238.680,00/\text{mm}^3$) com grau moderado de regeneração medular, e também bilirrubina total e frações, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa) que não apresentaram alterações, já o fibrinogênio estava aumentado (688 mg/dL – referência: $100\text{ a }500\text{mg/dL}$).

O quarto hemograma, quadro anêmico (normocítica normocrômica, com anisocitose e policromasia) tendo presença de 5% de metarrubricitos e leucocitose por neutrofilia com monocitose, porém com aumento significativo de plaquetas ($135.000/\text{mm}^3$).

O caso da paciente foi encaminhado para uma hematologista, que manteve a suspeita de TIM (trombocitopenia imunomediada), mantendo o tratamento com prednisolona (1mg/kg , BID) sendo acrescentado um novo imunossupressor micofenolato na dose de 10 mg/kg , BID.

Em exame físico, a paciente não apresentava novas petéquias e/ou hematomas, porém as mucosas ainda pálidas e teste de peroxidase positivo em fezes.

Após dezoito dias de tratamento, a paciente apresentou estabilidade das plaquetas ($236.000/\text{mm}^3$) também com melhora de anemia e leucocitose, sendo que o teste de peroxidase em fezes já não era mais positivo e sem novas aparições de petéquias.

Com isso, iniciou-se o processo de desmame do corticoide e do micofenolato (perdurando por aproximadamente 90 dias) apresentando todos os parâmetros normalizados e plaquetas com $280.000/\text{mm}^3$, recebendo alta clínica.

Discussão

A paciente apresentou os sinais clínicos clássicos da trombocitopenia imunomediada citados em literatura, como petéquias, hematomas e mucosa hipocorada, bem como perdas de sangue em fezes (melena) positivo ao teste de peroxidase positivo com água oxigenada (KOH, 2003).

Os dos primeiros hemogramas que apresentavam trombocitopenia (10.000 e $5.400/\text{mm}^3$ plaquetas) corroboram a suspeita de TIM justamente por apresentar grau moderado a grave ($<50.000/\text{mm}^3$) (NELSON; COUTO, 2015; LEVINE et al., 2023), e a prescrição da terapia com glicocorticoide.

Os exames realizados sem alterações também corroboram ao pensamento de TIM, visto que não houve a detecção de nenhuma outra doença subjacente causadora de trombocitopenia. Deixando também evidente a sua dificuldade de comprovação devido à falta de diagnóstico preciso e definitivo, conforme expressado por Tilley & Smith Jr. (2011).

Portanto, o tratamento foi conduzido pela imunossupressão inicial em baixa dose, sendo necessário seu aumento (prednisolona - $0,5\text{mg/kg}$ para 1mg/kg) (NELSON; COUTO, 2015; LEVINE et al, 2019) e associação ao micofenolato de mofetil (10 mg/kg , BID) (CUMMINGS; RIZZO, 2017).

Os autores Cumming & Rizzo (2017) mostram que o micofenolato associado ao glicocorticoide, possui efeitos semelhantes ao uso da ciclosporina, que é o fármaco mais comumente associado para tratamento de TIM, porém apresenta um alto custo, o que limita seu uso em alguns casos. Então, o micofenolato está se tornando uma opção mais acessível, com bons resultados, acrescidos de vantagens de apresentar uma menor frequência de efeitos adversos. Vale ressaltar que o micofenolato já é utilizado para tratamento de AHIM, miastenia

gravis, doença inflamatória intestinal, glomerulonefrite e meningoencefalomielite (YAU; BIANCO, 2014).

A paciente em questão recebeu alta após término de tratamento, um hemograma controle foi realizado cinco meses depois e os resultados foram positivos, não havendo alteração plaquetária e nem em células vermelhas e brancas, indicando que a paciente manteve o *status* fisiológico adequado. Seu prognóstico foi favorável, como discutido por Kohn (2003) e Caboz (2013), a maioria dos casos possuem prognóstico reservado a favorável, quando seguido tratamento da maneira correta, a taxa de resposta a terapia inicial é de 80 - 95%, e aqueles que não respondem a terapia inicial, ainda podem ter prognóstico favorável se prolongado o tratamento e utilizando terapias combinadas.

O risco de recidiva é de aproximadamente 40% dos casos, sendo resolvido pela administração do mesmo tratamento com glicocorticoides e imunossupressor, ou em alguns casos sendo necessário a continuidade do tratamento de maneira vitalícia. Quanto a taxa de óbitos pela TIM, cerca de 30% dos cães acometidos evoluem para óbito ou são eutanasiados, no início do tratamento ou devido à recorrência e/ou gravidade da doença (KOHN, 2003).

Conclusão

Conclui-se que a TIM como a doença hemostática adquirida, mais frequente em cães, que pode iniciar de maneira silenciosa e que requer atenção dos tutores, principalmente em relação aos sinais clínicos que vão de inespecíficos a sangramentos em pele. Por ser uma doença autoimune, há chances de recidivas e de pacientes que necessitam do tratamento pelo resto da vida, mas assim como o paciente aqui relatado, pode haver “cura” e/ou controle, sendo importante sempre o cuidado e o olhar atento ao animal.

Referências

CABOZ, M. Clínica de animais de companhia. 2013. 122 p. Relatório de Estágio, Mestrado em Medicina Veterinária - Escola de Ciências e Tecnologia, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade de Évora. Évora, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10174/18390>>. Acesso em 7 out. 2024.

CASTRO, H. C.; FERREIRA, B. L. A.; NAGASHIMA, T.; SCHUELER, A.; RUEFF, C.; CAMISASCA, D.; MOREIRA, G.; SCOVINO, G.; BORGES, L.; LEAL, M.; FIGUEIRA, M.; PASCHOAL, P.; BERNARDO, V.; BOURGUINHON, S.; RODRIGUES, C. R.; SANTOS, S. O. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*,

v. 42, n. 5, p. 321–332, 2006.

CUMMINGS, F. O.; RIZZO, S. A. Treatment of presumptive primary immunemediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil *versus* cyclosporine in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. v. 58, p. 96–102, 2017.

FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5 ed. Philadelphia. 2000. Lippincott Williams & Wilkins. Cap 68. p. 478-484.

JERICÓ, M. M., ANDRADE NETO; J. P., KOGIKA, M. M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

KOHN, B. Immune-mediated thrombocytopenia-current approach. 28th Congress of the World Small Animal Veterinary Association, 2003. Disponível em: <<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8768&catId=18823&id=3850070>>. Acesso em: 24 set. 2024.

LEVINE, D. N., KIDD, L.; GARDEN, O. A.; BROOKS, M. B.; GOGGS, R.; KOHN, B.; MACKIN, A. J.; ELDERMIRE, E. R. B.; CHANG, Y.; ALLEN, J.; CHRISTOPHERSON, P. W.; GLANEMANN, B.; MARUYAMA, H.; NASKOU, M. C.; NIELSEN, L. N.; SHROPSHIRE, S.; VIAL, A. K.; BIRKENHEUER, A. J.; FORMAN, M. A.; HANZLICEK, A. S.; LANGNER, K. F.; LASHNITS, E.; LUNN, K. F.; MAKIELSKI, K. M.; ROURA, X.; SPADA, E. ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune thrombocytopenia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. v.38, p.1958-1981, 2023.

MEEKING, S. A.; HACKNER, S. G. Trombocitopenia Imunomediada. *In: MAZZAFERRO, E. M. Emergências e Cuidados Críticos: Em Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2013. p 667-674.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Tradução BOMBARDIERI, C. R. *et al.* 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

SILVA, M. N. *Hematologia Veterinária: produção de material didático*. 2017. 58 p. Dissertação Mestrado em Patologia Clínica Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Federal do Pará, Belém, 2017. Disponível em: <https://rosepepe.com.br/acquerello/wp-content/uploads/2017/12/Livro_Hematologia_Veterinaria.pdf>. Acesso em: 24 set. 2024.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 2 ed. São Paulo: Roca, 2015.

TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. *Consulta veterinária em 5 minutos: espécies caninas e felinas*. 5 ed. Barueri, SP: Manole, 2015. 1560 p.

YAU, V. K., BIANCO, D. Treatment of five haemodynamically stable dogs with immune-mediated thrombocytopenia using mycophenolate mofetil as single agent. *Journal of Small Animal Practice*. v. 55, n. 6, p. 330-333, 2014.

Agradecimentos

Agradeço a Deus inicialmente, por me permitir viver essa vida e ter colocado a Medicina Veterinária como parte essencial dela. A minha família, por me permitir estudar aquilo que tanto almejei e por me darem a chance de correr atrás dos meus sonhos, acompanhando de perto toda a minha trajetória, com todo seu apoio. Um obrigada especial à minha orientadora, por compartilhar e dedicar todo seu conhecimento e tempo, contribuindo diretamente na minha formação. E aos animais, que fizeram e fazem da minha vida mais feliz.