

Associação do sulfato de vincristina no manejo terapêutico da trombocitopenia imunomediada canina: relato de caso

Association of vincristine sulfate on therapeutic management of canine immune-mediated thrombocytopenia: a case report

Resumo

A trombocitopenia imunomediada, destruição plaquetária mediada pelas respostas humoral e celular, é observada com frequência na espécie canina, especialmente nas fêmeas de meia-idade das raças spaniel e Doberman. A primeira linha terapêutica envolve a administração de corticoides em doses imunossupressoras e, nos casos refratários, a associação farmacológica a outros agentes imunomoduladores faz-se necessária. A presente descrição de caso objetiva relatar o sucesso na associação do sulfato de vincristina à corticoideterapia (Dexametasona), durante o período de hospitalização de cão com trombocitopenia imunomediada primária e sangramentos espontâneos relacionados, bem como discutir as modalidades terapêuticas presentes na literatura.

Summary

Immune-mediated thrombocytopenia, platelet destruction mediated by humoral and cellular responses, is frequently observed in dogs, especially in middle-age females of spaniels and Doberman breeds. The first line therapy involves the administration of corticosteroids in immunosuppressive doses and, in refractory cases, the pharmacological combination with other immunomodulatory agents seems often necessary. This case report describes the successful combination of vincristine sulfate to glucocorticoids (Dexamethasone) during the hospitalization of a dog with primary immune-mediated thrombocytopenia and related spontaneous bleeding, and discusses the therapeutic modalities in the literature.

Recebido em 25 de agosto de 2014 e aprovado em 7 de setembro de 2014

Fabio Navarro Baltazar¹

Alex Lafarti de Sena²

Cecília F. B. Augusto²

Andréa Chemin²

Carla Alice Bearl³

Marcelo Quinzani³



Palavras-chave

Trombocitopenia.
Autoimunidade. Cães.

Keywords

Thrombocytopenia.
Autoimmunity. Dogs.

O termo trombocitopenia se refere à diminuição na contagem plaquetária para valores abaixo dos limites de normalidade, e sua gênese está alicerçada sobre três situações patológicas distintas, caracterizadas por queda na produção de plaquetas pela medula óssea, destruição periférica e sequestro esplênico, respectivamente (IZAK; BUSSEL, 2014). A primeira das situações clínicas citadas pode ser exemplificada nas síndromes que levam à falência medular como anemias aplásticas e síndromes mielodisplásicas, ou processos neoplásicos, como nos linfomas, leucemias, mieloma múltiplo e metástases diversas (ASTER, 1966). Os processos destrutivos periféricos podem ser observados na coagulação intravascular disseminada e destruições mediadas imunologicamente, e o sequestro plaquetário, por sua vez, ocorre principalmente nas esplenopatias, com especial destaque para os casos de envolvimento neoplásico (ASTER, 1966). Sendo assim, define-se trombocitopenia imunomediada como a condição clínica na qual se observa destruição plaquetária por macrófagos, após fagocitose mediada pela imunidade humoral, por meio da produção de anticorpos contra os antígenos de membrana da superfície de plaquetas (SCOTT, 2005). Nesse contexto, os anticorpos IgG são os mais frequentes e podem ter ação inclusive sobre os megacariócitos, além das plaquetas circulantes (BOMMER et al., 2008).

Em seres humanos, a doença é caracterizada como púrpura trombocitopênica idiopática, frequente em crianças, e definida pela

1 Médico Veterinário – Clínica Médica de Pequenos Animais – Hospital Veterinário Pet Care

2 Médico Veterinário – Unidade de Terapia Intensiva – Hospital Veterinário Pet Care

3 Médico Veterinário – Diretoria Clínica – Hospital Veterinário Pet Care

ocorrência de trombocitopenia isolada com curso clínico agudo ou crônico, quando persiste além de 1 ano, sendo esta forma prevalente em adultos, onde 5,6 a 20 para cada 100 mil indivíduos são acometidos, predominando em mulheres (KRETLI et al., 2011). Nos cães, a doença é conhecida por trombocitopenia imunomediada idiopática, de ocorrência primária ou secundária, e observada com maior frequência em adultos jovens, fêmeas, das raças spaniel e Dobermann (COOK et al, 1994). Os sinais clínicos envolvidos na maioria dos casos, e comuns a ambas as espécies, são petéquias, sufusões, equimoses, gengivorragias, hemorragia digestiva, hematúria, sangramentos intracranianos e outras diáteses hemorrágicas graves e potencialmente fatais, relatadas em 5% dos seres humanos acometidos (KRETLI et al., 2011; LITTLEWOOD, 2001).

As bases terapêuticas no controle da doença em ambas as espécies são bastante semelhantes, apesar da farmacoterapia ser iniciada em seres humanos apenas quando a contagem plaquetária mostra-se inferior a 20 mil/mm³ ou quando sangramentos espontâneos estão presentes, uma vez que pacientes com trombocitopenia leve a moderada (entre 30 mil e 50 mil/mm³) e assintomáticos tendem a curso clínico insidioso e autolimitante (KRETLI et al., 2011). Os corticosteroides são os fármacos de primeira escolha, e a maior parte dos cães afetados pela doença irão apresentar contagem de plaquetas superior a 50 mil/mm³ após 7 dias de tratamento em dose imunossupressora (LEWIS; MEYERS, 1996). Outros fármacos imunossupressores podem ser associados nos casos refratários à terapêutica inicial, dos quais apenas a Vincristina (VINC) e a Imunoglobulina Intravenosa Humana (hIVIG) são citados como efetivos em estudos retrospectivos (WHITLEY; DAY, 2011).

A Vincristina, extraída da planta *Vinca rosea* Linn, é um fármaco amplamente utilizado na oncologia médico-veterinária. Porém, em doses menores (0,02 mg/kg), pode ser empregada como fármaco adjuvante na trombocitopenia imunomediada. Sua propriedade quimioterápica está alicerçada na afinidade pela proteína tubulina, bloqueando sua polimerização e gerando destruição dos microtúbulos, o que impedirá a formação do fuso mitótico e a subsequente divisão celular (FARO et al., 2008). No contexto destrutivo imunomediado, a estimulação da linhagem megacariocítica medular e bloqueio da fagocitose de plaquetas opsonizadas por macrófagos justificam seu emprego terapêutico (LEWIS; MEYERS, 1996).

Balog e colaboradores (2013), em estudo clínico randomizado prospectivo, envolvendo o emprego de VINC e hIVIG em pacientes com a doença plaquetária em questão, constataram que o tempo de recuperação dos indivíduos inseridos em ambos os grupos foi menor do que aqueles tratados apenas com glicocorticoide e destes, o grupo no qual a vincristina foi utilizada apresentou o menor tempo de recuperação (6 dias). Logo, o presente relato tem por objetivo descrever o sucesso no manejo terapêutico da

trombocitopenia imunomediada em cão com o emprego da associação de Sulfato de Vincristina à corticoideterapia.

Descrição do Caso

Um cão da raça poodle, com seis anos de idade, foi admitido no ambulatório do Hospital Veterinário Pet Care, com histórico de petéquias e equimose em flanco havia cinco dias do atendimento, e nos dois dias anteriores passara a apresentar gengivorragia espontânea, apesar de manutenção na disposição e apetite, e ausência de sangramentos gastrointestinal e urinário. Ainda no que se refere ao histórico, o animal havia sido vacinado dois dias antes do surgimento das alterações cutâneas acima descritas, por colega, que tomou conhecimento dos sinais clínicos subsequentes e solicitou avaliação hematológica completa, na qual se observou 12 mil/mm³ plaquetas (sem outras alterações relevantes), e iniciou terapia com Doxiciclina (5 mg/Kg/ BID P.O.) e Prednisona (2 mg/Kg BID). Após 72 horas da terapia em questão, o animal foi submetido a reavaliação hematológica pelo colega, a qual demonstrou 10 mil/mm³ plaquetas e 22 mil/mm³ leucócitos (sem outras alterações), momento esse no qual passou a apresentar sangramento oral espontâneo e foi encaminhado a este estabelecimento. No exame físico, foram observadas mucosas normocoradas, hidratação boa, inúmeras petéquias distribuídas pelo tronco e região ventral de abdome, além de grande equimose em flanco esquerdo (área onde foi vacinada) e gengivorragia. O animal encontrava-se ainda normotérmico (39,0°C) e sem alterações na palpação abdominal e auscultação cardiopulmonar. Previamente à admissão terapêutica intensiva, foram solicitados novo hemograma e avaliação bioquímica completa, além de sorologia (Elisa) para *Dirofilaria Immits*, *Erlichia canis*, *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, urina tipo I e exame ultrassonográfico abdominal, nos quais se destacaram, respectivamente, anemia normocítica normocromica (hematócrito 19,4%), índice de reticulócitos de 0,81 (padrão não regenerativo), 33,28 mil/mm³ leucócitos com desvio à esquerda (1.664 bastonetes), 11 mil/mm³ plaquetas, e negatividade para os agentes infecciosos pesquisados (os demais resultados mostraram-se sem valor diagnóstico). Logo, durante o tratamento intensivo, a antibioticoterapia iniciada pela colega foi mantida e a corticoideterapia introduzida por meio de Dexametasona na dose de 0,5 mg/kg/sid intravenosa, além de Cloridrato de Ranitidina, Sucralfato e Ácido Tranexâmico como terapia suporte, em doses e frequência usuais. Nos três primeiros dias de internação, a contagem de plaquetas se manteve baixa (11 mil/mm³, 8 mil/mm³ e 10 mil/mm³ respectivamente), concomitantemente à manutenção de leucocitose (33 mil/mm³, 30,56 mil/mm³ e 30,98 mil/mm³) e queda progressiva no hematócrito (19,4%, 9,3% e 8%), momento no qual foi procedida transfusão de 360 ml de sangue total, elevando o hematócrito a 32% (a contagem plaquetária pós-transfusional revelou-se em 10 mil/mm³). A decisão de imunossupressão

quimioterápica foi tomada no dia subsequente, quando se optou pela associação de Sulfato de Vincristina, na dose de 0,02 mg/kg intravenosa, em aplicação única, ao protocolo terapêutico vigente até o momento. As avaliações hematológicas sequenciais demonstraram importante resposta na contagem plaquetária nos dois dias seguintes de terapia intensiva (264 mil/mm³ e 256 mil/mm³), com manutenção do hematócrito (26%) e resolução da leucocitose (21 mil/mm³ e 15,6 mil/mm³ respectivamente). Logo, o animal foi liberado com prescrições do mesmo suporte gastrointestinal e antibioticoterapia iniciados no período de internação, além de Prednisolona (2 mg/kg/bid) por tempo indeterminado (na dependência dos próximos resultados laboratoriais).

Discussão

A utilização do sulfato de vincristina em cães com trombocitopenia imunomediada foi descrita pela primeira vez em 1982 (GREENE et al., 1982). Outros agentes imunossuppressores, como ciclofosfamida, azatioprina, e danazol não possuem sua eficácia determinada por estudos controlados para essa afecção; apenas por relatos individuais ou ensaios limitados a poucos pacientes. Fármacos como Leflunomide e Ciclosporina apresentaram efeitos positivos na recuperação hematológica, porém, após alguns dias do início da terapia, foram constatados efeitos colaterais limitantes (BIANCO; HARDY, 2009). No presente caso clínico, a suspeita de destruição plaquetária imunomediada surgiu a partir da negatividade do resultado sorológico para alguns dos principais agentes infecciosos incriminados na trombocitopenia canina (apesar da possibilidade de ausência de soroconversão até o momento da investigação laboratorial), ausência de perdas (como causa da plaquetopenia) e de resposta terapêutica à Doxiciclina, mesmo após cinco dias de administração. A transfusão de concentrado de plaquetas não foi procedida devido a sua contra-indicação nas suspeitas de processos imunomediados, uma vez que pode aumentar o estímulo à destruição plaquetária, como já descrito previamente (ABRAMS-OGG et al., 1993). Além disso, a decisão de adição do sulfato de vincristina ao protocolo medicamentoso deu-se pela ausência de resposta terapêutica aos corticosteroides após cinco dias de administração, e persistência da gengivorragia durante esse período, sinais estes que poderiam ter sido associados a outras diáteses hemorrágicas, com consequente diminuição da sobrevida. Desse modo, a rápida recuperação da contagem de plaquetas, observada 24 horas após aplicação de Vincristina, reforça sua eficácia no presente caso clínico.

Conclusão

A trombocitopenia imunomediada em cães, na dependência de seu curso clínico, pode trazer severas consequências ao paciente, especialmente nos casos de importante queda na contagem plaquetária, como sangramentos em sistema nervoso central e diminuição da sobrevida. Desse modo, o sucesso na associação terapêutica utilizada para o caso

clínico em questão oferece ao clínico de pequenos animais a possibilidade do emprego do Sulfato de Vincristina, na dose descrita neste trabalho, como segunda linha de tratamento para os pacientes com destruição plaquetária imunomediada, refratários à corticoideterapia inicial, com as vantagens de baixo custo terapêutico, fácil administração e diminuição do tempo total de hospitalização. ✎

Referências

- ABRAMS-OGG, A. C. G.; KRUTH, S. A.; CARTER, R. F.; VALLI, V. E.; KAMEL-REID, S.; DUBE, I. D. Preparation and transfusion of canine platelet concentrates. *American Journal of Veterinary Research*, v. 54, p. 635-642, 1993.
- ASTER, R. H. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *Journal of Clinical Investigation*, v. 45, p. 645-657, 1966.
- BALOG, K.; HUANG, A. A.; SUM, S. O.; MOORE, G. E.; THOMPSON, C.; SCOTT-MONCRIEF, J. C. A Prospective Randomized Clinical Trial of Vincristine versus Human Intravenous Immunoglobulin for Acute Adjunctive Management of Presumptive Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, p. 536-541, 2013.
- BIANCO, D.; HARDY, R. M.; Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 45, p. 147-150, 2009.
- BOMMER, N. X.; SHAW, D. J.; MILNE, E. M.; RIDYARD, A. E. Platelet distribution width and mean platelet volume in the interpretation of thrombocytopenia in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v. 48, p. 518-524, 2008.
- COOK, A. K.; BERTOY, E. H.; GREGORY, C. R.; STEWART, A. F. Effect of oral cyclosporine in dogs with refractory immune-mediated anaemia or thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 08, p. 170, 1994.
- FARO, A. M.; DALECK, C. R.; SANTANA, A. E.; NARDI, A. B.; MOTTA, F. R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida: estudo experimental. *ARS Veterinária*, v. 24, n. 1, p. 1-8, 2008.
- GREENE, C. E.; SCOGGIN, J.; THOMAS, J. E.; BARSANTI, J. A. Vincristine in the treatment of thrombocytopenia in five dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 180, p. 140-143, 1982.
- IZAK, M.; BUSSEL, J. B. Management of thrombocytopenia. *F1000 Prime Reports*, v. 6, n. 45, p. 1-10, 2014.
- KRETLI, W. S. C.; MOTA, B. C.; ANDRADE, G. H. A.; GONTIJO, J. R.; SILVA, J. R.; LOPES, J. H. M.; LAFETÁ, L.; BRANDÃO, L. I.; ALVES, L.; SILVA, R. P. Púrpura trombocitopênica idiopática: etiopatogênese, diagnóstico e tratamento em adultos. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 21, p. 7-10, 2011.
- LEWIS, D. C.; MEYERS, K. M. Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 10, p. 207-218, 1996.
- LITTLEWOOD, J. D. Doenças Sanguíneas e dos órgãos hematopoiéticos. In: DUNN, J. K. *Tratado de medicina de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2001. p. 759-813.
- SCOTT, M. A. Immune-mediated thrombocytopenia. In: FELDMAN, V. B.; ZINKL, F. G. *Schalm's veterinary hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. p. 478-486.
- WHITLEY, N. T.; DAY, M. J. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *Journal of Small Animal Practice*, v. 52, p. 70-85, 2011.