



Evento: XXX Seminário de Iniciação Científica, XXIII Jornada de Extensão e XII Seminário de Inovação e Tecnologia.

INTOXICAÇÃO POR CICLOSPORINA EM RESPOSTA AO TRATAMENTO DE TROMBOCITOPENIA IMUNOMEDIADA¹

CYCLOSPORIN POISONING IN RESPONDE TO THE TREATMENT OF IMMUNE-MEDIATED THROMBOCYTOPENIA

Nome Júlia Vitória Alves Pereira², Diego de Freitas Souto³, Cristiane Beck⁴

¹ Relato de Estágio Clínico II no curso de Medicina Veterinária – UNIJUI.

² Estudante do curso de Medicina Veterinária – UNIJUI, julia.pereira@sou.unijui.edu.br

³ Médico Veterinário, Zootecnista, Supervisor de Estágio Clínico II, diegosoutosg@yahoo.com.br

⁴ Professora Orientadora Mestre em Medicina Veterinária da UNIJUI, cristiane.beck@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

A manifestação de trombocitopenia imunomediada (TIM) tem maior frequência em cães, considerado um distúrbio hemostático, nessa afecção o sistema imunológico causa a destruição de suas próprias plaquetas, direcionando anticorpos, principalmente IgG que se ligam a superfície das mesmas, apresentando menor número de plaquetas circulantes. Com base em sua etiologia, pode ser classificada como TIM primária ou secundária. Na ausência de doença identificável, é referido como TIM primária, tendo seu diagnóstico feito por eliminação de enfermidades subjacentes. Na TIM secundária, existem fatores que podem desencadear como: doenças infecciosas (erliquiose, babesiose, leishmaniose, leptospirose, dirofilariose, entre outras), neoplasias, drogas (sulfonamidas, vacinas, cefalosporinas, fenobarbital) e transfusões sanguíneas (MASSAGARDI, 2017).

Ciclosporina é uma proteína reguladora endógena cíclica, hidrofóbica, lipofílica, originada da fermentação de duas espécies de fungos: *Trichoderma polysporum* e *Cylindrocarpon lucidum*. Segundo estudos, sua atividade antimicrobiana tem ação branda e há capacidade em inibir a proliferação de linfócitos, induzindo imunossupressão seletiva (FERREIRA, 2013). Desde a descoberta das propriedades imunossupressoras, ocorre uma rápida expansão de seu uso no tratamento de desordens imunológicas.

No presente trabalho será relatado e discutido o caso de uma canina, sem raça definida (SRD), 13 anos de idade, vítima de intoxicação por superdosagem de ciclosporina ao tratamento da TIM.



METODOLOGIA

Foi atendida no Hospital Veterinário Pet Home- 24 horas, em Porto Alegre/RS, uma canina, fêmea, SRD, 13 anos, com 6,400kg, castrada, com vacinas atrasadas, vermífugos em dia, e sem uso de antiparasitários externos e medicações de uso contínuo. A canina veio encaminhada pois havia realizado exames pré-cirúrgicos em outra clínica veterinária, para realização de profilaxia dentária. Como hemograma, albumina (ALB), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), ureia, creatinina, ecocardiograma e eletrocardiograma para a realização do procedimento cirúrgico. Diante os resultados dos exames, foi observado trombocitopenia significativa. A orientação foi a busca de um clínico geral para investigação da diminuição na contagem de plaquetas circulantes.

Em consulta com clínico geral, os parâmetros estavam normais, mas havia presença de petéquias no abdômen, sem algia abdominal, nódulos e febre. Foram solicitados novos exames, hemograma, bioquímico, exame 4DX (IDEXX®) para pesquisa de Dirofilariose, Erliquiose, Doença de Lyme e Anaplasmose, além dos exames complementares de imagem, como ultrassonografia abdominal e ecocardiograma. Indicou-se a realização do exame de PCR para dar continuidade a pesquisa de hemocitozoários, porém a tutora negou, devido ao alto valor do mesmo. Ao receber resultados dos exames, a alteração evidenciada foi a trombocitopenia e ureia aumentada. No exame ultrassonográfico observou-se aumento esplênico e a pesquisa de hemoparasitas foi negativa. Desta forma, considerando o histórico da paciente de estar desprotegida contra ectoparasitas, com presença de petéquias no abdômen, esplenomegalia realçada em ultrassonografia abdominal realizado pelo método FAST (avaliação focal da queixa principal), fora o acesso à rua, e contactantes, o médico veterinário optou por iniciar o tratamento para Babesiose, que se enquadra aos sinais clínicos explícitos pela canina, assim como alterações no hemograma, em especial a trombocitopenia. O tratamento estipulado foi com Dipropionato de Imidocarb (5 mg/kg) por via subcutânea, com duas doses no intervalo de 14 dias. Foi aplicado atropina (0,02 mg/kg) por via intramuscular, 20 minutos antes da aplicação do antiparasitário, desta forma, é possível reduzir efeitos adversos. Com associação a doxiciclina (5 mg/kg) via oral, BID, durante 14 dias e prednisolona (0,5 mg/kg) por via oral, SID, por 3 dias, e após reduzir para a dose de (0,25 mg/kg) por mais 3 dias. Devido a trombocitopenia persistente foi indicado um hematologista para esclarecer a causa.



Após 41 dias da consulta com clínico geral, a paciente retorna em plantão veterinário no Hospital com queixa principal de vômito com odor fétido e apatia severa. Tutora relata ter consultado a canina com especialista indicado neste período e que estava seguindo tratamento receitado pela hematologista há cerca de um mês, com prednisolona; ciclosporina BID; omeprazol, receitado para tratar a suspeita de TIM. Durante anamnese a paciente apresentou vomito e fezes, no exame físico apresentava leve algia e tensão abdominal com temperatura retal de 39.2°C. O animal foi internado e realizou-se ultrassonografia abdominal, onde expôs: estômago repleto de conteúdo gástrico, presença de gases e aumento esplênico. Em radiografia surgiu a suspeita de corpo estranho, obstrução ou torção gástrica. Foi feita nova coleta de sangue objetivando informações do quadro geral da canina. Sucedeu-se com acesso venoso para fluidoterapia com Ringer Lactato, administração de metadona (0,3mg/kg) por via subcutânea; Cerênia® (0,1mg/kg) por via intravenosa; Emedron® (0,5mg/kg) por via intravenosa e simeticona (2,5ml) por via oral. Durante a internação cumpriu-se o tratamento que vinha sendo feito para a TIM, com administração de prednisolona; ciclosporina e omeprazol. Durante as primeiras horas de internação a paciente apresentou declínio significativo no seu estado, com anorexia, apatia, êmese, hematoquezia assídua, e insuficiência renal aguda (IRA) e úlcera gástrica.

Ao reavaliar todo o quadro clínico e histórico da paciente, o clínico geral entrou em contato com a tutora, onde foi percebido a superdosagem do fármaco ciclosporina, que estava sendo administrado (3,5ml) a cada 12 horas, por via oral, com objetivo de imunossupressão, afim de reverter a TIM. Ao estranhar o volume da medicação, contactou a médica veterinária hematologista responsável pelo tratamento, que confirmou a dose de ciclosporina correta 0,35ml BID, por via oral. Em seguida, a conduta foi de correção da dosagem da ciclosporina, associado ao tratamento suporte para as enfermidades causadas pela intoxicação devido superdosagem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos apontam que fêmeas caninas de meia idade foram mais acometidas pela TIM do que machos, mesmo sabendo que não é uma doença relacionada ao sexo ou idade. Os imunossupressores são os fármacos de eleição para o tratamento terapêutico deste distúrbio hemostático (COUTO, 1994).



Intoxicações por ciclosporina não são frequentes na rotina veterinária, um fármaco que é muito utilizado em dermatopatias, como a dermatite atópica canina (DAC). Entende-se que a ciclosporina leva 15 dias para iniciar seu efeito farmacocinético no organismos dos animais, deste modo associa-se a glicocorticoides. O que predispõem a um tempo maior para apresentar sinais de intoxicação, que são, principalmente a insuficiência renal aguda, seguido por distúrbios gastrointestinais.

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor usado para doenças autoimunes e transplantes de órgãos. Habitualmente, apresentam menos efeitos colaterais, especialmente em cães, do que outros fármacos desse grupo. Ao contrário da maioria dos imunossupressores, não causa mielossupressão, sua ação ocorre ligando-se no receptor específico celular na calcineurina e inibe os linfócitos T auxiliares (LTa, LTh, CD4), inibindo de forma reversível e seletiva, a fase inicial de ativação dos LTa pelo antígeno e também a produção de numerosas citocinas, especialmente a IL-2, também inibe a síntese de outras citocinas como IL3, IL4, interferon γ , TNF- β .

Este fármaco apresenta fraca ação sobre outras células que atuam na resposta imunitária, inibindo a sobrevivência de mastócitos, sua resposta secretória após a estimulação, a liberação de histamina dos mastócitos, a produção de prostaglandinas e a secreção de citocinas (ANDRADE, 2018). De modo geral, a ciclosporina inibe a infiltração celular dependente de IgE e mastocitária em seios infiltratórios, impedindo reações de hipersensibilidade tardia.

Os mais frequentes efeitos adversos relatados em cães são os transtornos gastrointestinais, como vômitos, diarreia e anorexia. O caso relatado aqui demonstrou sinais gastrointestinais além da IRA como consequência de superdosagem.

Pode ocorrer também hiperplasia gengival e papilomas, que já foram descritos com uso prolongado em cães, nefrotoxicidade e neurotoxicidade em altas concentrações. Em gatos foram relatados infecções secundárias e tumores. Alguns fármacos como cimetidina, eritromicina e cetoconazol, aumentando a concentração da ciclosporina, fazendo interação medicamentosa. Na literatura terapêutica veterinária as doses recomendadas para cães são de 3 a 7 mg/kg, via oral e gatos 3 a 5 mg/kg via oral, variando de acordo com o tratamento (ANDRADE, 2018). A canina recebeu por mais de 30 dias uma dose 10 vezes a dose indicada, o que ocasionou a exacerbação dos efeitos colaterais desse fármaco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



O tratamento da TIM primária evoluiu muito nos últimos anos proporcionando uma remissão do quadro de formas mais efetivas e seguras, minimizando efeitos colaterais a longo prazo.

Não é comum casos de intoxicações pelo uso de ciclosporina, tendo poucos relatos sobre a sua ação tóxica, porém, no caso relatado, reversível, onde a canina segue tratamento corretamente para a trombocitopenia sem sequelas de intoxicação, após o uso adequado da dose e do apoio terapêutico aos efeitos colaterais ocorridos. Compreende-se que o uso indiscriminado de imunossuppressores para qualquer afecção pode resultar danos, pois todo fármaco é passível de efeitos adversos.

Na rotina clínica veterinária deve-se atentar aos tutores para que erros sobre volume de doses não aconteçam, pois com a evolução da indústria farmacêutica veterinária, cada vez mais se tem medicações para uso diário e contínuo dos animais, o que segue dois viés, onde possibilita maior qualidade de tratamento aos animais domésticos, e outro, com maior risco pelo uso indevido dos mesmos.

Palavras-chave: trombocitopenia imunomediada, plaquetas, intoxicação, ciclosporina, cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, Silvia Franco. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2018: p. 08-1325.

COUTO GC, Nelson RW, Bunch SE, Grauer GF, et al. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan: 1994.

FERREIRA AL, Rocha CP, Vieira LM, et. al. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos**. Vet Bras Farm. 2013; 94 (2): 94-101.

MASSAGARDI, Bruna de Moraes. **Trombocitopenia imunomediada**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Santo Amaro - Unisa, São Paulo, 2017.

NORRIS C. **Anemia Hemolítica Imunomediada e Trombocitopenia Imunomediada**. In: Ettinger SJ, Feldman EC. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e Gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 2004. p. 2064.