

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

HIPOPLASIA DE MEDULA INDUZIDA POR ADMINISTRAÇÃO DE CIPIONATO DE ESTRADIOL¹

Tatiane Weiler², Cristiane Beck³, Denize Da Rosa Fraga⁴, Raquel Baumhardt⁵.

¹ Relato de caso acompanhado durante Estágio Clínico I do curso de Medicina Veterinária da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI

² Graduando do Curso de Medicina Veterinária da UNIJUI - tati_weiler@hotmail.com

³ Professora Mestre em Medicina Veterinária da UNIJUI - DEAg, cristiane.beck@unijui.edu.br

⁴ Professora Mestre em Medicina Veterinária da UNIJUI - DEAg, denise.fraga@unijui.edu.br

⁵ Médica Veterinária do Hospital Veterinário da UNIJUI – raquel.baumhardt@unijui.edu.br

Introdução

Os uso de hormônios contraceptivos são métodos utilizados para controle gestacional e interrupção da gestação em cadelas, sendo uma das opções requisitadas com frequência. Os contraceptivos a base de estrogênio são utilizados na terapêutica de doenças como incontinência urinária, enfermidades prostáticas, neoplasias anais e interrupção gestacional em cães (ECHEVERRI, 2015).

A administração exógena de estrógeno tem como objetivo inibir a dominância de algum folículo ovariano e desencadear uma ação luteolítica. Esse medicamento possui a capacidade de promover o fechamento da junção entre útero e tubas uterinas, o que impede a migração do embrião para o útero e consequentemente, a gestação. Outra forma de ação do estrógeno, é o efeito degenerativo sobre embriões e o endométrio, dificultando ou impedindo a implantação embrionária (FRANCO, 2009). Hormônios a base de estrógeno possuem como efeito adverso piometra, infertilidade, anorexia, mucosas pálidas, petéquias, equimoses e melenas, podendo ser associado à hipoplasia/aplasia medular, em decorrência de uma mielossupressão (FRANCO, 2009).

A anemia aplástica ou aplasia medular é uma afecção pouco frequente em animais de companhia e não possui predileção por raça, sexo ou idade. Esta pode ocorrer de forma aguda ou crônica e se caracteriza por uma pancitopenia do sangue periférico e uma hipoplasia das células eritróide, mielóide e megacariocítica na medula óssea, o que acarreta em substituição do tecido hematopoiético por tecido adiposo (MORAES, 2010).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo relatar os principais aspectos da hipoplasia e aplasia medular provocada pela toxicidade dos contraceptivos a base de compostos estrogênicos utilizados para interromper gestação indesejada em cadelas.

Metodologia

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

No dia 04 de fevereiro de 2015, foi atendido um canino no Hospital Veterinário da UNIJUÍ, Rio Grande do Sul- Brasil, com aproximadamente 8 anos, SRD, fêmea, pesando 9 Kg, com a queixa principal de sangramento na vulva.

Na anamnese, a proprietária relatou que a paciente havia apresentado cio há aproximadamente um mês e foram realizadas de duas ou três doses de contraceptivo a base de Ciprionato de Estradiol, pois, suspeitava-se que a paciente havia entrado em contato com machos nesse período. No dia seguinte a paciente apresentou vômito e diarreia durante um dia e na semana que antecedia a consulta, passou a apresentar sangramento pela vulva, a qual foi tratada com injeções intramusculares de um fármaco que não sabiam identificar.

Ao exame físico, observou-se parâmetros vitais fisiológicos, apatia e presença de sangramento vulvar. Após realizar exames complementares, concluiu-se o diagnóstico de piometra e realizou-se o encaminhamento da paciente para a cirurgia de retirada de útero e ovários (Ovariohisterectomia).

Após nove dias da cirurgia, a proprietária retornou com queixa de aparecimento de hemorragias cutâneas. Realizou-se, então, um hemograma e bioquímico para avaliação do estado de saúde, onde pode-se constatar uma anemia regenerativa normocítica normocrômica com presença de eritroblastos, policromasia e severa trombocitopenia, encaixando-se, juntamente com a aplicação de dose excessiva de Ciprionato de Estradiol, com uma intoxicação por contraceptivos a base de estrogênio, com consequente hipoplasia medular.

Devido a progressão constante da hipoplasia medular, indicou-se à proprietária a manutenção da internação da paciente, para que pudessem ser realizados tratamentos de suporte, entretanto, a proprietária decidiu por realizar o tratamento na sua residência, retornando ao Hospital apenas para coletas de sangue e exames complementares, para avaliação da evolução hematológica e condições de saúde da paciente. Apesar da realização de tratamentos a base de Doxiciclina e hemoterapia durante as consultas, a proprietária relatou que a paciente entrou em óbito, não sendo disponibilizado o animal para necrópsia.

Resultados e Discussões

Após realizar anamnese, exame físico e complementares, chegou-se ao diagnóstico provável de hipoplasia de medula induzida pelo uso de hormônios a base de estrogênio. A paciente, primeiramente, apresentou um quadro de piometra, em função da alta dose de estrógeno aplicado para interromper uma possível gestação. Nos exames complementares realizados para obtenção desse diagnóstico, foi constatado que haviam alterações hematológicas e à imagem de ultrassom. No hemograma, observou-se anemia normocítica normocrômica (Hemácia 3,7 mm³; Hemoglobina 7,9 g/dl; Hematócrito 23,4%; VCM 63,2 fL; CHCM 33,8 g/dl) e severa trombocitopenia (4,9 mm³).

Na ultrassonografia constatou-se um aumento da ecogenicidade do cortex renal e definição corticomedular alterada de ambos os rins, aumento de volume do útero, distendido por um líquido

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

anecogênico, parede mal definida e espessada, sugerindo diagnóstico de piometra. O uso de estrógenos para prevenção da prenhez é contra-indicado por aumentar a incidência de piometra, pois o estrógeno exógeno aumenta o número de receptores de progesterona no útero (CHEN, 2007).

Optou-se, então, pelo tratamento cirúrgico como terapêutica, com a realização de uma Ovariohistectomia. Como fármaco auxiliar utilizou-se Dipirona 25mg/Kg, Meloxicam 0,2mg/Kg, Metronidazol 15mg/Kg e Cefazolina 30mg/Kg, com suporte de fluidoterapia. De acordo com (Chen, 2007), o tratamento cirúrgico é o mais indicado, já que a septicemia e/ou a endotoxemia podem se desenvolver de forma rápida e progressiva. A fluidoterapia é indicada para auxiliar e melhorar a função renal, mantendo assim, uma boa perfusão tecidual e corrigir desequilíbrios eletrolíticos. Recomenda-se também, o uso de antibiótico de amplo espectro de ação até obter testes de susceptibilidade aos antibióticos.

Passados nove dias após a cirurgia, a paciente retornou apresentando hemorragias cutâneas. Realizou-se então, o exame físico de rotina, onde pode-se constatar a presença de petéquias e equimoses cutâneas, observadas principalmente na região ventral do abdômen, orelhas e na mucosa bucal. Em seguida, solicitou-se um hemograma e bioquímico sérico para avaliação hematológica, renal e hepática da paciente. O hemograma apresentou um quadro de anemia regenerativa normocítica normocrômica (Hemácia 4,9 mm³; Hemoglobina 10,4 g/dl; Hematócrito 32,2%; VCM 64,8 fL; CHCM 32,3 g/dl) e severa trombocitopenia (4,0 mm³), presença de nove eritroblastos, policromasia, anisocitose e severa trombocitopenia.

Segundo Thrall (2007), a aplasia de medula é caracterizada por uma anemia não regenerativa, acompanhada de uma trombocitopenia e neutropenia, já a hipoplasia de medula é caracterizada pela diminuição de alguma das três categorias de células sanguíneas. De acordo com Franco, (2009). a utilização de contraceptivos estrogênicos podem desenvolver sérios danos à medula óssea, podendo ocasionar o óbito nos cães, principalmente por esta espécie ser mais sensível aos efeitos mielotóxicos dos estrógenos, quando comparado a outras.

Ao exame bioquímico, constatou-se aumento nas enzimas hepáticas ALT, Albumina, FA e GGT, sugerindo um comprometimento hepático. Suspeitando-se de hemoparasitose, preconizou-se o uso de Doxiciclina 40mg/ml intravenoso. Segundo Pandey e Pandey (2014), em um estudo realizado com ratos, o estrógeno mostrou possuir ação hepatotóxica, com inchaço do tecido hepático, congestão de veias centrais e tecidos hepáticos, degeneração de hepatócitos, áreas focais de hemorragia, podendo chegar a necrose e fibrose hepática, sendo que a severidade das lesões está diretamente relacionada com a quantidade de doses administradas no paciente.

De acordo com Moraes (2010), o tratamento para aplasia medular é limitado e com prognóstico geralmente desfavorável, indicando-se a hemoterapia, segundo Trall (2007), em casos de anemia grave causada por hemorragias agudas, trombocitopenia e distúrbios na coagulação. A terapia transfusional é um ótimo adjuvante em animais com distúrbios de hemostasia (LUCIDI, 2007).

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

Segundo Moraes (2010), o lítio tem sido empregado e amplamente estudado em casos de aplasia medular induzida por estrógeno, obtendo resultados satisfatórios, pois estimula a divisão das células tronco pluripotentes por um mecanismo ainda desconhecido, mas há hipótese de sua ação por estimulação primária da divisão celular.

A hemoterapia foi realizada na paciente e o doador foi selecionado de acordo com as orientações descritas por Viana (2006), onde os doadores devem estar magros, possuir entre 2 e 5 anos, peso superior a 25 kg, apresentar boa saúde, imunizado contra as principais doenças, livre de ectoparasitas e apresentar um hematócrito acima de 40%. Entretanto, não realizou-se a reação cruzada, como recomendado afim de avaliar a compatibilidade do receptor com o doador, o que acarretou em uma reação imunológica na paciente, que após receber aproximadamente 200 ml de sangue, iniciou um quadro de hipersensibilidade aguda, apresentando sinal clínico de angioedema. A terapia foi descontinuada.

Afim de avaliar a reação hematológica em relação a transfusão, realizou-se outro hemograma e observou-se o quadro de anemia normocítica normocrômica (Hemácia 5,0 mm³; Hemoglobina 11,4 g/dl; Hematócrito 32,4%; VCM 64,4 fL; CHCM 35,2 g/dl). No leucograma observou-se aumento dos neutrófilos não segmentados (448 mm³), acompanhada de trombocitopenia severa (10 mm³), porém com aumento das células eritróides e plaquetas, quando comparadas ao hemograma realizado anteriormente à transfusão sanguínea. O aumento de neutrófilos com desvio a esquerda e anemia regenerativa, pode ocorrer da liberação de fatores estimulantes de colônia por macrófagos ativados (THRALL, 2007).

A aplasia medular, geralmente se caracteriza por neutropenia, trombocitopenia e anemia que varia de moderada a intensa. A repopulação medular é incerta e, quando observada, pode levar de semanas a meses (MORAES, 2010). No caso clínico em questão, o último hemograma realizado na paciente, indicou o agravamento da anemia e evolução da hipoplasia medular da série eritrocitária. O hemograma apresentou uma anemia regenerativa macrocítica hipocromica (Hemácia 2,2 mm³; Hemoglobina 6,1 g/dl; Hematócrito 20,4%; VCM 90,3 fL; CHCM 29,9 g/dl), neutrofilia (neutrófilos segmentados 441 mm³; neutrófilos não segmentados 12.936 mm³), severa trombocitopenia (8 mm³), presença de 36 eritroblastos, hipocromasia, policromasia, anisocitose e presença de corpúsculo de Howell Jolly, consequente de uma resposta da medula óssea ao estado anêmico, função esplênica reduzida ou uso de glicocorticóides em cães e pode indicar uma tentativa de recuperação celular (GONZÁLEZ, 2008).

Uma alternativa ao uso de estrógenos como abortivo é a aplicação de antagonistas de progesterona, como o aglepristone ou Mifepristone, que tem taxa de sucesso girando em torno de 97% dos casos. Esta droga mostra excelente tolerância, apresentando baixa ocorrência de efeitos colaterais, dispondo-se como terapêutica abortiva totalmente satisfatória e aplicável em qualquer período da gestação (BRUNCKHORST, 2000).

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

Apesar do protocolo terapêutico instituído ser coerente com algumas descrições, o efeito tóxico do estrógeno não pode ser revertido, o que levou a paciente ao óbito. O animal não foi disponibilizado para necrópsia.

Conclusão

Diante do relato de caso clínico em questão, pode-se concluir que o uso de medicamentos a base de estrógeno pode implicar em grandes consequências para a saúde do animal, podendo, inclusive, acarretar o óbito do paciente. Portanto, cabe ao médico veterinário orientar o uso do estrógeno de maneira consciente, afim de minimizar as consequências e efeitos colaterais do mau uso desse medicamento.

Palavras-Chave

Hipoplasia medular; Aplasia medular; hemograma; Intoxicação.

BIBLIOGRAFIA

- CHEN, Ricardo Felice Fan; ADDEO, Patrícia Mara Dainesi ; SASAKI, Adolfo Yoshiaki. Piometra aberta em uma cadela de 10 meses. Revista Acadêmica. Curitiba, v. 5, n. 3, p. 317-322, jul./set. 2007. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gYzyLyvINfsJ:www2.pucpr.br/reol/index.php/academica%3Fdd99%3Dpdf%26dd1%3D1857+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>> Acesso em: 02 Jun. 2015.
- ECHEVERRI, Diego; RODRIGUEZ, Victoria. Pancitopenia en un canino ocasionada por la administración de estrogenos para evitar una prez no deseada. Revista MVZ Cordoba, Córdoba, v. 12, n. 2, Jul. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01222682007000200014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 Jun. 2015.
- FRANCO, Rodrigo Prevedello. et al. Intoxicação por contraceptivo à base de estrógeno em cadela: relato de caso. Revista Unimar Ciências. Marília, São Paulo . v. 1-2, 2009. p33-36. Disponível em: <http://www.unimar.br/publicacoes/2011/unimar_ciencias18.pdf#page=33> Acesso em: 02 Jun. 2015.
- GONZÁLEZ, Félix H. Diaz; SILVA, Sérgio Ceroni da. Patologia clínica veterinária: texto introdutório, Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da UFRGS Porto Alegre. 2008. 342 p. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/lacvet/livros/Analises_Clinicas_Vet.pdf> Acesso em: 02 Jun. 2015.
- LUCIDI, Cynthia. Terapia transfusional em cães com distúrbios hemostáticos. Trabalho de qualificação de Mestrado em Patologia Clínica Veterinária Unesp. Botucatu, 2007. Disponível em: <http://www.hemoterapet.com.br/pdf/qualificacao_final.pdf> Acesso em: 02 Jun. 2015.
- MORAES, Livia Fagundes. Aplasia medular em cães. Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages, v.9, n.1, 2010. Disponível em: <http://rca.cav.udesc.br/rca_2010_1/11Moraes%20e%20Takahira.pdf> Acesso em: 02 Jun. 2015.
- PANDEY, Govind ; PANDEY, S. P. Experimental hepatotoxic model caused by ethinyl oestradiol. International Journal of Animal, Veterinary, Fishery and Allied Sciences, India. v. 1. p. 1-5. 2014.

Modalidade do trabalho: Relato de experiência
Evento: XXIII Seminário de Iniciação Científica

Disponível

em:

<http://www.researchgate.net/publication/270761697_Experimental_hepatotoxic_model_caused_by_ethinyl_oestradiol> Acesso em: 02 Jun. 2015.

SONTAS, H. B. et al. Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review. The Canadian Veterinary Journal. Canadá. v. 50(10). Out. 2009 p. 1054–1058. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748286/>> Acesso em: 02 Jun. 2015.

THRALL, M. A. et al. Classificação e diagnóstico de anemia, In: Ibid. (Ed.), Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. Roca, São Paulo. 2007 p.78-83.

VIANA, F. A. B. et al. Fundamentos de terapêutica veterinária. Belo Horizonte: FEPMVZ.p. 222 v.1. 2006. Disponível em: <<http://www.vetarq.com.br/2009/09/fundamentos-de-terapeutica-veterinaria.html>> Acesso em: 02 Jun. 2015.

BRUNCKHORST, Claudia Stoll; VUON, Laudinor de; BARNABE, Renato Camparaut Interrupção eletiva da gestação em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758)* Revista Veterinária Animal Science, v. 37, n. 3, p. 221-228, 2000. São Paulo. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:1ICQs8bHOAwJ:www.revistas.usp.br/bjvras/article/download/5819/pdf+&cd=3&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>> Acesso em: 02 Jun. 2015.