

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA
VETERINÁRIA

ISABELA VIEIRA CARNEIRO

**MEDICINA INTEGRATIVA PARA O TRATAMENTO DE HIPOPLASIA
MEDULAR EM CADELA INDUZIDA POR ADMINISTRAÇÃO DE CIPIONATO
DE ESTRADIOL: RELATO DE CASO**

Uberlândia

2020

ISABELA VIEIRA CARNEIRO

**MEDICINA INTEGRATIVA PARA O TRATAMENTO DE HIPOPLASIA
MEDULAR EM CADELA INDUZIDA POR ADMINISTRAÇÃO DE CIPIONATO
DE ESTRADIOL: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Uniprofissional da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do grau de Médico Veterinário residente.

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Franchi João

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Rosalinski Moraes

Uberlândia

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me proporcionar a concretização deste sonho que é concluir uma residência. Ele que me deu vida, me conduz e abençoa em todos os momentos.

A meus pais e esposo por acreditarem em mim, me apoiarem incondicionalmente, mesmo nos momentos em que hesitei e pensei em desistir. Sem o incentivo de vocês essa conquista não seria possível.

Às três professoras que estiveram presentes, inclusive na confecção deste trabalho: orientadora Carolina Franchi João, coorientadora Fernanda Rosalinski Moraes e tutora Sofia Borin Crivellenti pela paciência, apoio e ensinamentos.

Agradecimento especial à Dra. Márcia Valéria Rizzo Scognamillo pela maestria e disponibilidade em auxiliar no tratamento da paciente do relato.

E, por fim, à equipe de residentes e funcionários do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, pela parceria, troca de conhecimentos e momentos inesquecíveis de convivência.

RESUMO

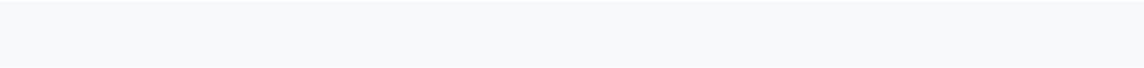
Os contraceptivos estrogênicos são amplamente difundidos na clínica médica de cães e gatos. Sua prescrição, entretanto, não é recomendada, devido aos efeitos adversos que podem decorrer de uma única aplicação, tais como: anorexia, palidez de mucosas, hemorragias cutâneas, infertilidade, infecções uterinas e mielotoxicidade, sendo esta geralmente irreversível e fatal. O presente relato tem como objetivo descrever um caso de hipoplasia medular induzida pela administração de cipionato de estradiol (ECP®) em cadela de oito anos de idade, não castrada, da raça Lhasa Apso, e evidenciar o tratamento integrativo adotado, a partir da associação de medicinas alopática e não convencional. Para tal, preconizou-se a adoção de terapia suporte com hemoterapia e antibioticoterapia, aplicações de fator estimulante de colônia de granulócitos e decanoato de nandrolona, além da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais. A paciente era avaliada periodicamente e, após o tratamento, exibiu melhora clínica e hematológica. Desde a alta médica, apresenta sobrevida de um ano.

Palavras-chave: Citopenia medular. Estrógeno. Medicina Integrativa.

ABSTRACT

Estrogenic contraceptives are widely disseminated in the medical clinic of dogs and cats. Its prescription, however, is not recommended due to adverse effects that may result from a single application, such as: anorexia, pallor of mucous membranes, cutaneous hemorrhages, infertility, uterine infections and myelotoxicity, which is usually irreversible and fatal. The present report aims to describe a case of spinal hypoplasia induced by the administration of estradiol cypionate (ECP®) in an eight-year-old, non-castrated, Lhasa Apso breed, and evidence the integrative treatment adopted, based on the association of allopathic and unconventional medicines. To this end, it was recommended the adoption of supportive therapy with hemotherapy and antibiotic therapy, applications of granulocyte colony stimulating factor and nandrolone decanoate, in addition to the technique of direct moxabustion at the Eight Sacral Points. The patient was evaluated periodically and, after treatment, showed clinical and hematological improvement. Since medical discharge, it has a one-year survival.

Keywords: Estrogen. Integrative Medicine. Medullary citopenia.



LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Presença de múltiplas áreas de hemorragia (petéquias, equimoses e algumas púrpuras), confirmadas por vitropressão, em região cutânea toracoabdominal ventral, assimétricas e disseminadas bilateralmente, em cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de ciproionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação..... 16
- Figura 2. Exemplificação da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais em um cão. Em A, observa-se o posicionamento e a contenção do animal para realização da terapia. B, Queima do cone de moxa diretamente sobre a pele. C, Queimaduras de terceiro grau resultantes da queima de moxa..... 27
- Figura 3. Ilustração da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais..... 28

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Representação gráfica do perfil hematológico de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), verificados no acompanhamento clínico do animal 34

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação..... 18
- Tabela 2. Valores obtidos no perfil bioquímico de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação..... 19
- Tabela 3. Achados ultrassonográficos alterados de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação..... 19
- Tabela 4. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), onze dias após primo-avaliação..... 21
- Tabela 5. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), no momento pré-transfusão, 1º e 4º dias pós-transfusão de sangue total..... 23
- Tabela 6. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), antes e após protocolo de aplicação de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) (Filgrastine®)..... 24
- Tabela 7. Valores obtidos no hemograma de cadela, Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), durante tratamento com decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin®)..... 26
- Tabela 8. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), após quatro sessões iniciais de aplicação de moxabustão em acupontos sacrais..... 29

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Por cento
µm³	Micrômetro cúbico
ALB	Albumina
ALT	Alanina amino-transferase
AP	Acupuntura
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CREA	Creatinina
DAPP	Dermatite alérgica à picada de pulgas
g %	Gramas por cento
g/dL	Gramas por decilitro
G-CSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HV-UFU	Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/Kg	Miligramas por quilo
mm³	Milímetros cúbico
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
°C	Graus Celsius
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pg	Picograma
Qi	Energia vital
RDW	Red cell distribution width
rh-EPO	Eritropoetina recombinante humana
TPC	Tempo de preenchimento capilar
UI/L	Unidades internacionais por litro
VCM	Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 RELATO DE CASO	16
3 DISCUSSÃO	30
4 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Na rotina clínica de animais de companhia, não é incomum o uso de hormônios contraceptivos visando a interrupção de gestações indesejáveis, seja em fêmeas acidentalmente cobertas por machos de raça diferente e/ou sem raça definida, e mesmo em risco gestacional para as quais é contraindicado levar a gestação à termo (ROCHA, GIMENES, 2011; ECHEVERRI, RODRÍGUEZ, 2007).

Com a finalidade de descontinuar a gestação em cadelas, a aplicação de contraceptivos sintéticos à base de estrógeno pode gerar um quadro de hiperestrogenismo. Em elevadas concentrações séricas, o estrógeno inibe a dominância do folículo ovariano e desencadeia sua luteólise e pode propiciar também a degeneração de embriões e do endométrio, dificultando ou até mesmo impedindo a implantação embrionária e, por consequência, a prenhez (FRANCO, 2009; ECHEVERRI, RODRÍGUEZ, 2007).

Além disso, apesar do mecanismo de toxicidade ainda não ter sido totalmente elucidado, sabe-se que o hiperestrogenismo decorrente da aplicação de contraceptivos estrogênicos pode propiciar atuação indireta na medula óssea e indução da secreção de uma substância pelas células estromais tímicas responsável por inibir as células-tronco (THRALL, 2007). Acredita-se, também, que a elevação do estrógeno pode alterar a utilização do ferro pelos precursores eritróides, ocasionando a inibição da produção de fator estimulante de eritrócitos (SANPERA et al., 2002). Em consequência, tem-se a redução na contagem de células hematopoiéticas, inibição de sua diferenciação e diminuição da resposta à eritropoetina (FELDMAN, 2000).

Dentre os contraceptivos estrogênicos sintéticos mais comuns estão: o dietilestilbestrol, o cipionato de estradiol e o benzoato de estradiol, os quais foram extensivamente utilizados para esse propósito (DAVIDSON, 2015; ECHEVERRI; RODRÍGUEZ, 2007). No entanto, devido a reduzida segurança e efeitos colaterais, sua prescrição não é recomendada para interrupção da gestação, ao contrário dos casos de incontinência urinária por incompetência do esfíncter uretral, indução do estro, vaginite juvenil e hiperplasia prostática benigna (GOMES, 2017; KOGIKA, 2017a; KOGIKA, 2017b; CONRADO et. al, 2009).

Sabe-se que o cipionato de estradiol (ECP[®]), um estrógeno sintético ativo cuja ação é potencialmente maior e a meia-vida prolongada na corrente sanguínea em comparação ao hormônio endógeno, tem sido utilizado de forma indiscriminada, na

rotina médica veterinária. Atribui-se a isso seu baixo custo de comercialização e fácil aquisição (DERUSSI, 2008). Nesse contexto, outros medicamentos contraceptivos com maior segurança são indicados, tais como o Mesalin[®], uma solução diluída de benzoato de estradiol ou o Alizin[®], um antagonista do receptor de progesterona (CONRADO et al., 2009).

A negligência no acompanhamento clínico do animal após a aplicação do contraceptivo, bem como a aplicação de altas doses, visando impedir a nidação e, assim, gestações indesejadas, agravam o risco de efeitos colaterais. Grande parte dos quadros de depressão hematológica são tão graves que culminam com o óbito ou eutanásia do animal (ECHEVERRI; RODRÍGUEZ, 2007).

Os efeitos nocivos do uso de contraceptivos estrogênicos podem variar de acordo com a idade, a condição física do animal, a sensibilidade individual e, principalmente, a dose administrada destas drogas, o que influencia diretamente na gravidade e ocorrência dos efeitos adversos (GOMES, 2017; FRANCO, 2009). Anorexia, palidez de mucosas, petéquias, equimoses, melenas, hiperplasia endometrial cística, piometra, ovários císticos, infertilidade e hipoplasia/aplasia medular por mielossupressão estão entre os principais sinais relatados. Estas últimas, em geral, são irreversíveis e potencialmente fatais (COUTO, 2015a).

O estrógeno figura entre principais agentes etiológicos causadores de hipoplasia e aplasia medulares medicamentosas, acompanhado também de quimioterápicos (ex. doxorubicina), antiinflamatórios (ex. ácido meclofenâmico, fenilbutazona), antimicrobianos (ex. cefalosporina, cloranfenicol, sulfadiazina associada à trimetoprim, metronidazol), anticonvulsivantes (ex. fenobarbital) e antiparasitários (ex. fembendazol, albendazol) (GOMES, 2017; COUTO, 2015a).

As hipoplasias e aplasias de medula óssea são alterações orgânicas caracterizadas por deficiência na função medular. Citopenias em sangue periférico abrangendo as linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica, de modo seletivo (hipoplasia) ou generalizado (aplasia), e variados graus de hipocelularidade, na ausência de infiltração neoplásica e/ou síndrome mieloproliferativa, são alguns dos achados (GOMES, 2017; MORAES; TAKAHIRA, 2010).

Independente da causa primária, o diagnóstico de hipoplasia ou aplasia medular é baseado na detecção de citopenias persistentes no sangue periférico, observadas em hemogramas seriados, contagem de reticulócitos, mielogramas ou mesmo biópsias da medula óssea (COUTO, 2015; MCGAVIN; ZACHARY, 2013). São

patologias com baixa incidência em animais de companhia, sem predileção racial, sexual ou etária (MORAES; TAKAHIRA, 2010).

Sendo assim, logo na suspeita do quadro de anemia aplásica secundária ao uso de contraceptivos à base de estrógeno, indica-se a suspensão da administração do fármaco. É importante, também, descartar o envolvimento de agentes infecciosos, à exemplo dos causadores de erliquiose, anaplasiose, histoplasiose, leishmaniose e parvovirose caninas, já que podem ter achados clínicos similares (COUTO, 2015a).

Como não há tratamentos específicos bem definidos para a reversão do quadro, preconiza-se o tratamento suporte sintomático do paciente afetado, a partir da suplementação com ferro e vitaminas. Em decorrência da citopenia gerada, é recomendada a administração de antibioticoterapia de amplo espectro para controle de infecções secundárias, a restrição de movimentos e da oferta de “ossos sintéticos” para minimizar hemorragias espontâneas e a avaliação da indicação de transfusão plaquetária ou de papa de hemácias, visando o controle da hipóxia (GOMES, 2017; ECHEVERRI, RODRÍGUEZ, 2007).

Alguns animais tratados com fatores de crescimento hematopoéticos, como a eritropoetina recombinante humana (rh-EPO) ou o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) manifestaram elevações transitórias das contagens celulares. A eficácia curativa, no entanto, permanece desconhecida (COUTO, 2015a).

O carbonato de lítio foi utilizado como estimulante ao aumento das células mieloides, e em alguns casos de hipoplasia medular por hiperestrogenismo, em que se demonstrou benéfico (CONRADO et. al, 2009) ou não apresentou resposta (SANPERA, 2002; HALL, 1992). No entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado.

O transplante de medula óssea, preconizado em pacientes humanos não responsivos à terapia imunossupressora, poderia trazer bons resultados em animais de companhia. No entanto, em Medicina Veterinária seu uso permanece com caráter restrito, devido ao elevado custo e à dificuldade de se encontrar doadores compatíveis (GOMES, 2017; ABDELHAY et al., 2009).

Considerando o cuidado ao paciente em sua pluralidade, seus aspectos genéticos, ambientais, nutricionais, psicossociais e culturais, já no final da década de 1990 é criado um novo modelo de saúde, denominado de medicina integrativa. Com o intuito de estimular a prevenção de doenças e a promoção de saúde, esse termo

valida a associação de práticas convencionais e não convencionais, incluindo aquelas existentes desde a origem da medicina moderna (OTANI; BARROS, 2011).

Nesse contexto, destaca-se a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e, mais precisamente, a técnica de moxabustão, como alternativa de tratamento não convencional. Sabe-se que, para os chineses tradicionais, nosso organismo é formado de matéria e energia, conhecida como força vital ou Qi, que circularia nos meridianos, pontos de um mesmo grupo ligados por uma linha não observável na superfície do corpo. A presença de doenças é atribuída, então, a distúrbios da circulação do Qi (YAMAMURA, 2004).

São descritos doze meridianos principais que controlam o pulmão, o intestino grosso, o estômago, o baço-pâncreas, o coração, o intestino delgado, a bexiga, o rim, o pericárdio (ou circulação/sexo), o triplo-aquecedor, a vesícula biliar e o fígado. Os pontos de AP, ou acupontos, ao longo destes meridianos afetam os órgãos ou vísceras mencionadas, mas não necessariamente da mesma maneira (YAMAMURA, 2004). Mais especificamente, o acuponto é uma região da pele em que há elevada concentração de terminações nervosas sensoriais, que está em íntima relação com nervos, vasos sanguíneos, tendões, periosteos e cápsulas articulares (WU, 1990), de forma que sua estimulação possibilita contato direto ao sistema nervoso central (FARBER; TIMO-IARIA, 1994).

Registros históricos milenares, em tumbas da Dinastia Han do Oeste (206 A.C. a 22 D.C.), em Hunan, e rolos de seda pertencentes a um período anterior à Dinastia Qin (221 a 206 A.C.), remontam à utilização da moxabustão, sugerindo que a técnica de estímulo térmico do ponto antecedeu a utilização de inserção de agulhas (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010; CHEN, 1997). Sua aplicação é baseada no aquecimento de regiões ou pontos de acupuntura (AP), direta ou indiretamente na superfície cutânea, por meio da queima da erva medicinal *Artemisia vulgaris* (ALTMAN, 2006).

A aplicação de calor pode ser realizada por meio de cones acesos colocados diretamente sobre os pontos ou áreas selecionadas, até bastões de moxa de vários tamanhos que são posicionados sobre a região a ser tratada, sem tocá-la (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010; YAMAMURA, 2004). Assim sendo, a estimulação térmica tem como função ativar a circulação sanguínea, dissolver a estagnação, tonificar o Qi, desobstruir e aquecer meridianos e aliviar a dor (DENG; SHEN, 2013).

Dentre outras indicações, a moxabustão pode ser utilizada com o intuito de fortalecer o sistema imunológico e tratar anemias (LOURENÇO, 2004; SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001), obtendo efeitos semelhantes ao da estimulação com agulhamento dos pontos de AP, mas a partir do calor e fumaça produzidos; esta última conhecidamente antioxidante (DENG; SHEN, 2013; ALTMAN, 2006). Em estudos in vitro, verificaram, ainda, que a fumaça de artemísia apresenta atividade citotóxica em tumores e elimina radicais livres (XU et al., 2013).

Frente ao exposto, este trabalho tem como objetivo relatar caso de hipoplasia medular óssea em cadela induzida pela administração de cipionato de estradiol (ECP®) com fins contraceptivos, evidenciando os resultados clínicos obtidos com a combinação de terapias alopáticas e não convencionais.

2 RELATO DE CASO

Em agosto de 2018, foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), uma cadela domiciliada, da raça Lhasa Apso, com oito anos de idade, não castrada, pesando 8,15 Kg, sob queixa de aparecimento de múltiplas áreas avermelhadas por todo o corpo, mas principalmente na região ventral (Figura 1), as quais apareceram no dia anterior à consulta.

Figura 1. Presença de múltiplas áreas de hemorragia (petéquias, equimoses e algumas púrpuras), confirmadas por vitropressão, em região cutânea toracoabdominal ventral, assimétricas e disseminadas bilateralmente, em cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação.



Fonte: arquivo pessoal

Durante a anamnese, a tutora relatou que a paciente apresentara cio há aproximadamente 21 dias, período em que fugira de casa e havia copulado com outro animal. Desta forma, a mesma foi levada para atendimento em uma casa

agropecuária, onde foi administrado 10 mL de cipionato de estradiol (ECP®), por via intramuscular. Foram realizadas duas aplicações (10 mL em cada aplicação) com intervalo de uma semana, e finalidade contraceptiva/abortiva. Nesse período, segundo a tutora, não foram realizados citologia vaginal ou quaisquer exames de imagem (ex. ultrassonografia) para confirmar a possível gestação.

A tutora afirmou, ainda, que a paciente permanecia mais apática e aparentando cansaço fácil. Também apresentava ixodidiose e pulciose esporádicas, acompanhados de prurido leve. Histórico de vermifugação e vacinação desatualizados.

Ao exame físico, observou-se: estado de consciência alerta, presença de pulciose, petéquias, equimoses e algumas púrpuras (confirmadas por vitropressão) em região cutânea toracoabdominal de dorso e ventre, assimétricas e disseminadas bilateralmente (Figura 1).

Demais parâmetros normais para a espécie: normohidratação, normotermia (38.2°C), frequências cardíaca (136 bpm) e respiratória (28 mrpm) dentro dos limites de referência, mucosas oculopalpebrais e oral levemente hiperêmicas e vaginal normocorada, tempo de preenchimento capilar (TPC) de 3 segundos, à exceção de vulva edemaciada, com secreção límpida mucosa, reatividade de linfonodos submandibulares e esplenomegalia moderada.

Inicialmente, sob as suspeitas clínicas de infecção uterina (piometra/hemometra/mucometra), hemoparasitose, hipoplasia/aplasia medular, distúrbio de coagulação, foram solicitados como exames complementares: hemograma (Tabela 1), dosagem de alanina aminotransferase (ALT), creatinina (CREA) e albumina (ALB) séricos (Tabela 2), além de ultrassonografia abdominal (Tabela 3).

Os resultados hematológicos (Tabela 1) evidenciaram valores de hemácias, hemoglobina e hematócrito próximos ao limite inferior, acentuada trombocitopenia (26.000/mm³) e leucocitose (51.400/mm³) por neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo. Parâmetros bioquímicos hepáticos (Tabela 2) (ALT, ALB) e renal (CREA), encontravam-se normais para a espécie.

Tabela 1. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação.

HEMOGRAMA		
ERITROGRAMA	Resultados	Referência¹
Hemácias x10⁶ (mm³)	5,63	5,5 a 8,5
Hemoglobina (g %)	13,4	12 a 18
Hematócrito (%)	39,6	37 a 55
VCM (µm³)	70,0	63 a 77
CHCM (g/dL)	33,9	30 a 36
HCM (pg)	23,9	19,5 a 24,5
RDW (%)	12,1	12 a 16
VPM (µm³)	6,9	8 a 13,5
Plaquetas (/mm³)	26.000	175.000 a 500.000
PPT (g/dL)	6,6	5,5 a 8,5
LEUCOGRAMA	Valor Absoluto/mL	Referência¹
Leucócitos totais (mm³)	51.400	6.000 a 17.000
Neutrófilos		
Mielócitos	0	0
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	5.140	0 a 560
Segmentados	41.120	3.000 a 11.500
Eosinófilos	1.028	100 a 1.250
Basófilos	0	0
Monócitos	514	150 a 1.350
Linfócitos	3.598	1.000 a 4.800

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

Tabela 2. Valores obtidos no perfil bioquímico de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação.

BIOQUÍMICO	Resultado	Referência²
Creatinina (mg/dL)	1,09	0,5 a 1,7
ALT (UI/L)	67	10 a 88
Albumina (g/dL)	2,76	2,1 a 3,3

² Fonte: KRIMER (2011)

Em ultrassonografia abdominal (Tabela 3), a visualização de estrutura anecóica em ovário esquerdo sugeria a presença de cisto folicular ou folículo maduro e a ausência de conteúdo uterino descartou, a princípio, a presença de patologias uterinas que cursam com acúmulo de fluido intraluminal. No entanto, devido ao espessamento da parede deste órgão, recomendou-se acompanhamento ultrassonográfico para detecção precoce de hiperplasia endometrial cística. Esplenomegalia moderada foi outro achado.

Tabela 3. Achados ultrassonográficos alterados de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), em primo-avaliação.

Órgão	Achados Ultrassonográficos
Baço	Esplenomegalia moderada
Ovário esquerdo	Dimensões aumentadas, com estrutura cística 1,6 x 1,12 cm
Ovário direito	Não visibilizado
Útero	Discreto aumento em região de corpo, medindo \pm 0,74 cm, sem conteúdo, parede regular, pouco espessada e hiperecoica

Sob suspeita de anemia hemolítica imunomediada, amostra de soro sanguíneo foi encaminhada para laboratório externo, para realização de Teste de Coombs direto, cujo resultado foi negativo.

Foi solicitado à tutora a realização de exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) para pesquisa de material genético de hemoparasitos (*Ehrlichia* spp.,

Babesia spp. e *Anaplasma* spp.), porém a mesma não autorizou, optando pelo diagnóstico terapêutico.

Assim sendo, prescreveu-se tratamento mediante administração de: doxiciclina 50mg (9 mg/Kg/VO/BID/28 dias), ranitidina 15mg/mL (2 mg/Kg/VO/BID/28 dias), prednisolona 5mg (0,6 mg/Kg VO/BID/7 dias), além de controle parasitário no animal, por meio de coleira ectoparasiticida à base de deltametrina, e ambiental, a partir do uso de amitraz, aplicando diluído conforme recomendações do fabricante, uma vez por semana durante um mês e após uma vez ao mês, até novas recomendações.

No retorno, onze dias após a primo-avaliação, a tutora relatou melhora do quadro clínico geral do animal, normoúria, normodipsia, normoquesia e normorexia, além do cumprimento da administração das medicações prescritas, com exceção da doxiciclina, a qual foi formulada ao invés de administrado o produto comercial veterinário. Durante o exame clínico, observou-se intensa palidez de mucosas oculopalpebrais, oral e vaginal e vulva levemente edemaciada. Sendo assim, novo hemograma foi solicitado (Tabela 4).

Os resultados evidenciaram a presença de anemia normocítica normocrômica com discretos sinais de regeneração (policromasia e anisocitose), manutenção de plaquetopenia, mas agora acentuada leucopenia com redução de todas as células de defesa, revelando, assim, um quadro pancitopênico.

Diante da análise do hemograma e do estado clínico do animal, sucedeu-se com alteração terapêutica, mediante substituição da doxiciclina manipulada pela forma comercial veterinária, mantendo a mesma dose, frequência e tempo de administração. Paralelamente, iniciou-se terapia de hemoparasitoses causadas por protozoários (ex. *Babesia* spp. e *Anaplasma* spp.) administrando atropina (0.044 mg/Kg, por via subcutânea) e dipropionato de imidocarb (5 mg/Kg, por via subcutânea), em duas aplicações com intervalo de quatorze dias.

Tabela 4. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), onze dias após primo-avaliação.

HEMOGRAMA		
ERITROGRAMA	Resultados	Referência¹
Hemácias x10⁶ (mm³)	3,07	5,5 a 8,5
Hemoglobina (g %)	6,9	12 a 18
Hematócrito (%)	20,6	37 a 55
VCM (µm³)	67,1	63 a 77
CHCM (g/dL)	33,5	30 a 36
HCM (pg)	22,5	19,5 a 24,5
RDW (%)	12,6	12 a 16
VPM (µm³)	6,9	8 a 13,5
Plaquetas (/mm³)	6.000	175.000 a 500.000
PPT (g/dL)	6,8	5,5 a 8,5
Obs.: anisocitose, policromasia	++, +	
LEUCOGRAMA	Valor Absoluto/mL	Referência¹
Leucócitos totais (mm³)	1.400	6.000 a 17.000
Neutrófilos		
Mielócitos	0	0
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	0	0 a 560
Segmentados	336	3.000 a 11.500
Eosinófilos	126	100 a 1 250
Basófilos	0	0
Monócitos	14	150 a 1.350
Linfócitos	924	1.000 a 4.800

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

Em segundo retorno, dezessete dias após a primeira consulta, tutora relatou que, apesar da melhora total das lesões em dorso e ventre, a paciente demonstrava apatia, hiporexia e secreção vulvar serossanguinolenta há três dias. Durante avaliação física, observou-se rarefação pilosa em região lombar, pulciose e palidez intensa de todas as mucosas.

Neste dia, ultrassom abdominal de controle foi realizado, no qual útero e ovários não foram visibilizados, sugerindo normalidade. E, então, tendo em vista as manifestações clínicas de anemia e os resultados do hemograma (Tabela 5), procedeu-se a transfusão de 170 mL de sangue total, após realização de provas de reação cruzada maior e menor, ambas compatíveis.

Com o intuito de avaliar a resposta transfusional, procedeu-se com a realização de hemogramas com intervalo de 24 e 96 horas pós-transfusão (Tabela 5).

Em ambos, verificou-se a presença de anemia normocítica normocrômica, com melhora do hematócrito no primeiro dia pós-transfusão (de 16,1% para 27%), seguido de decréscimo (25,4%) ao quarto dia, acompanhado de leves aumentos nos índices plaquetário, mas ainda persistente plaquetopenia severa, e de neutrófilos não segmentados ao quarto dia pós-transfusão.

Devido à manutenção de quadro citopênico detectado em hemogramas seriados, à evolução do quadro clínico do animal e à suspeita de disfunção medular óssea, realizou-se punção aspirativa da medula óssea do esterno do paciente e posterior avaliação por mielograma.

O resultado foi compatível com hipoplasia de medula óssea, caracterizada por baixa celularidade aparente; não visualização de megacariócitos; relação mielóide/eritróide diminuída (0,41); série eritróide e mielóide diminuídas, morfológicamente adequadas e maturação completa e escalonadas; baixa anisocitose e policromasia; além de linfócitos típicos em grande quantidade caracterizando uma hiperplasia linfóide benigna.

Em decorrência da aplicação de contraceptivo estrogênico na paciente em questão, do seu potencial efeito mielotóxico, e ausência de melhora do quadro citopênico após tratamento para hemoparasitos, o quadro de hipocelularidade da medula óssea foi atribuído a esse fármaco.

Tabela 5. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), no momento pré-transfusão, 1º e 4º dias pós-transfusão de sangue total.

HEMOGRAMA			
ERITROGRAMA	Pré-transfusão	1º dia pós-transfusão	4º dia pós-transfusão
Hemácias x10⁶ (mm³)	2,27	4,02	3,59
Hemoglobina (g %)	5,3	9	8,7
Hematócrito (%)	16,1	27	25,4
VCM (µm³)	70,9	67,2	71
HCM (pg)	23,3	22,4	24,2
CHCM (g/dl)	32,9	33,3	34,3
RDW (%)	20,3	16,6	13,3
Plaquetas (/mm³)	5.000	17.000	48.000
Obs: anisocitose, policromasia	+, +		
PPT (g/dL)	6,2	6,6	6,4
LEUCOGRAMA (absol/mL)	Pré-transfusão	1º dia pós-transfusão	4º dia pós-transfusão
Leucócitos totais (mm³)	1.500	1.200	1.700
Neutrófilos			
Mielócitos	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0
Bastonetes	30	12	204
Segmentados	420	168	459
Eosinófilos	00	0	
Basófilos	00	0	0
Monócitos	00	12	17
Linfócitos	1.035	408	1.020

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

Nesse sentido, deu-se início a terapia com citocina polipeptídea com ação estimulante de granulócitos, de nome comercial Filgrastine®, na dose 5 mcg/Kg, a cada 24 horas, por via subcutânea, por cinco dias. Quanto ao estado físico do animal, a mesma se apresentava com atividade física reduzida, hiporexia, mucosas pálidas e

com ginecomastia acompanhada de galactorreia. Realizou-se hemograma previamente ao início e após a última aplicação de Filgrastine® (Tabela 6).

Tabela 6. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), antes e após protocolo de aplicação de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) (Filgrastine®).

HEMOGRAMA			
ERITROGRAMA	Pré-tratamento	Fim do tratamento	Referência¹
Hemácias x10⁶ (mm³)	2,77	2,03	5,5 a 8,5
Hemoglobina (g %)	6,2	5,8	12 a 18
Hematócrito (%)	19,0	16,3	37 a 55
VCM (µm³)	68,2	71,0	63 a 77
HCM (pg)	22,4	25,2	19,5 a 24,5
CHCM (g/dl)	32,6	35,6	30 a 36
RDW (%)	19,0	14,6	12 a 16
Plaquetas (/mm³)	4.000	12.000	175.000 a 500.000
PPT (g/dL)	5,6	6,1	5,5 a 8,5
Obs: anisocitose, policromasia	++,+		
LEUCOGRAMA (absol/mL)			
Leucócitos totais (mm³)	2.100	1.300	6.000 a 17.000
Neutrófilos			
Mielócitos	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0
Bastonetes	42	39	0 a 560
Segmentados	903	481	3.000 a 11.500
Eosinófilos	21	65	100 a 1.250
Basófilos	0	0	0
Monócitos	0	13	150 a 1.350
Linfócitos	1.131	702	1.000 a 4.800

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

Não houve resposta a curto prazo (cinco dias) com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), visto que ao fim do tratamento com Filgrastine® o número

de neutrófilos decresceu, resposta inversa ao esperado. Pode-se notar ainda, anemia normocítica normocrômica, e no hemograma referente ao pré-tratamento foi possível observar sinais de regeneração tais como: aumento do RDW acompanhado de policromasia moderada e leve anisocitose, o que não foi visto no último hemograma da Tabela 6.

Instituiu-se, então, tratamento com decanoato de nandrolona, cujo nome comercial é Deca-Durabolin[®], na dose de 1mg/Kg, por via intramuscular, a cada sete dias, durante quatro semanas consecutivas (Tabela 7).

Neste período, também foi prescrito tratamento suporte mediante antibioticoterapia com ampicilina 250mg/5mL (20 mg/Kg, por via oral, a cada oito horas, durante quinze dias) e omeprazol 10 mg (0,6 mg/Kg, por via oral, uma vez ao dia, durante quinze dias).

Após as três primeiras aplicações do andrógeno sintético (Tabela 7), observou-se um quadro de anemia normocítica normocrômica, característica de hipoplasia de medula óssea, enquanto na quarta aplicação foi observada uma anemia macrocítica normocrômica, essencialmente não regenerativa, embora sem diminuição da concentração de hemoglobina corpuscular média (HCM).

Também foi possível notar, no primeiro hemograma (Tabela 7), a presença de eritoblastos em sangue periférico, indicando a liberação deste precursor medular para suprir a necessidade de eritrócitos decorrente da presença de anemia severa. Em contagem de reticulócitos, no mesmo período do referido hemograma, notou-se contagem corrigida abaixo de 1%. Apesar do aumento no número de plaquetas na quarta aplicação, a plaquetopenia persistia, assim como a neutropenia.

Em vista da persistência do quadro pancitopênico após a adoção de terapias alopáticas indicadas em literatura, encaminhou-se o animal para realização de quatro sessões de AP japonesa. Foi utilizada a técnica moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais (Figura 2; Figura 3), conforme descrito por Cunha (2010), com intervalo de sete dias entre cada sessão.

Para a realização do tratamento, foi realizada a prévia tricotomia da área adjacente ao sacro e a limpeza da pele com solução de gel à base de água. Em seguida, um pequeno cone de lã de moxa era posicionado sobre o ponto de AP e aceso diretamente sobre a pele, procedimento, este, repetido para cada um dos pontos, individualmente (Figura 2B).

Tabela 7. Valores obtidos no hemograma de cadela, Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), durante tratamento com decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin®).

HEMOGRAMA				
ERITROGRAMA /	1º	2º	3º	4º
APLICAÇÕES DE NANDROLONA	Aplicação	Aplicação	Aplicação	Aplicação
Hemácias x10⁶ (mm³)	2,68	1,96	1,73	1,77
Hemoglobina (g %)	6,5	5,2	4,8	4,8
Hematócrito (%)	19,3	14,5	13,4	15,1
VCM (µm³)	72,0	74,0	77	85
HCM (pg)	24,2	26,5	27,7	27
CHCM (g/dl)	33,5	35,7	35,8	31,6
RDW (%)	15,1	15,4	17,1	23,2
Plaquetas (/mm³)	43.000	42.000	26.000	74.000
Obs: anisocitose, policromasia	++	+, +	++, +	++, +
	3 eritoblastos /100 leucócitos			
PPT (g/dL)	6,2	6,2	6,6	6,4
LEUCOGRAMA (Valor absol/mL)				
Leucócitos totais (mm³)	2.100	2.500	2.000	2.300
Neutrófilos				
Metamielócitos	0	0	0	0
Bastonetes	190	75	60	92
Segmentados	893	1 250	880	1035
Eosinófilos	95	75	60	0
Basófilos	0	0	0	0
Monócitos	19	0	0	23
Linfócitos	703	1.100	1.000	1.150

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

Cuidadosa observação do animal era realizada e, frente a mínima reação de desconforto, a lâ de moxa incandescente era retirada. É importante salientar que a ocorrência de queimaduras de segundo e terceiro graus nos Oito Pontos Sacrais é

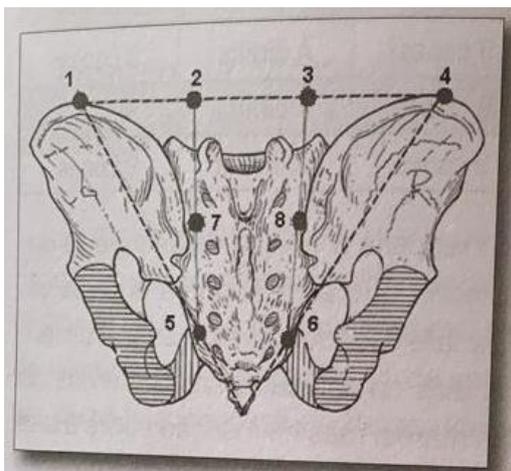
parte integral do tratamento (Figura 2C). Caso ocorressem, estas áreas eram posteriormente tratadas com pomada homeopática.

Figura 2. Exemplificação da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais em um cão. Em A, observa-se o posicionamento e a contenção do animal para realização da terapia. B, Queima do cone de moxa diretamente sobre a pele. C, Queimaduras de terceiro grau resultantes da queima de moxa.



Fonte: Fotos gentilmente cedidas por Dra. Márcia Valéria Rizzo Scognamillo.

Figura 3. Ilustração indicando os oito pontos sacrais para moxabustão direta.



Fonte: CUNHA (2010)

Ao final das quatro sessões, repetiu-se o hemograma da paciente (Tabela 8), verificando a normalização do hematócrito e melhora significativa dos glóbulos vermelhos, mesmo que ainda abaixo dos valores de referência. Constatou-se também aumento do volume corpuscular médio (VCM) e diminuição da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) caracterizando anemia macrocítica hipocrômica. Discreta neutropenia também foi visualizada e manutenção de trombocitopenia severa.

Segundo a tutora, houve melhora do estado geral da paciente, já que a mesma se encontrava mais ativa, além de apresentar normoúria, normodipsia, normoquesia, normorexia e ausência de lesões cutâneas. Desta forma, a paciente recebeu alta médica em novembro de 2018.

Em recente contato com a tutora, um ano após a alta médica da paciente, a mesma informou que a paciente permanece bem, ativa e sem maiores alterações.

Tabela 8. Valores obtidos no hemograma de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), após quatro sessões iniciais de aplicação de moxabustão em acupontos sacrais.

HEMOGRAMA			
ERITROGRAMA	Resultados		Referência¹
Hemácias x10⁶ (mm³)	4,43		5,5 a 8,5
Hemoglobina (g %)	10,7		12 a 18
Hematócrito (%)	37,6		37 a 55
VCM (µm³)	84,9		63 a 77
HCM (pg)	24,2		19,5 a 24,5
CHCM (g/dl)	28,5		30 a 36
RDW (%)	14,7		12 a 16
Plaquetas (/mm³)	30.000		175 000 a 500 000
PPT (g/dL)	7,6		5,5 a 8,5
LEUCOGRAMA	Valor	Valor	Referência¹
	relativo (%) absoluto/mL		
Leucócitos totais (mm³)		4.900	6.000 a 17.000
Neutrófilos			
Mielócitos	0	0	0
Metamielócitos	0	0	0
Bastonetes	2	98	0 a 560
Segmentados	49	2.401	3.000 a 11.500
Eosinófilos	02	98	100 a 1.250
Basófilos	00	0	0
Monócitos	08	294	150 a 1.350
Linfócitos	41	2.009	1.000 a 4.800

¹ Fonte: RIZZI; MEINKOTH; CLINKENBEARD (2010)

3 DISCUSSÃO

A paciente do presente relato, após suspeita de gestação, foi submetida à protocolo terapêutico com aplicação de cipionato de estradiol (ECP®), um derivado estrogênico potente e de longa ação (DERUSSI, 2008), em duas aplicações intramusculares de 10 mL, segundo a tutora. No entanto, seu uso em bula, disponível no site do fabricante (ZOETIS) é recomendado exclusivamente para grandes animais (vacas, éguas, porcas e ovelhas), não incluindo protocolos para cadelas.

Sendo assim, e considerando concentração de 2 mg/mL do fármaco comercial, este contraceptivo foi administrado na dose de 2.45 mg/Kg, o que é cerca de cinquenta e cinco vezes acima da dose máxima indicada por Tsutsui e colaboradores (2006), de 0,044 mg/Kg e não mais que 1 mL em uma única aplicação. Desta forma, a paciente foi exposta a uma superdosagem do fármaco.

Segundo Ettinger e Feldman (2004), parece haver uma marcada variação da susceptibilidade à toxicidade estrogênica em cães com hipoplasia medular induzida em doses de 0,16 a 0,70 mg/Kg – ainda assim, ambas inferiores à dosagem aplicada na paciente do relato.

Quando o mecanismo de ação de uma droga é consistentemente dose-dependente, a confirmação de que a mesma é responsável por uma falha medular é relativamente fácil (STOKOL et al., 1997). O fator alarmante é que a mielotoxicidade do cipionato de estradiol (ECP®) em cães pode ocorrer em uma única aplicação, independente da dose adotada (BIRCHARD, 1996).

De forma ideal, seria indicada a prévia avaliação clínica da paciente, após o acasalamento indesejado, amparada por exame de citologia vaginal, por exemplo. Isso porque, a presença de espermatozoides ou de esperma costuma ser relatada em cerca de 65% das fêmeas, em até 24 horas após o coito, e em até 50% delas, em até 48 horas após a cópula. A visualização de espermatozoides confirma o acasalamento, mas sua ausência não o descarta (BIRCHARD, 1996).

As alterações mucocutâneas características de hemorragias (petéquias e equimoses) relatadas inicialmente pela tutora são comuns em até 60% dos casos de hemoparasitose (COHN, 2003). Elas poderiam decorrer de desordens plaquetárias, seja por produção diminuída, perdas por consumo, alterações distributivas ou destruição imunemediada. Nesse contexto, a esplenomegalia da paciente pode ter

relação com o sequestro esplênico de plaquetas (GOMES, 2017; THRALL, 2007; BREITSCHWERDT, 2004).

Achados semelhantes, tais como petéquias e equimoses, hifema e epistaxe leve, foram relatados por Rocha e Gimenes (2011) e Echeverri e Rodríguez (2007) em cadelas após aplicação de cipionato de estradiol (ECP®) e benzoato de estradiol (Estrozoo®), respectivamente.

Já no primeiro hemograma realizado, cerca de 21 dias após a primeira aplicação do contraceptivo ECP®, observou-se acentuada trombocitopenia, associada a leucocitose por neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo (Tabela 1), compatíveis com os relatos de Tilley, Smith e Francis (2014) e Rocha e Gimenes (2011). Mais especificamente, estes autores apontam que, após exposição ao fármaco e consequente hiperestrogenismo, tem-se, em cerca de 5 a 7 dias, um quadro de trombocitose, seguido de declínio pronunciado de plaquetas até um nível trombocitopênico, atingindo o nadir em 2 a 3 semanas. Devido a evolução e período do primeiro atendimento, apenas este último achado foi acompanhado e se manteve em todos os hemogramas subsequentes (Tabela 1, 4, 5, 6, 7 e 8).

Além disso, os autores relacionados acima citam que pode ocorrer leucocitose inicial, alcançando contagem de até 100.000 leucócitos totais/mL, com neutrofilia reativa e níveis que podem superar 50.000 neutrófilos/mL no prazo de duas a três semanas após aplicação, seguida por declínio até níveis neutropênicos. Estes achados estiveram presentes na avaliação hematológica da paciente relatada, em que houve leucocitose inicial (51.400/mL) por neutrofilia (41.120/mL) e após neutropenia (336/mL) (Tabela 1, Tabela 4).

De forma semelhante aos relatos de Tilley, Smith e Francis (2014), Rocha e Gimenes (2011) e Ettinger e Feldman (2004), a pancitopenia, anemia e hipoplasia medular generalizada, que geralmente são evidenciadas em três a quatro semanas pós-exposição ao contraceptivo estrogênico, foram identificadas após 32 dias da primeira aplicação, no presente caso (Tabela 4).

Em um estudo retrospectivo, realizado no Hospital Veterinário da Universidade de Minnesota, durante um ano, a pancitopenia foi definida como hematócrito abaixo de 36%, contagem total de leucócitos menor que 6.000/microlitro, neutrófilos segmentados abaixo de 3.000/microlitro e contagem de plaquetas menor que 200.000/mL (WEISS et al., 1999).

Este mesmo estudo avaliou 51 cães com pancitopenia, 22 foram atribuídas ao uso de drogas quimioterápicas, sete por neoplasias hematopoiéticas, cinco por infecção por parvovírus e os demais por causas diversas. Em outro estudo de nove casos de pancitopenia, sete não tiveram a causa definitiva determinada e os dois restantes foram causados por erliquiose (BRAZZELL; WEISS, 2006).

Sendo assim, diante das alterações hematológicas iniciais (Tabela 1 e Tabela 4), as suspeitas clínicas foram de: infecção uterina (piometra/hemometra/mucometra); hemoparasitose; hipoplasia/aplasia medular por mielotoxicidade estrogênica e distúrbio de coagulação.

O discreto espessamento da parede uterina visibilizado em exame ultrassonográfico pode ser justificado pelo quadro hiperestrogenismo e indução de novo recrutamento folicular secundário à luteólise (DAVIDSON, 2015). Assim sendo, o cisto ovariano identificado pode ser compatível com um folículo maduro, indicando um possível estro, o que também corrobora com a presença de corrimento vulvar mucoso e ginecomastia apresentados pela paciente (TILLEY; SMITH; FRANCIS, 2014).

Inicialmente, descartou-se a possibilidade de infecção uterina pela ausência de conteúdo, em exame de imagem. Dessa forma, foi sugerido a realização de acompanhamento para prever o desenvolvimento de hiperplasia endometrial cística.

Gomes (2017) aponta que é comum suspeitar de hemoparasitoses durante a anamnese, exame físico ou até mesmo pela presença de ixodidiose. Alguns cães podem ser assintomáticos e outros apresentarem febre, apatia, anorexia, esplenomegalia, linfadenopatia e tendências hemorrágicas, tal como observado na paciente do presente caso.

Embora, na maioria das vezes, a pancitopenia possa ser atribuída à erliquiose, nem sempre é possível confirmar a causa desta condição (MORAES; TAKAHIRA, 2010). No entanto, a reação em cadeia pela polimerase (PCR) tem se mostrado sensível e específica para o diagnóstico da doença, pois pode detectar o agente em pequenas quantidades, mesmo antes da formação de mórulas ou de soroconversão (GOMES, 2017). Mas, por questões pessoais, a tutora optou pela não realização deste exame.

O prurido apresentado pelo animal pode ter ocorrido devido à uma reação de hipersensibilidade à picada de ectoparasitas (DAPP), tais como pulgas e carrapatos (CRIVELLENTI; BORIN-CRIVELLENTI, 2015), já que a tutora visualizara a presença

ocasional destes no animal, ou ainda um efeito colateral desencadeado pela aplicação do contraceptivo. Sabe-se que em mulheres a administração de estrógeno pode provocar manifestações alérgicas (CHUERY, 2005).

Assim como as hemoparasitoses, a hipoplasia e aplasia medulares por toxicidade estrogênica podem culminar em letargia e palidez de mucosas, devido à anemia, e hemorragias petequiais ou sangramentos espontâneos. Além disso, aponta-se ainda para episódios febris repetidos ou infecções frequentes devido à leucopenia e alopecia simétrica (TILLEY; SMITH; FRANCIS, 2014).

Farris e Benjamin (1993) consideram, ainda, a possibilidade de uma variação individual em cães quanto à mielotoxicidade ao estrógeno, possivelmente relacionada à natureza e potência do fator inibitório produzido pelo timo. Nesse sentido, a aplasia medular induzida por estrógenos pode ser classificada como aguda ou crônica, reversível ou não (FELDMAN et al., 2000).

Deficiências congênitas de fatores de coagulação que resultem em hemorragias espontâneas são raras em cães. Embora a doença de von Willebrand seja comum em certas raças (exs. doberman pinschers, pastores-alemães, poodles, golden retrievers e shetland sheepdogs), nas quais atua na presença de um defeito herdado de caráter autossômico dominante e penetrância completa, permanece como uma causa infrequente de hemorragia espontânea (COUTO, 2015b).

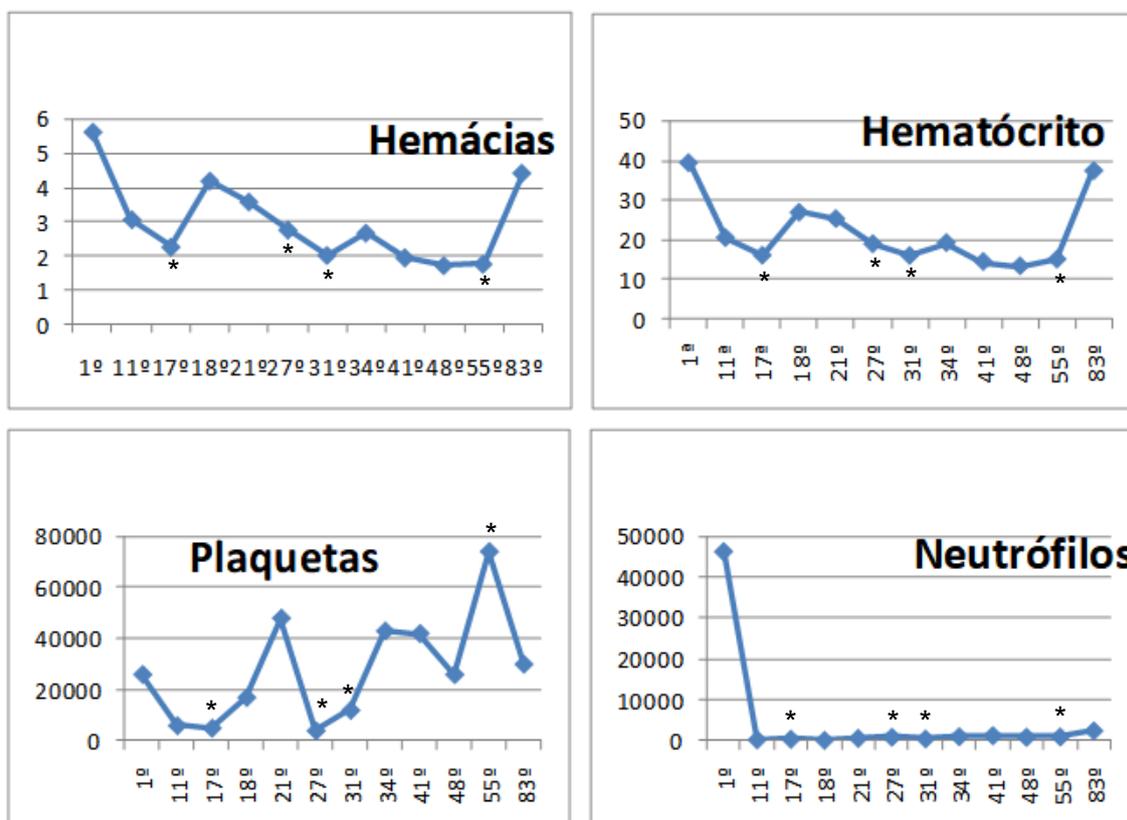
Sendo assim, devido aos sinais clínicos, alterações hematológicas e casuística comum na região (DE FARIA, 2018), foi indicado o diagnóstico terapêutico da paciente, baseado no tratamento para erliquiose, mediante administração de doxiciclina, acrescido ao uso de protetor gástrico e anti-inflamatório esteroidal, segundo Crivellenti e Borin-Crivellenti (2015).

Onze dias após a primeira consulta, houve piora de todos os índices hematológicos e características de pancitopenia, caracterizada por anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia (6.000/microlitro) e acentuada leucopenia (1.400/microlitro) (Tabela 4; Gráfico 1). Estes achados são compatíveis com o estágio três da intoxicação por estrógeno e em cronologia semelhante (32 dias após a primeira aplicação do fármaco) à descrita por Chiu (1974).

No entanto, inicialmente, julgou-se que a pancitopenia também poderia decorrer da não resposta ao tratamento com doxiciclina manipulada ou até mesmo por corresponder com a fase crônica da infecção por *Ehrlichia* spp., já que os achados são compatíveis com os índices citados por Gomes (2017) de trombocitopenia com

valores próximo a 10.000 células/microlitro, pancitopenia derivada de aplasia medular e anemia.

Gráfico 1. Representação gráfica do perfil hematológico de cadela Lhasa Apso, oito anos de idade, com histórico de administração de cipionato de estradiol (ECP®), verificados no acompanhamento clínico do animal.



No eixo x, dia de processamento dos hemogramas ao longo do tratamento do animal; eixo y, contagem de cada série celular. Os pontos críticos estão assinalados com asterisco (*). No 17º dia de tratamento, foi realizada transfusão sanguínea de sangue total. No 27º dia de tratamento, início da terapia com fator estimulante de colônia de granulócitos. No 31º dia, início da terapia com decanoato de nandrolona. No 55º dia, encaminhamento para a Dra. Márcia Valéria Rizzo Scognamillo e realização de técnica de moxabustão direta em Oito Pontos Sacrais.

Mylonakis e colaboradores (2006), em um estudo retrospectivo, revelaram que dentre 76 cães positivos para *E. canis*, 32% (n = 25) apresentavam aplasia medular. Nesse contexto, indicou-se, novamente, o uso deste antimicrobiano na formulação comercial veterinária e também tratamento com aplicação de atropina e dipropionato de imidocarb, conforme sugerido por Crivellenti, Borin-Crivellenti (2015).

Gomes (2017) aponta que muitos casos de citopenias inicialmente diagnosticados presuntivamente como erliquiose não são responsivos ao tratamento

com doxiciclina e, nesse contexto, irão requerer uma investigação diagnóstica mais acurada na busca do diagnóstico definitivo.

Sendo assim, e diante da manutenção de pancitopenias seriadas, mesmo após tratamento para hemoparasitoses, realizou-se coleta de medula óssea, segundo Taylor (2011), para avaliação citopatológica medular. Neste exame, verificou-se diminuição das séries mielóide e eritróide (relação 0.41), mas manutenção da morfologia adequada e maturação completa e escalonada de ambas, descartando, então, formação neoplásica (exs. carcinomas e melanomas), cujo diagnóstico definitivo pode ser deferido por biópsia medular (MILLS, 2000; FELDMAN, 2000). Além disso, não foram visualizados megacariócitos e constatou-se a presença de linfócitos típicos em grande quantidade, sugerindo hipoplasia medular e hiperplasia linfóide benigna.

Couto (2015a), ao contrário do que foi realizado, indica a avaliação de aspirados de medula óssea em pacientes com aplasia ou hipoplasia medulares por meio de biópsia medular, a fim de obter espécimes para análise histopatológica e estabelecer, desta forma, um diagnóstico definitivo.

Certamente, a realização do mielograma e, conseqüentemente, o diagnóstico da paciente, teriam sido antecipados, caso a tutora tivesse autorizado a realização de PCR para pesquisa de hemoparasitos, conforme sugerido inicialmente.

Para Pasquini (2000) e Gosset (2000), a seqüência de redução do número das células sanguíneas está relacionada ao tempo médio de permanência destas no compartimento vascular. Assim sendo, os neutrófilos, cuja meia-vida é mais curta, são os primeiros a declinar, seguido por plaquetas e, por último, eritrócitos.

Ao contrário, no presente caso, houve inicialmente severa trombocitopenia, seguida de anemia e neutropenia, perfil compatível com o descrito em casos de mielotoxicidade por estrógeno (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007). Assim sendo, a severa e persistente plaquetopenia da paciente pode estar relacionada a uma intensa supressão de megacariócitos na medula óssea, o que corrobora com a não visualização desse precursor no mielograma.

Os sinais clínicos de apatia, intolerância ao exercício, episódios de hiporexia e presença de hemorragias são semelhantes aos relatados em quadros de hipoplasia medular por mielotoxicidade estrogênica (ECHEVERRI; RODRIGUÉZ, 2007; ROCHA, GIMENES, 2011). No entanto, na paciente em questão, mantiveram-se abrandados,

com exceção de um dos retornos, em que houve necessidade de transfusão sanguínea.

Tratamento suporte foi preconizado, segundo Crivellenti e Borin-Crivellenti (2015) com uso de antibioticoterapia de amplo espectro, dado a maior susceptibilidade a infecções bacterianas em casos de redução da série leucocitária e neutropenia intensa (< 500 células/microlitro), segundo Weiss (2003).

Instituiu-se também tratamento com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), de nome comercial Filgrastin®, na dose indicada por Couto (2015a), o qual demonstrou efeito inverso ao esperado, a curto prazo, já que o número de neutrófilos decresceu, ao final do tratamento (Tabela 6).

Esta redução no número de neutrófilos pode ser explicada, segundo Gomes (2017), pela formação de anticorpos contra o medicamento, culminando em uma neutropenia reativa. Apontam ainda, que este fármaco parece não apresentar efeitos sobre as demais linhagens celulares, sendo recomendado apenas para o tratamento de neutropenias.

Nesse sentido, este autor indica a adoção de intervalos de dois a dez dias entre as aplicações de G-CSF, podendo ser ampliado ou repetido todo o ciclo quantas vezes forem necessárias, sabendo que, geralmente, o aumento nas contagens de neutrófilos será proporcional ao número de células progenitoras residuais na medula óssea.

Em seguida, prescreveu-se terapia com esteroide anabolizante (Decadurabolín®), segundo Crivellenti e Borin-Crivellenti (2015), precedida da contagem de reticulócitos (Tabela 7), cujo valor corrigido foi abaixo de 1%, o que indica anemia arregenerativa ou pouco regenerativa (0 a 10.000 células/ μ L), de acordo com Thrall (2007).

Embora Couto (2015a) defenda o uso de esteroides anabólicos no tratamento de anemia da doença crônica, esses agentes, segundo ele, demonstram ter pouco ou nenhum benefício. Perez e colaboradores (2005), no entanto, apontam boa resposta ao tratamento de depressão medular leve com decanoato de nandrolona, induzida por aplicações de vincristina em cobaias.

Já prescrição de eritropoetina recombinante humana (rh-EPO) é indicada para estimular o crescimento e diferenciação dos progenitores eritroides e megacariocíticos, como em casos de hipoplasia eritroide e aplasia pura de células vermelhas ou ainda anemias arregenerativas em pacientes com doença renal crônica.

A dosagem varia de 50 a 100 UI/Kg, com aplicações por via subcutânea, uma vez a cada 2 ou 3 dias, segundo Gomes (2017).

No entanto, optou-se por não instituir esse tratamento pelos altos custos, possibilidade de formação de anticorpos anti-EPO, que é de 20% a 40% dentro de 30 a 90 dias após o início da terapia, e anemia refratária (COUTO, 2015a), de forma a piorar ainda mais o quadro da paciente.

A técnica de transplante de medula óssea já foi descrita e realizada com sucesso em cães (WEISS, 2003). Entretanto, Brazzell e Weiss (2006), afirmam que o transplante de medula óssea em animais não é aplicável devido à inviabilidade de obtenção de doadores compatíveis, assim, restando como tratamento disponível, a terapia imunossupressora.

Couto (2015a) indica que, após a exclusão de doenças infecciosas, seja realizada tentativa de administração de doses imunossupressoras de corticoides associados ou não ao uso de outros fármacos imunossupressores, ao invés do uso de esteroides anabolizantes e eritropoietina, os quais, segundo ele, não parecem ser benéficos nesses pacientes.

Rocha e Gimenes (2011) relatam o tratamento com doses imunossupressoras de corticoide para estimulação da medula óssea em cadela de quatro anos diagnosticada com aplasia medular, após aplicação de sobredose (1 mL/animal) do contraceptivo ECP[®]. Essa paciente apresentou alterações graves comparadas a este relato, tais como presença de líquido livre abdominal, intensa hepato e esplenomegalias e alteração nas enzimas hepáticas e renais. Foi submetida a tratamento suporte mediante fluidoterapia, transfusão sanguínea e administração de prednisona (1 mg/Kg, a cada 12 horas), mas veio à óbito dez dias após a primeira consulta.

No presente caso, ao contrário, este protocolo não foi seguido por considerar um distúrbio imunomediado (ex. anemia hemolítica imunomediada) como improvável e apenas um diagnóstico diferencial. Isso porque, a paciente em questão não manteve as alterações hematológicas condizentes com a doença (anemia regenerativa, macroaglutinação e esferocitose), segundo Gomes (2017), o que corroborou com a manutenção da suspeita de hipoplasia medular por toxicidade estrogênica.

Já Weiler e colaboradores (2015) apontam a ocorrência de piometra e provável hipoplasia medular em cadela de oito anos de idade, após aplicação de contraceptivo à base de cipionato de estradiol. A paciente foi submetida à ovariectomia e,

após nove dias do procedimento cirúrgico, o tutor indicou o aparecimento de petéquias e equimoses. Diferente do presente caso, ocorreu aumento das enzimas hepáticas (ALT, ALB, PAL e GGT) mas também foi prescrito tratamento suporte mediante administração de antibioticoterapia à base de doxiciclina e hemoterapia. No entanto, a paciente veio à óbito, não sendo relatado o tempo de sobrevivência.

Ainda nesse contexto, Echeverri e Rodríguez (2011) relatam caso de cadela de oito anos de idade e suposta aplasia medular após administração de sobredose de fármaco à base de benzoato de estradiol para interrupção de gestação. Inicialmente, foi realizada transfusão de plasma rico em plaquetas e após de sangue total, além de antibioticoterapia suporte (cefazolina na dose 20 mg/Kg, uma vez ao dia, durante oito dias). Sem melhora, a paciente ainda foi submetida à nova transfusão sanguínea e, em seguida, à eutanásia, dez dias após a primeira avaliação.

O carbonato de lítio foi utilizado por Conrado e colaboradores (2009), na dose de 10 mg/Kg, por via oral, duas vezes ao dia, em uma canina com diagnóstico sugestivo de aplasia medular após exposição ao contraceptivo ECP[®], com resultados satisfatórios. Após início da terapia com lítio, precedido de transfusão sanguínea, a paciente manteve um aumento semanal na contagem de células sanguíneas, com resolução da leucopenia até a quarta semana de tratamento, anemia regenerativa e normalização da contagem de neutrófilos.

Sanpera e colaboradores (2002), em contrapartida, ao utilizar carbonato de lítio na dose de 11 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, para tratamento de mielotoxicidade por hiperestrogenismo em um cão com tumor testicular, mesmo em concentrações séricas ideais, não verificaram melhora hematológica e o quadro pancitopênico se manteve. Estes autores destacam, ainda, que seu uso pode facilmente culminar em nefrotoxicose e que o aumento da produção de células induzidas pelo lítio pode ser transitório ou prolongado, dependendo da reserva de células-tronco medulares.

Mediante o insucesso no emprego de terapias convencionais, a paciente foi encaminhada para avaliação e tratamento com técnicas de AP japonesa, o que Chiappelli, Prolo e Cajulis (2005) e Froio (2006) apontam como uma tendência de formação de uma cultura híbrida, ao utilizar técnicas de AP em complementariedade às práticas médicas ocidentais, sem grandes choques culturais.

O diagnóstico em MTC visa a compreensão do paciente como um todo, avaliando seu contexto de vida e interação com os fatores que o cercam, de forma a

caracterizar o padrão de resposta individual em síndromes. A partir desse diagnóstico, é definido o plano de tratamento. A escolha dos pontos de AP é baseada na classificação do desequilíbrio apresentado (MACIOCIA, 2007; XIE; PREAST, 2007).

Nesse contexto, foram realizadas quatro sessões com o uso da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais (Figura 3), descrita em Cunha (2010).

Segundo Schoen (2001), a técnica direta, apesar de ser menos frequentemente utilizada na prática do médico veterinário, é indicada em casos que necessitam de um grande suporte energético, tais como desnutrição, esgotamento energético, coma ou alterações de consciência associados à falta de energia (Qi).

A aplicação, ainda segundo esse autor, é realizada a partir da combustão de cones de moxa nos pontos de acupuntura selecionados, em contato direto com a pele, sendo realizado preparo com tricotomia da área e uso de uma solução de gel à base de água no ponto, para só então aplicar os cones de moxa e os acender. Recomenda-se atenção redobrada à velocidade de combustão dos cones e sua remoção com auxílio de pinça, logo que o ponto apresente eritematoso.

Na literatura pesquisada, não foram encontrados relatos de tratamento de hipoplasia e aplasia medulares com o uso desta técnica de estimulação dos Oitos Pontos Sacrais.

Ao final do tratamento, constatou-se significativo incremento no quadro hematológico do animal, com recuperação do hematócrito e aumento expressivo de neutrófilos. A anemia persistiu, mas em leve apresentação e na forma macrocítica hipocrômica, que pode indicar caráter regenerativo, sendo Thrall (2007) (Tabela 8; Gráfico 1).

Considerando o prognóstico reservado em quadros de hipoplasia de medula óssea, devido a repopulação medular incerta, a qual, caso ocorra, pode levar de semanas a meses (MORAES; TAKAHIRA, 2010), associado à idade da paciente, visto que adultos apresentam tendência de redução na função medular (THRALL, 2007), o tratamento não convencional demonstrou efeitos satisfatórios.

4 CONCLUSÕES

Apesar de não ser possível mensurar a contribuição exclusiva da técnica de moxabustão direta nos Oito Pontos Sacrais no presente caso, devido à associação com tratamentos alopáticos, pôde-se constatar melhora progressiva do quadro hematológico da paciente e reversão do quadro pancitopênico, no último hemograma realizado, ao final das sessões de acupuntura-moxabustão.

Além disso, a paciente apresenta sobrevida de um ano, após alta médica, diferente da maioria dos relatos de mielotoxicidade estrogênica, em que os pacientes vieram à óbito ou foram encaminhados para eutanásia.

Por essa razão, mais estudos devem ser realizados com a utilização de técnicas de moxabustão direta em pacientes com hipoplasia medular.

REFERÊNCIAS

- ABDELHAY, E. S. F. W.; PARAGUAÇÚ-BRAGA, F. H.; BINATO, R.; BOUZAS, L. F. S. Células-tronco de origem hematopoética: expansão e perspectivas de uso terapêutico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. 2-8, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31s1/aop1909.pdf>> Acesso em: 08 jan. 2020.
- ALTMAN, S. Técnicas e instrumentação. In: SCHOEN, A. M. **Acupuntura veterinária: da arte antiga à medicina moderna**. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 91-108, 2006.
- BIRCHARD, J. **Manual clínico de pequenas espécies**. 1. ed. México: Editorial McGraw-Interamericana, 1996.
- BRAZZELL, J. L.; WEISS, D. J. A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996-2003). **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v. 35, n. 4, p. 413- 417, 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-165X.2006.tb00157.x>> Acesso em: 20 dez. 2019.
- BREITSCHWERDT, E. B. Riquetsioses. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Doenças do cão e do gato. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 422-429, 2004.
- CHEN, Y. Silk scrolls: earliest literature of meridian doctrine in ancient China. **Acupuncture and Electro-Therapeutics Research**, Nova Iorque, v. 22, n. 3-4, p.175-189, 1997.
- CHIAPPELLI, F.; PROLO, P.; CAJULIS, O. S. Evidence-based research in complementary and alternative medicine I: history. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Los Angeles, v. 2, n. 4, p. 453-458, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1297495/pdf/neh106.pdf>>. Acesso em 15 jan. 2020.
- CHIU, T. **Studies on estrogen-induced proliferative disorders of hemopoietic tissue in dogs**. 1974. 540f. Tese - University of Minnesota. St. Paul, Estados Unidos, 1974.
- CHUERY, A. C. S. Propedêutica mínima na mulher climatérica. In: PINOTTI, J. A.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V.R. (eds.). **Tratado de Ginecologia. Condutas e Rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda., 2005.
- COHN, L. A. Ehrlichiosis and related infections. **Vet. Clin. N. Am. Small**, Columbia, v. 33, n. 4, p. 863-884, 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561603000317?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

CONRADO, F. O.; RODRIGUES, B. A.; LACERDA, L. A.; LASTA, C. S.; ESTEVES, V. S.; GONZALEZ, F. H. D. Use of lithium carbonate in the treatment of a suspected case of oestrogen induced bone marrow aplasia in a bitch. **Veterinary Record**, Porto Alegre, v. 164, p. 274-275, 2009.

COUTO, C. G. Citopenias combinadas e leucoeritroblastose. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 84, p. 1239-1244, 2015a.

COUTO, C. G. Distúrbios da hemostasia. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 85, p. 1245-1255, 2015b.

CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2015.

CUNHA, A. A. **Acupuntura Japonesa Decifrando o Tsubo (Acuponto)**. 1. ed. São Paulo: Ícone Editora, 2010.

DAVIDSON, A. P. Distúrbios do sistema reprodutor. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 57, p. 915-943, 2015.

DE FARIA, C. N. **Positividade de Leishmania sp. e Ehrlichia sp. em cães sintomáticos atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia**. 2018. 34f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/23454/1/PositividadeLeishmaniaEhrlichia.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

DENG, H.; SHEN, X. **The Mechanism of Moxibustion: Ancient Theory and Modern Research. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Shanghai, v. 2013, p. 1-7, 2013. Disponível em: <<http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2013/379291.pdf>> Acesso em: 10 jan. 2020.

DERUSSI, A. A. P. **Efeitos da aplicação de benzoato de estradiol na prevenção de gestação em cadela**. 2008. 79f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, 2008. Disponível em: <http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/bbo/33004064022P3/2009/derussi_aap_me_botfmvz.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

ECHEVERRI, D.; RODRÍGUEZ, V. Pancitopenia en un canino ocasionada por la administración de estrogénos para evitar una preñez no deseada. **Rev. MVZ Córdoba**, Colômbia, v. 12, n. 2, p. 1068-1076, 2007.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária - Doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

FARBER, P. L.; TIMO-IARIA, C. Acupuntura e sistema nervoso. **Jornal Brasileiro de Medicina**, [s. l.], v. 67, n. 5-6, p.125-131, 1994.

FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary hematology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2000.

FRANCO, R. P. Intoxicação por contraceptivo à base de estrógeno em cadela: relato de caso. **Revista Unimar Ciências**, Marília, v. 1-2, p. 33-36, 2009.

FROIO, L. R. **A expansão da Medicina Tradicional Chinesa: uma análise da vertente cultural das Relações Internacionais**. 2006. 120f. Dissertação (Mestrado em Relações Internacionais) - Universidade de Brasília – UNB - Instituto de Relações Internacionais – IREL, Brasília, DF, 2006. Disponível em <<https://repositorio.unb.br/handle/10482/1837>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

GLÓRIA, I. P. **Utilização da acupuntura em medicina veterinária**. 2017. 114f. Dissertação (Mestrado em Acupuntura Veterinária) – Universidade de Évora – Departamento de Medicina Veterinária, Évora, 2017.

GOMES, S. G. R. Abordagem às citopenias. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos Volume 2**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca. cap. 204, p. 1585-1869, 2017.

GOSSET, K. A. Anemias associated with drugs and chemicals. In: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, p. 185-189, 2000.

HALL, E. J. Use of lithium for treatment of estrogen-induced bone marrow hypoplasia in a dog. **Journal of the American Veterinar y Medical Association**, v. 200, n. 6, p. 814-816, 1992.

KOGIKA, M. M. Afecções prostáticas em cães. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos Volume 2**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca. cap 169, p. 1499-1507, 2017a.

KOGIKA, M. M. Doenças do trato urinário inferior. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos Volume 2**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca. cap 166, p. 1474-1482, 2017b.

LOPES, T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual De Patologia Clínica Veterinária**. 3. ed. Santa Maria: Departamento de Patologia Clínica da Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

LOURENÇO, M. L. G. **Anemias e acupuntura**. 2004. 36f. Dissertação (Especialização Acupuntura) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu – SP, 2004.

MACIOCIA, G. **Os fundamentos da medicina chinesa: um texto abrangente para acupunturistas e fisioterapeutas**. São Paulo: Roca, 2007.

MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MILLS, J. Anaemia. In: DAY M J., MACKIN A., LITTLEWOOD JD. **Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine**. Gloucester: BSAVA, p. 32-36, 2000.

MORAES, L. F.; TAKAHIRA, R. K. Aplasia medular em cães. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, Lages, v.9, n.1, p. 99-108, 2010.

MYLONAKIS, M. E.; KOUTINAS, A. F.; LEONTIDES, L. S. Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, Santa Barbara, v.35, p. 311-314, 2006.

OTANI, M. A. P.; BARROS, N. F. A Medicina Integrativa e a construção de um novo modelo na saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 1801-1811, 2011.

PASQUINI, R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, n.33, v. 9, p. 219-231, 2000.

PEREZ, R. R.; SILVA, M. A. M. L.; VARZIN, F. L. S. B.; OLIVEIRA, S. B.; HUCKE, E. E. T. S. A ação do decanoato de nandrolona (Deca-durabolin®) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattusrattus*) com depressão medular induzida após administração de sulfato de vincristina (Oncovin®). **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 22-29, 2005.

RIZZI, T. E.; MEINKOTH, J. H., CLINKENBEARD, K. D. Normal Hematology of the Dog. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 799-810, 2010.

ROCHA, A. A.; GIMENES, A. L. L. Mielotoxicidade em cadela provocada por estrógeno – Relato de caso. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 31, n. 9, p. 706-710, 2011.

SANPERA, N.; MASOT, N.; JANER, M.; ROEMO, C.; PEDRO R. O estrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.43, p. 365-369, 2002.

SCHOEN, A. M. **Veterinary Acupuncture - Ancient Art to Modern Medicine**. 2. ed. [s.l.]: Mosby, 2001.

SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R. S; BECHARA, G. H. Acupuntura: bases científicas e aplicações. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 31, n. 6, p. 1091-1099, 2001.

SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R. S; BECHARA, G. H. Acupuntura: histórico, bases teóricas e sua aplicação em Medicina Veterinária. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 2, fev. 2010. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/cr/v40n2/a450cr1366.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2020.

STOKOL, T.; RANDOLPH, J. F.; NACHBAR, S.; RODI, C.; BARR, S. C. Development of bone marrow toxicosis after albendazole administration in dog and cat. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** Lakewood, v. 210, n. 12, p. 1753- 1756, 1997.

TAYLOR, S. M. Coleta de medula óssea. **Semiotécnica de pequenos animais**. 1. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier. cap. 12, p. 168-171, 2011.

THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1. ed. Roca: São Paulo, 2007.

TILLEY, L. P.; SMITH, JR; FRANCIS, W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina**. 5. ed. Barueri, SP: Manole, 2014.

TSUTSUI, T.; MIZUTANI, W.; HORI, T.; OISHI, K.; SUGI, Y.; KAWAKAMI E. Estradiol benzoate for prevent pregnancy in mismated dogs. **Theriogenology**, v. 66, n. 6-7, p. 1568-1572, 2006.

WEILER, T.; BECK, C.; FRAGA, D. R.; BAUMHARDT, R. Hipoplasia de medula induzida por administração de cipionato de estradiol. **XXIII Seminário de Iniciação Científica**, [s.l.], 2015.

WU, D. Z. Acupuncture and neurophysiology. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v.92, n.1, p.13-25, 1990.

XIE, H.; PREAST, V. **Xie's veterinary acupuncture**. Oxford: Blackwell, 2007.

XU, H.; BAIXIAO, Z.; YINGXUE, C.; MIN, Y. L.; PING, L.; LI, H.; HONGZHU, G.; LIXING, L. Effects of Moxa Smoke on Monoamine Neurotransmitters in SAMP8 Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Beijing, v. 2013, p. 1-6, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/178067/>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

YAMAMURA, Y. **Acupuntura tradicional, a arte de inserir**. São Paulo: Roca, 2004.

ZOETIS. **E.C.P®**. Disponível em: <<https://www.zoetis.com.br/produtos-e-servicos/bovinos/ecp-bovinos.aspx>>. Acesso em 05 jan. 2020.