

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS EM CÃES E GATOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ALICE OTTO RIBES

**PORTO ALEGRE
2019/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS EM CÃES E GATOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autor: Alice Otto Ribes

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Profa. Dra. Stella de Faria Valle

**PORTO ALEGRE
2019/1**

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família pelo apoio durante toda minha educação. Aos meus amigos, em especial Patrícia e Priscila, pela presença, amor e compreensão e a meu namorado Matheus por estar ao meu lado. Agradeço também a todos os professores e colegas que participaram da minha formação e aos meus cães, Sky e Bart, por serem meu fiéis companheiros.

RESUMO

Alterações hemostáticas são relacionadas a distúrbios plaquetários, vasculares e de coagulação, podendo ser primários ou secundários a outras doenças. Os distúrbios de hemostasia podem causar diversos quadros sintomatológicos nos animais, sendo os sinais clínicos hemorrágicos como epistaxe, petéquias e sufusões os mais comuns. Os distúrbios plaquetários podem ser divididos em alterações de número, como a trombocitopenia e a trombocitose, e alterações de função, caracterizadas por alterações na capacidade de ativação ou agregação plaquetária. Tanto os transtornos de número quanto os de função podem ter origem congênita ou adquirida, sendo as neoplasias, os medicamentos, as doenças inflamatórias e infecciosas e as reações imunomediadas as causas adquiridas mais conhecidas. Este estudo tem como objetivo evidenciar a importância dos transtornos plaquetários na clínica de animais com problemas hemostáticos, elucidando quais são as doenças e as causas dos distúrbios e como os exames de avaliação laboratorial de plaquetas são essenciais para o diagnóstico e tratamento dos animais, devendo ser realizados de maneira correta e precisa.

Palavras-chave: distúrbios plaquetários. patologia clínica veterinária. transtornos de número de plaquetas. transtornos de função plaquetária. canino. felino.

ABSTRACT

Hemostatic disorders are related to platelet, vascular and coagulation disorders, which may be primary or secondary to other diseases. Hemostasis disorders may cause several symptoms in the animals, with hemorrhagic clinical signs such as epistaxis, petechiae and suffusions being the most common. Platelet disorders may be divided into number changes, such as thrombocytopenia and thrombocytosis, and changes in function, characterized by changes in the activation capacity or platelet aggregation. Both number and function disorders may be congenital or acquired, with neoplasms, medications, inflammatory and infectious diseases, and immune-mediated reactions being the most common acquired causes. This study aims to highlight the importance of platelet disorders in the clinic of animals with hemostatic problems, elucidating the diseases and the causes of the disorders and how laboratory tests of platelets are essential for the diagnosis and treatment of animals correctly and accurately.

Key words: platelet disorders. veterinary clinical pathology. platelet number disorders. platelet functional disorders. canine. feline.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Componentes da coagulação em cascata.	10
Figura 2 – Novo modelo celular de coagulação.	11
Figura 3 – Representação esquemática da trombopoiese.	13
Figura 4 – Esfregaço sanguíneo com plaquetas.....	16
Figura 5 – Plaquetas agregadas em microscopia eletrônica.	18
Figura 6 – Anisocitose plaquetária em felino.....	18
Figura 7 – Mórula de <i>Ehrlichia canis</i> em linfócito.	22
Figura 8 – Eritrócitos parasitados com <i>B. canis</i>	23
Figura 9 – Piroplasma em eritrócito.	24
Figura 10 – Esfregaço sanguíneo com trombocitose.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

FT	Fator tecidual
FVII	Fator sete
FVIIa	Fator sete ativado
FIXa	Fator nove ativado
FXa	Fator dez ativado
TPO	Trombopoietina
TIM	Trombocitopenia imunomediada
CID	Coagulação intravascular disseminada
DvW	Doença de Von Willebrand
FvW	Fator de Von Willebrand
TP	Tempo de protrombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	PRINCÍPIOS DA HEMOSTASIA.....	10
3	TROMBOPOIESE	13
4	PLAQUETAS.....	15
5	DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS	17
5.1	Distúrbios plaquetários de número.....	17
5.1.1	Trombocitopenia.....	17
5.1.1.1	Trombocitopenias adquiridas	19
5.1.1.1.1	Trombocitopenia por diminuição na produção	19
5.1.1.1.2	Trombocitopenia por aumento do consumo de plaquetas	19
5.1.1.1.3	Trombocitopenias infecciosas.....	20
5.1.1.1.4	Trombocitopenia por aumento na destruição das plaquetas – Trombocitopenia imunomediada.....	25
5.1.1.1.5	Trombocitopenia por sequestro.....	26
5.1.1.2	Trombocitopenias congênicas	26
5.1.2	Trombocitose	27
5.2	Distúrbios plaquetários de função	28
5.2.1	Distúrbios congênicos	29
5.2.1.1	Trombastenia de Glanzmann	29
5.2.1.2	Transtornos de transdução de sinal.....	30
5.2.1.3	Distúrbios granulares	30
5.2.1.4	Doença de Von Willebrand	31
5.2.2	Distúrbios adquiridos.....	31
6	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A hemostasia envolve a combinação das atividades vasculares, plaquetárias e de fatores plasmáticos que cooperam individualmente mas também de forma concomitante, contribuindo para a regulação das atividades vasculares e para o controle de sangramentos (WEBSTER, 2017). As lesões vasculares são responsáveis pela mediação entre as plaquetas e os fatores de coagulação, estimulando suas ativações e a consequente produção de trombina, iniciando a formação do coágulo de fibrina e parando a perda de sangue. As plaquetas desempenham um papel muito importante na hemostasia, logo após a injúria vascular elas rapidamente se aderem, alteram sua forma, e se ancoram firmemente a proteínas subendoteliais (BROOKS & CATALFAMO, 2013).

A hemostasia adequada depende da manutenção da estrutura e função do sistema vascular, do número de plaquetas, da função das plaquetas e do sistema de coagulação. O sistema vascular raramente é relacionado com distúrbios hemostáticos, enquanto alterações nos fatores de coagulação e no número e função plaquetários são encontrados em muitos animais com transtornos hemostáticos (MISCHKE, 2014). Alterações plaquetárias são encontradas em diversos pacientes, estando associadas principalmente com hemorragias causadas por trombocitopenias, alteração mais encontrada em cães (SOUZA, 2016). Esses distúrbios podem ser classificados em distúrbios plaquetários de número e distúrbios plaquetários de função (BAKER, 2012).

Os distúrbios plaquetários tem papel importante em diversos quadros clínicos nos animais, alterações no número e na função das plaquetas apresentam diversas causas e são responsáveis por muitos sinais clínicos que aparecem no atendimento de cães e gatos. A diminuição no número das plaquetas é chamada de trombocitopenia e é considerada a alteração plaquetária mais comum em cães, sendo responsável por quadros de sangramento (SOUZA, 2016). O aumento no número das plaquetas, a trombocitose, está associada com uma maior possibilidade de ativação plaquetária, formação de coágulos e trombose (WOOLCOCK, 2017). Quando trata-se de distúrbios de função os pacientes apresentam os mais diversos sinais clínicos, no entanto, as alterações de função e agregação plaquetárias são caracterizadas pela diminuição da capacidade de manutenção da hemostasia, causando principalmente quadros hemorrágicos (BOUDREAUX, 2008).

Em razão disso, o presente trabalho de conclusão de curso teve como objetivo elucidar quais são os distúrbios plaquetários de número e de função que acometem cães e gatos. Além disso, tem por finalidade esclarecer quais são as causas para as alterações que ocorrem com as

plaquetas, fazer uma relação entre os distúrbios e os sinais clínicos que são encontrados no cenário da clínica de pequenos animais e demonstrar como a análise plaquetária é importante no diagnóstico dessas alterações.

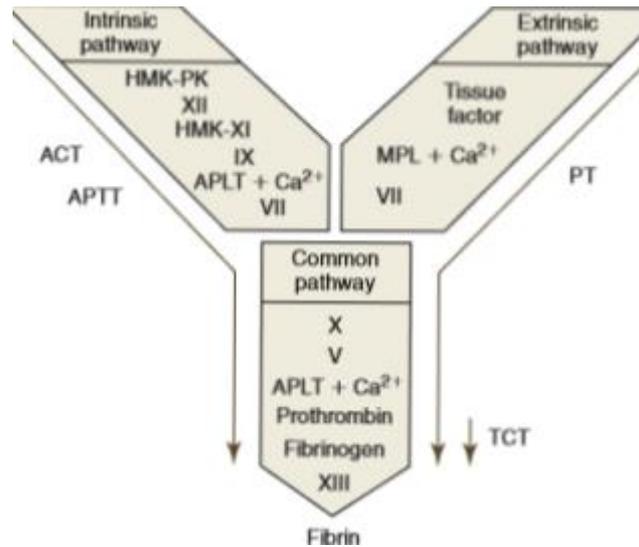
2 PRINCÍPIOS DA HEMOSTASIA

O sistema hemostático é um mecanismo de vital importância na prevenção da perda de sangue, protegendo o sistema dos riscos de lesões vasculares (SMITH, 2009). Os distúrbios de hemostasia em cães são comuns e podem ser congênitos ou adquiridos, sendo relacionados com disfunções plaquetárias, vasculares ou na coagulação (DALMOLIN, 2010 apud JOHNSTONE, 2002). Os sistemas da hemostasia, que envolvem diversos fatores, vêm sendo estudados ao longo do último século, tendo estado por muito tempo classificados em formato de cascata, incluindo seus fatores intrínsecos e extrínsecos, entretanto, os últimos estudos atentam para uma nova forma de visualizar a hemostasia, com o modelo celular de coagulação (McMICHEL, 2012). Diversos estudos foram publicados, principalmente em meados dos anos 1960, formulando a coagulação com uma sequência de eventos, descrevendo, por exemplo, que uma simples sequência em cascata serve para explicar os vários fatores de coagulação envolvidos na formação do coágulo, sendo que estes fatores deveriam passar por uma ativação sequencial e uma reação específica (DAVIE & RATNOFF, 1964). Outros estudos demonstraram a existência e importância de fatores presentes no sangue para a coagulação, sendo incluídos no sistema de cascata, e sendo denominados de cascata de fatores intrínsecos e extrínsecos da coagulação (DAVIE, 2003).

O tradicional modelo em cascata sugere que as vias intrínsecas e extrínsecas operam de forma parcialmente dependente, mas principalmente independente, com vias distintas e com pouca interação entre os fatores de coagulação e as células (HO, 2017).

De uma maneira didática, a hemostasia, em inúmeras descrições, é dividida em hemostasia primária, com uma fase vascular e outra plaquetária; hemostasia secundária com a consolidação do coágulo temporário para o definitivo; e a fibrinólise, tendo como eventos e personagens importantes a lesão vascular, o fator tecidual, as plaquetas e os fatores de adesão, ativação e agregação das plaquetas, os fatores intrínsecos e extrínsecos e outros determinantes para a coagulação. (HARVEY, 2012). Este modelo em cascata (figura 1), foi responsável pelo entendimento e aplicação de diversos conhecimentos na formulação de testes diagnósticos e na construção do conhecimento sobre coagulação. (McMICHEL, 2012).

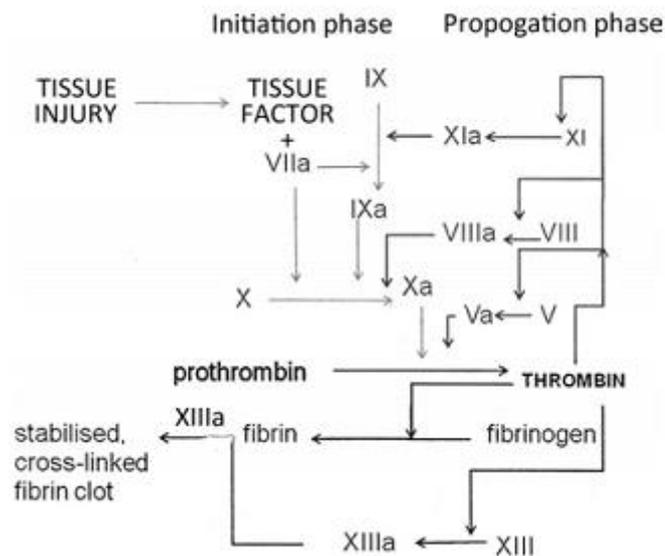
Figura 1 – Componentes da coagulação em cascata.



Fonte: HARVEY (2012).

No recente modelo celular de coagulação, é comprovada a participação das células juntamente com os fatores de coagulação (figura 2). O modelo apresenta duas fases, uma de iniciação e uma de propagação, onde os fatores intrínsecos e extrínsecos citados nas teorias antigas estão em interação e não de forma independente (McMICHEL, 2012).

Figura 2 – Novo modelo celular de coagulação. Na imagem são demonstrados os fatores de coagulação envolvidas no processo.



Fonte: McMICHEL (2012).

Nesse modelo, na fase de iniciação, o fator tecidual (TF, tromboplastina ou FIII) é produzido por diversas células e é responsável pela ativação da coagulação (MORRISEY *et al*, 2012), realizando a ligação do fator VIIa assim que entra em contato com o sangue, dando início a fase de iniciação da coagulação. O fator VIIa é a forma ativada do fator VII que pode ser

ativado por diversos fatores, o complexo TF-FVIIa ativa os fatores FIXa e FXa, sendo o FXa o gerador inicial de uma pequena quantidade de trombina, enquanto a antitrombina, faz o feedback negativo desses dois últimos fatores, controlando o processo se necessário. Esses processos caracterizam então, a fase de iniciação, onde com a ativação de diversos fatores e uma regulação há o início do processo de coagulação sanguínea (McMICHEL, 2012). Há uma pequena formação de trombina que não é suficiente para a formação da fibrina e estabilização do coágulo, no entanto, é suficiente para a próxima fase denominada de amplificação (McMICHEL, 2012).

Após a fase de ativação, uma fase intermediária acontece, denominada de fase de amplificação, onde ocorre a difusão da pequena quantidade de trombina produzida na fase de iniciação e que leva a ativação de plaquetas e formação de uma pré-membrana de coagulação, consolidando eventos essenciais para a próxima fase (McMICHEL, 2012).

Na fase de propagação, todos os fatores previamente ativados, juntamente com as plaquetas e os íons Cálcio formam o complexo tenase e o complexo protrombinase que são responsáveis pela ativação da protrombina em trombina, produzindo uma grande quantidade de trombina e iniciando a formação do coágulo de fibrina (HOFFMAN, 2003).

Neste modelo celular também é relatada a fibrinólise, onde o plasminogênio é ativado em plasmina, que degrada a fibrina polimerizada para formar fragmentos com produtos da degradação do fibrinogênio como os dímeros D, que quando produzidos, indicam a degradação do coágulo de fibrina. (McMICHEL, 2012).

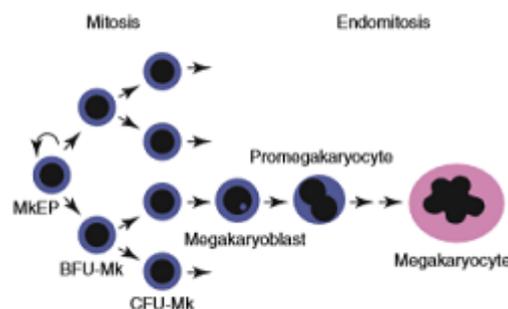
Esse modelo celular da coagulação foi proposto há 17 anos atrás e apenas agora começa a ter importância como o novo meio de estudar a coagulação. Também se apresenta como uma alternativa mais adequada para o estudo das coagulopatias, como no estudo do paciente hemorrágico. Essa alternativa propõe explicações fisiológicas e soluções mais adequadas para os pacientes (HO, 2017).

3 TROMBOPOIESE

As lesões vasculares são comumente observadas na rotina. Para uma adequada reparação destes danos é necessário um suprimento adequado de plaquetas (KAUSHANSKY, 2005). As plaquetas são formadas na medula óssea a partir da fragmentação de células gigantes denominadas de megacariócitos (KAUSHANSKY, 2008; HARVEY, 2012), sendo produzidas de 1000 a 3000 plaquetas a partir de um único megacariócito, variando de acordo com o tamanho da célula precursora (HARVEY, 2012).

O processo de formação das plaquetas é denominado de trombopoiese (figura 3) e é regulada por diversos fatores e citocinas, no entanto, o principal regulador é a trombopoietina, uma glicoproteína produzida principalmente no fígado, mas também nos rins e na medula óssea e que é responsável pela proliferação, sobrevivência e tamanho das células (KAUSHANSKY, 2005; HARVEY, 2012). A diferenciação dos megacariócitos ocorre principalmente na medula óssea, entretanto, a sua formulação final ocorre no sangue, onde há a ruptura das proplaquetas originadas a partir dos megacariócitos (MAZZI *et al* 2018). A sequência da trombopoiese é iniciada com as células hematopoiéticas pluripotentes, que originam as células progenitoras de megacariócitos e que, quando propriamente estimuladas, formam colônias de células igualmente precursoras de megacariócitos que serão responsáveis pela formação dos megacarioblastos, seguidos dos promegacariócitos e dos megacariócitos, precursores diretos das plaquetas encontradas no sangue periférico, formadas a partir de protruções citoplasmáticas dos megacariócitos (HARVEY, 2012).

Figura 3 – Representação esquemática da trombopoiese. A figura demonstra a ordem da maturação das células na medula óssea.



Fonte: HARVEY (2012).

Outras características da megacariopoiese são a endomitose e poliploidia das células durante a sua diferenciação. Logo após o início da síntese de proteínas plaquetárias, os precursores de megacarioblastos passam por um processo denominado de endomitose, tornando-se uma das únicas células que passam por uma situação de poliploidia durante a sua diferenciação fisiológica. A poliploidia é uma maneira de tornar mais eficiente a produção plaquetária, já que ela torna o citoplasma megacariocítico maior do que seria durante o processo comum de mitose, possibilitando mais eficiência da produção de plaquetas (BLUTEAL *et al.*, 2009).

4 PLAQUETAS

As plaquetas de mamíferos tem membranas similares com as de diversas outras células, apresentando uma camada dupla de fosfolipídios com característica hidrofóbica. Entre as camadas estão intercaladas moléculas de esfingolipídios, colesterol e proteínas. Essas propriedades e moléculas da membrana externa das plaquetas são capazes de proporcionar uma mobilidade entre as moléculas, sendo responsáveis pela sinalização de eventos como a ativação plaquetária (BOUDREAUX, 2010).

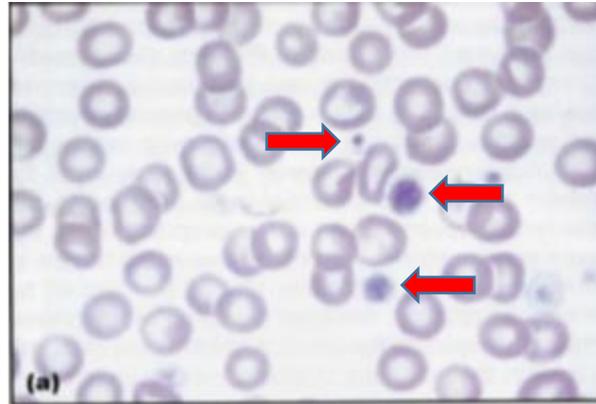
As plaquetas (figura 4) desempenham papel fundamental na prevenção do sangramento, mas também são essenciais na hemostasia e na formação de coágulos, além disso, elas formam relações entre si e entre plaquetas e leucócitos, participando então, de processos inflamatórios como potentes imunomoduladores, sequestrando e destruindo patógenos e ativando, recrutando e modulando o comportamento de leucócitos (SMYTH *et al.*, 2009; JENNE & KUBES, 2015). As plaquetas têm formato discóide, participam ativamente da formação dos complexos tenase e protrombinase, importantes para a hemostasia, e são responsáveis pela parada temporária e inicial da perda de sangue após lesões vasculares (BAKER, 2012).

Independente da espécie, as plaquetas são as segundas células mais numerosas na circulação sanguínea (RUSSELL, 2010). Em humanos, são produzidas em torno de 35.000 plaquetas diariamente, levando de 4 a 5 dias para completar o ciclo da célula hematopoiética até a plaqueta (RUSSELL, 2010). O número total de plaquetas é constante entre animais da mesma espécie e aproximadamente 30% das células circulantes são compartimentadas no baço por um curto período de tempo (RUSSELL, 2010).

Em animais saudáveis há um equilíbrio entre as plaquetas produzidas e as destruídas, sendo a produção iniciada na medula óssea e regulada através da concentração total de plaquetas e a estimulação ou não da produção. As que estão em circulação permanecem entre 5 a 9 dias na maioria dos mamíferos e após esse período são removidas da circulação para serem eliminadas por macrófagos no baço e no fígado (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2010).

Existem diversos receptores na superfície das plaquetas que reconhecem sinais do seu ambiente e comunicam essas informações através de um sistema complexo de íons, proteínas, nucleotídeos e fosfolipídeos orquestrando respostas plaquetárias de adesão, agregação, liberação de substâncias e ações de coagulação (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2010).

Figura 4 – Esfregaço sanguíneo com plaquetas. As setas sinalizam plaquetas de diferentes tamanho.



Fonte: BOUDREAUX & CATALFAMO (2010).

Participar da cicatrização, manter a integridade vascular e promover respostas inflamatórias e imunológicas são algumas das atividades plaquetárias na manutenção da hemostasia. Elas são capazes de recrutar leucócitos e células de reparação até os danos nos vasos, produzem fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios e tem participação na produção de trombina. Adicionalmente, as plaquetas são responsáveis pela secreção de diversas moléculas, contendo três tipos de compartimentos liberando mediadores diversos, tais como serotonina, Cálcio, FT, entre outros, além de produzir e secretar moléculas que participam do metabolismo e da inflamação (SMYTH, 2009). Além disso é importante esclarecer que as plaquetas funcionam em um sistema de receptores e sinais que são a chave para a ativação plaquetária (BOUDREAUX & CATALFAMO, 2010)

5 DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS

Variações da função e do número das plaquetas estão relacionadas com alterações na hemostasia (MISCHKE, 2014). Distúrbios de hemostasia são comumente identificados após uma sintomatologia hemorrágica, estando muitas vezes associados a distúrbios plaquetários que são classificados como concentração inadequada de plaquetas ou distúrbios de número e função anormal das plaquetas ou distúrbios de função (BAKER, 2012).

Para avaliação destes transtornos, podem ser realizados diversos métodos diagnósticos, como a contagem plaquetária automática ou em microscopia para a estimativa do número. Para análise da função, pode ser realizada a avaliação do tempo de sangramento nos pacientes, entre outros testes laboratoriais específicos (BAKER, 2012; MISCHKE, 2014). A análise plaquetária do sangue periférico é uma ferramenta diagnóstica importante e altamente reconhecida no diagnóstico veterinário por oferecer informações quantitativas e qualitativas das células (SOUZA *et al*, 2016). A contagem plaquetária é o primeiro teste diagnóstico realizado na avaliação dos distúrbios hemostáticos, a contagem avalia o número de plaquetas e é considerada normal para cães e gatos quando fica entre 150.000 a 450.000 plaquetas/ μ L. Para avaliação da função podem ser realizados diversos testes, sendo a avaliação do tempo de sangramento em mucosas o mais comum. Testes específicos também podem ser realizados, mas não são encontrados com facilidade no cotidiano da clínica, exemplos destes testes são a agregometria por transmissão de luz, a citometria de fluxo, avaliações quantitativas e qualitativas do fator de Von Willebrand, entre outros (BROOKS & CATALFAMO, 2013).

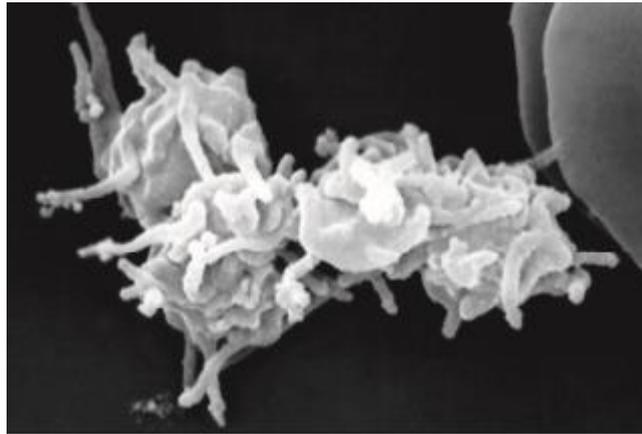
5.1 Distúrbios plaquetários de número

5.1.1 Trombocitopenia

A trombocitopenia é a alteração plaquetária de número mais comum em cães e sabe-se que ela pode ser muito perigosa para os animais (SOUZA, 2016). Ela é caracterizada pela diminuição no número de plaquetas no sangue periférico e as causas primárias incluem diminuição na produção de plaquetas, aumento no consumo, aumento na destruição e grandes hemorragias, incluindo também causas infecciosas que aparentam causar uma trombocitopenia multifatorial, medicamentosa, neoplasias e trombocitopenia imunomediada (BOMMER, 2008; HARVEY, 2012).

A presença de agregados plaquetários (Figura 5) nas amostras a serem analisadas, pode resultar na diminuição errônea do número de plaquetas, formando o que é chamado de pseudotrombocitopenia que pode ocorrer durante a coleta inadequada e o processamento das amostras de sangue. Essa interferência pré-analítica pode estar relacionada a exposição da amostra com o EDTA (HARVEY, 2012).

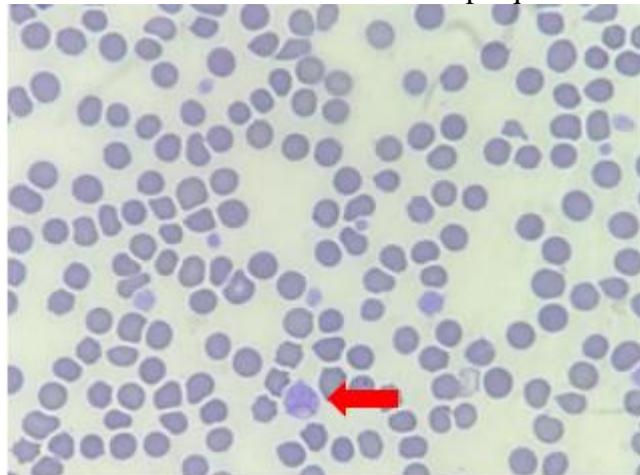
Figura 5 – Plaquetas agregadas em microscopia eletrônica.



Fonte: HARVEY (2012).

Em gatos, a análise automática das plaquetas deve ser criteriosa, devido a intensa anisocitose plaquetária (Figura 6). Pode acontecer, uma confusão entre as plaquetas de tamanho maior e os eritrócitos (HARVEY, 2012).

Figura 6 – Anisocitose plaquetária em felino. A seta destaca uma macroplaqueta.



Fonte: Arquivo pessoal (2019).

5.1.1.1 Trombocitopenias adquiridas

5.1.1.1.1 Trombocitopenia por diminuição na produção

A trombocitopenia é um achado comum em pacientes com medulas hipoplásicas e aplásicas e também está presente em distúrbios medulares caracterizados pela substituição das células hematopoiéticas normais por anormais (mielofitose). Algumas das neoplasias envolvidas são neoplasias mielóides, neoplasias linfóides e o mieloma múltiplo, além de ocorrer em casos de metástases de linfomas, carcinomas e mastocitomas (HARVEY, 2012).

Diversas doenças infecciosas causam a diminuição da produção de plaquetas, por exemplo, a infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) pode ocasionar trombocitopenia devido as alterações ocorridas na medula óssea (ELLIS *et al.*, 2018). Drogas também podem levar a uma diminuição na produção de plaquetas, entre elas, as mais comuns são as quimioterápicas. Na oncologia veterinária existe relação entre as neoplasias e a trombocitopenia mas também entre a trombocitopenia e a quimioterapia (FINLAY *et al.*, 2015).

Na maioria dos casos de trombocitopenia imunomediada (TIM) a diminuição é causada pelo aumento na destruição de plaquetas, entretanto, em alguns casos a alteração pode estar relacionada com diminuição na produção na medula óssea (HARVEY, 2012).

5.1.1.1.2 Trombocitopenia por aumento do consumo de plaquetas

O aumento na utilização das plaquetas ocorre em associação com doenças como a Coagulação Intravascular Disseminada (CID), casos de tromboembolismo, em animais com hemangiossarcoma, em casos de lesões vasculares graves, como a vasculite, em lesões vasculares relacionadas com doenças infecciosas e em casos de envenenamento por veneno de serpentes, onde pode ocorrer a ativação e agregação plaquetária (HARVEY, 2012). A ingestão acidental de dicumarínico é uma causa do consumo de plaquetas já que a substância é responsável por hemorragias extensas e por consequência da constante demanda das plaquetas disponíveis. Recentes estudos demonstram uma relação entre a ingestão de veneno e a trombocitopenia (WADDELL *et al.*, 2013).

A CID é uma síndrome onde ocorrem diversos pontos de trombose e fibrinólise secundária, não é uma doença primária, mas sim secundária a outras condições e está relacionada ao aumento no consumo das plaquetas, utilizando as plaquetas do sangue periférico e causando uma trombocitopenia (HARVEY, 2012). Essa síndrome é uma complicação grave de diversas doenças, resultante de uma interação entre os sistemas de coagulação e de resposta

inflamatória. Quando um paciente apresenta um foco inflamatório pode ocorrer a ativação local da coagulação, ajudando na contenção dos microrganismos e limitando a expansão da infecção. Em casos de inflamações persistentes e sistêmicas pode ocorrer uma ativação da coagulação em diversos locais concomitantemente, com formação de diversos trombos em sistemas macro ou microvasculares resultando em disfunções de órgãos e uma coagulopatia por consumo grave e potencialmente hemorrágica (GOGGS; MASTROCCO; BROOKS, 2018).

Algumas neoplasias estão associadas com esta patogenia, como no hemangiossarcoma e no histiossarcoma hemofagocítico, onde hemorragias são responsáveis pelo consumo repetido de plaquetas e consequentemente pela trombocitopenia (HARVEY, 2012).

5.1.1.1.3 Trombocitopenias infecciosas

A trombocitopenia está, muitas vezes, associada a doenças infecciosas, especialmente com aquelas presentes no sangue. A patogenia relacionada com a diminuição das plaquetas nesses casos é, geralmente, multifatorial. Alguns agentes podem causar lesões vasculares enquanto outros formam imunocomplexos na superfície das plaquetas causando a destruição delas. Também, outros agentes causam uma diminuição da produção de plaquetas na medula (HARVEY, 2012).

Diversas doenças virais estão associadas com trombocitopenia, uma das mais comuns é a infecção pelo vírus da Cinomose, onde é comum encontrar linfopenia e trombocitopenia principalmente em animais jovens (GREENE & APPEL, 2006). Os mecanismos associados a esta doença são o aumento da utilização de plaquetas, caracterizando uma trombocitopenia por consumo, e o aumento da destruição (HARVEY, 2012).

A hepatite infecciosa canina é outra doença viral onde pode ser encontrada a trombocitopenia. O Adenovírus pode causar uma ativação da coagulação de forma disseminada devido uma inflamação extensa, podendo estar relacionada com a CID e causando uma trombocitopenia por consumo grave, além de causar alterações na formação das plaquetas (WIGTON *et al* 1976; DECARO *et al*, 2017).

Na infecção pelo Herpesvirus canino, a trombocitopenia acentuada é a única alteração hematológica encontrada. A doença causa uma necrose multifocal, e hemorragias podem ser observadas em diversos órgãos, como nos pulmões, no fígado, nos intestinos e principalmente nos rins. É uma doença geralmente fatal para neonatos e tem como grande característica hemorragias graves, sugerindo uma trombocitopenia por consumo devido as hemorragias generalizadas (GREENE & CARMICHAL, 2006; DECARO *et al*, 2017).

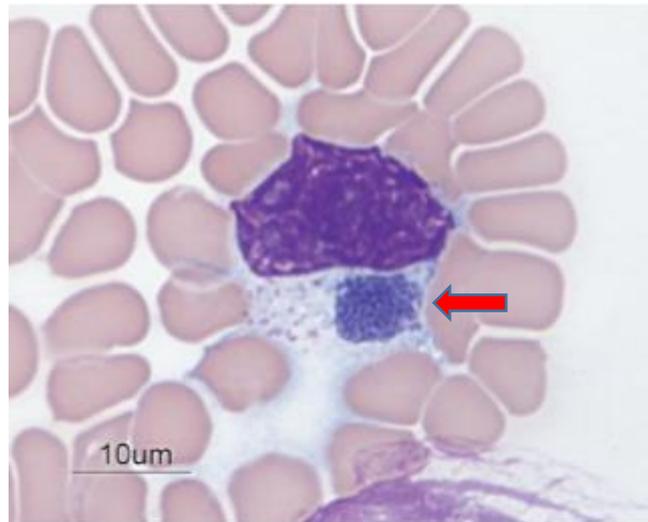
Em felinos, uma das doenças causadoras do quadro trombocitopênico é a Panleucopenia felina, causada por um parvovírus que tem como característica a redução acentuada do número de leucócitos concomitantemente. O diagnóstico é realizado a partir do aparecimento de sinais clínicos e da leucopenia relacionada a neutropenia, no entanto, também ocorre a linfopenia. A anemia é menos comum e a trombocitopenia que ocorre é um resultado direto de lesões na medula óssea, podendo estar associada com a leucopenia no período inicial da doença e a quadros de CID (GREENE & ADDIE, 2006; STUETZER & HARTMANN, 2014).

O FeLV também pode induzir quadros de trombocitopenia. Os sinais clínicos associados à doença podem ser classificados como tumores, imunossupressão, distúrbios hematológicos relacionados à mielofitose, doenças imunomediadas, entre outras alterações. Os transtornos hematológicos são, principalmente, citopenias causadas pela supressão da medula óssea, incluindo anemias (regenerativas ou arregenarativas), neutropenia, trombocitopenia, anormalidades de função plaquetária e pancitopenia (HARTMANN, 2006; HARTMANN, 2011). O vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) tem como achados laboratoriais mais comuns a neutropenia e a linfopenia, sendo que a anemia também pode ser observada e a trombocitopenia é o achado menos comum, embora também esteja presente nos estudos da doença (SELLON & HARTMANN, 2006).

A erlichiose monocítica canina é causada por bactérias intracelulares obrigatórias, sendo a *Ehrlichia canis* a mais comum. Ela tem localização intracitoplasmática nas infecções e se organiza em um formato de mórula nas células mononucleares (Figura 7). O vetor artrópode dessa doença é o carrapato do cão, o *Rhipicephalus sanguineus*. O curso da doença pode ser dividido nas fases aguda, subclínica e crônica, a cura espontânea é comum, entretanto, muitos animais precisam de medicamentos para a recuperação total e alguns animais podem desenvolver a fase subclínica e destes alguns apresentam a forma crônica da doença (MYLONAKIS, HARRUS, BREITSCHWERDT, 2019). Após a infecção, o animal pode passar por uma fase aguda que dura de 2 a 4 semanas com sinais clínicos como febre, descarga ocular e nasal, anorexia, depressão, petéquias, equimoses, linfadenomegalia e esplenomegalia. Nesta mesma fase da doença, as anormalidades laboratoriais são trombocitopenia, leucopenia e anemia (NEER & HARRUS, 2006; MYLONAKIS, HARRUS, BREITSCHWERDT, 2019). Durante a fase aguda a trombocitopenia é fator determinante para o diagnóstico da doença e a contagem de plaquetas fica entre 20.000 a 52.000 / μ L. Na infecção subclínica, uma trombocitopenia moderada pode ser observada mesmo sem sinais clínicos, com contagem de plaquetas abaixo de 140.000 / μ L. Já nos animais com erliquiose crônica, a trombocitopenia é

grave e acompanhada de anemia e leucopenia (HARRUS & WANER, 2011). Animais não tratados podem desenvolver a fase subclínica da doença, eles parecem hígidos clinicamente porém a contagem de plaquetas permanece abaixo dos valores de referência. A alteração mais importante nesta doença é a trombocitopenia, ela aparece em todas as fases da doença, no entanto a leucopenia e a anemia não regenerativa também são achados comuns e importantes (NEER & HARRUS, 2006; MYLONAKIS, HARRUS, BREITSCHWERDT, 2019). Podem ocorrer casos de pancitopenia em animais com a medula óssea afetada e nos casos de doença crônica, que é a forma mais grave da doença, levando os animais a morte por infecções secundárias e hemorragias. A trombocitopenia da doença tem diversos mecanismos associados, incluindo o aumento do consumo de plaquetas e a diminuição da meia vida das plaquetas associada ao sequestro esplênico das células e destruição imunomediada (NEER & HARRUS, 2006; MYLONAKIS, HARRUS, BREITSCHWERDT, 2019).

Figura 7 – Esfregaço sanguíneo evidenciando mórula de *Ehrlichia canis* em monócito. A seta indica a mórula.



Fonte: NEER & HARRUS (2010).

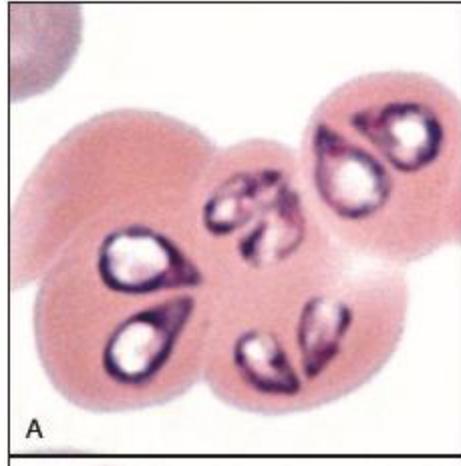
A erliquiose granulocítica canina é causada pela *Ehrlichia ewingii*, que provoca uma síndrome de poliartrite, no entanto, cães infectados apresentam sinais não específicos como febre, depressão, letargia, sinais neurológicos graves, vômito e diarreia. A única alteração significativa da doença é a trombocitopenia média a grave, porém, outras alterações hematológicas podem estar presentes na doença, que é considerada menos grave que a causada pela *E. canis* (GREIG *et al*, 2006).

A anaplasmosose é caracterizada por uma trombocitopenia cíclica causada por uma bactéria, conhecida como *Anaplasma platys*, que se apresenta na forma de inclusões basofílicas nas plaquetas. O vetor responsável pela disseminação da doença é o *R. sanguineus*. Após o aparecimento de plaquetas parasitadas ocorre uma diminuição acentuada no número das plaquetas e quando os parasitas desaparecem, ocorre a recuperação do número das plaquetas em 3 a 4 dias. As parasitemias e os episódios trombocitopênicos ocorrem em intervalos de 1 a 2 semanas. A trombocitopenia inicial ocorre devido a lesão plaquetária causada pela replicação dos microrganismos. Os sinais clínicos incluem febre, letargia, anorexia, perda de peso, mucosas pálidas, petéquias e linfadenomegalia. (HARVEY, 2006; SAINZ *et al*, 2015).

Diversas infecções bacterianas estão relacionadas com trombocitopenia, normalmente causada pelo consumo de plaquetas em casos de CID. Na leptospirose os achados hematológicos são a leucocitose e a trombocitopenia o que também pode ocorrer quando existem infecções fúngicas como a histoplasmose e a candidíase (GREENE *et al*, 2006). A trombocitopenia é o segundo achado mais comum na leptospirose e o mecanismo pode estar associado com um aumento no consumo de plaquetas devido a estimulação da ativação, agregação e adesão de plaquetas pelo endotélio, por reações imunomediadas ou uma combinação dos fatores (BARTHÉLEMY *et al.*, 2016). A Leishmaniose também pode estar relacionada com trombocitopenia, sendo causada por uma TIM secundária, embora outros achados hematológicos sejam mais comuns (BANETH, 2006). A infecção por *Hepatozoon canis* causa trombocitopenia, ela é transmitida por carrapatos e está mais relacionada com canídeos silvestres. A trombocitopenia da doença aparece em um terço dos casos e pode estar associada com a infecção por *E. canis* (BANETH, 2006).

A babesiose canina (figura 8) é uma doença transmitida por carrapatos causada por várias espécies de protozoários como a *Babesia canis*, *Babesia gibsoni* e *Babesia vogeli*, entre outros agentes (SOLLANO-GALEGO *et al*, 2016). No Brasil a babesiose é uma doença endêmica causada principalmente pelas espécies *B. canis* e *B. gibsoni*, tendo como vetor o carrapato *R. sanguineus* (DANTAS-TORRES & FIGUEIREDO, 2006). A doença tem cursos hiperagudos, agudos, crônicos e subclínicos, a doença aguda causa febre e letargia juntamente com um quadro anêmico agudo, além de apresentar anorexia, anemia hemolítica, trombocitopenia provavelmente imunomediada, linfadenomegalia e esplenomegalia (TABOADA & LOBETTI, 2006).

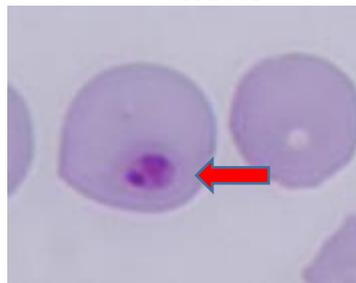
Figura 8 – Eritrócitos parasitados com *B. canis*.



Fonte: HARVEY, 2012

A rangelirose é uma doença causada pelo protozoário *Rangelia vitalii*, sendo uma doença altamente incidente em cães jovens na região Sul do Brasil (DA SILVA *et al.*, 2011). Esse piroplasma é capaz de parasitar eritrócitos, leucócitos e células endoteliais (Figura 9) (SOARES *et al.*, 2011). Os sinais clínicos da doença são apatia, anorexia, icterícia, vômito, desidratação, hemorragias em formas de petéquias, sufusões e sangramento pelas orelhas. A doença é considerada uma doença hemolítica aguda com ocorrência extravascular, tendo como alterações hematológicas anemia com intensa capacidade de regeneração, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia e outras alterações (FIGHERA *et al.*, 2010). Cães infectados com *R. vitalii* apresentam um trombocitopenia acentuada, provavelmente causada por sequestro esplênico ou TIM (PAIM *et al.*, 2012).

Figura 9 – Esfregaço sanguíneo de cão, a seta evidencia um piroplasma em eritrócito.



Fonte: SOARES (2011).

5.1.1.1.4 Trombocitopenia por aumento na destruição das plaquetas – Trombocitopenia imunomediada

A presença de uma maior quantidade de imunoglobulinas na superfície das plaquetas pode resultar no aumento da fagocitose destas células e causar trombocitopenia, através de um mecanismo de destruição precoce das plaquetas pelo sistema reticuloendotelial (HARVEY, 2012; MAKIELSKI *et al.*, 2018). A TIM pode ser primária ou secundária, a primeira sendo caracterizada como uma doença autoimune comum em cães e rara em outras espécies, onde anticorpos agem contra os epítomos das próprias plaquetas. Já a secundária resulta da exposição de antígenos escondidos ou alterados na superfície das plaquetas bem como da absorção de complexos antígeno-anticorpo relacionados a diversos fármacos, doenças infecciosas, neoplasias e outras doenças autoimunes tais como o Lupus eritematoso (HARVEY, 2012; COOPER *et al.*, 2016).

A TIM ocorre quando anticorpos anti-plaquetas se aderem na superfície das plaquetas estimulando fatores que são responsáveis pela ativação da fagocitose pelos macrófagos. A condição também pode ser originada na medula óssea, onde pode ser desenvolvido anticorpos contra as células megacariocíticas, caracterizando uma trombocitopenia amegacariocítica (O'MARRA *et al.*, 2011; COOPER *et al.*, 2016).

Animais com TIM podem apresentar sinais clínicos de petéquias, equimoses, sangramento gengival, melena, hematêmese, hematoquezia, epistaxe, hematúria, sangramento ocular, entre outros. Parece haver uma relação entre o quadro de melena e o prognóstico desfavorável para os animais, visto que a maioria dos que chegam nesta condição precisam de transfusão sanguínea e mesmo assim tem grandes chances de óbito (O'MARRA *et al.*, 2011). Cães com TIM desenvolvem diversos quadros de perda de sangue e de mudanças na hematopoiese extramedular no baço e no fígado. O tratamento para a condição é caracterizado como uma imunossupressão realizada normalmente com glicocorticoides, mas também podem ser usadas outras drogas como vincristina e ciclosporinas (O'MARRA *et al.*, 2011).

A TIM primária é idiopática e o seu diagnóstico somente ocorre após a exclusão de causas secundárias que possam estar relacionadas a ocorrência da condição, geralmente a trombocitopenia dos animais com essa alteração primária é de moderada a acentuada (CUMMINGS & RIZZO, 2017).

A maioria das trombocitopenias induzidas por fármacos ou agentes químicos resultam de efeitos tóxicos na medula óssea ou da capacidade de funcionamento dos compostos, induzindo uma TIM secundária. Os fármacos envolvidos nessa alteração são quimioterápicos,

antimicrobianos, anti-inflamatórios não esteroides, anti-helmínticos, medicamentos para tireoide como a tiroxina, entre outros (HARVEY,2012). Casos de TIM também são relatados em pacientes com algumas neoplasias, como em linfomas e em neoplasias de linfócitos B (HARVEY, 2012; MAKIELSKI *et al.*, 2018).

A diferenciação entre TIM primária e secundária no momento da recepção de animais doentes é muito difícil. Em zonas endêmicas de doenças causadas por Rickettsias é essencial o diagnóstico diferencial antes da tomada de decisão sobre qual tipo de TIM está ocorrendo (O'MARRA *et al.*, 2011).

5.1.1.1.5 Trombocitopenia por sequestro

O baço é o maior responsável pela hematopoiese extra medular e pelo sequestro de plaquetas no final da vida das células (McKENZIE *et al.*, 2018). O sequestro esplênico de plaquetas pode estar associado com trombocitopenia, uma vez que o baço desenvolve um aumento no sequestro quando há um aumento no seu volume. As causas de esplenomegalia incluem doenças imunomediadas, infecções, inflamações, congestão esplênica relacionada com anestésicos e tranquilizantes, torção esplênica e doenças infiltrativas (HARVEY, 2012; McKENZIE *et al.*, 2018).

5.1.1.2 Trombocitopenias congênicas

São condições menos comuns da clínica médica veterinária. Uma das doenças mais comuns é conhecida como macrotrombocitopenia, associada principalmente aos cães da raça Cavalier King Charles Spaniel, mas recentemente encontrada em diversas outras raças de cães como os Akitas (GELAIN *et al.*, 2012; HAYAKAWA *et al.*, 2016) A doença normalmente não apresenta sinais clínicos e apenas é identificada no hemograma de rotina e após o tratamento com diversas medicações sem efeito. Animais com essa alteração apresentam uma formação de proplaquetas anormais associada a uma mutação em um gene chamado beta-1 que causa instabilidade em dímeros de alfa-beta-tubulina, resultando em uma fragmentação inadequada das projeções dos megacariócitos (HARVEY,2012; GELAIN *et al.*, 2014; HAYAKAWA *et al.*, 2016). Essas projeções deveriam formar um número de plaquetas adequado e de tamanho normal, porém, nesses animais os exames de sangue apresentam macroplaquetas, indicando que foram formadas menos células derivadas do megacariócito e de tamanho maior, ocasionando uma trombocitopenia (HARVEY,2012; GELAIN *et al.*, 2014).

Outra condição pouco comum e que pode causar trombocitopenia com origem congênita é a hematopoiese cíclica dos cães das raças Collie e Border Collie de coloração acinzentada. Ela é caracterizada como uma neutropenia cíclica muito parecida com uma doença humana onde ocorre a diminuição da produção de neutrófilos, principalmente, de maneira cíclica (DiGIACOMO, *et al.*, 1983; MENG *et al.*, 2010). Os animais acometidos por essa mutação genética apresentam infecções graves e repetidas durante a vida, normalmente chegando ao óbito após repetidas infecções e tratamentos. A medula óssea desses animais funciona de maneira diferente, apresentando uma flutuação na produção de células hematopoiéticas. A doença se apresenta em ciclos medulares onde a principal característica é a neutropenia acompanhada de infecções de moderadas a acentuadas, podendo apresentar diminuição na produção de outras células, como eritrócitos e plaquetas (DiGIACOMO, *et al.*, 1983).

5.1.2 Trombocitose

A trombocitose (figura 10) ocorre quando o número total de plaquetas no sangue fica acima dos valores de referência para a espécie (HARVEY, 2012). Ela pode ser classificada como primária ou secundária, sendo que a primária é uma doença mieloproliferativa denominada de trombocitemia e a secundária pode ser chamada de trombocitose reativa, podendo estar associada à diversas causas como neoplasias, inflamações, traumas e deficiência de ferro (WOOLCOCK, 2017).

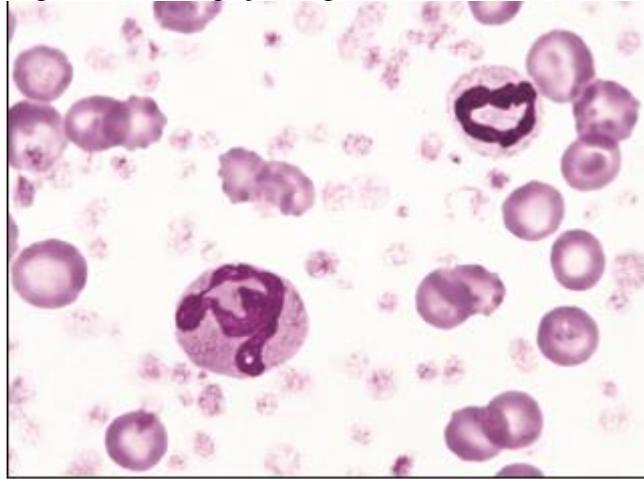
Nessa situação, o baço tem uma relação próxima com essa condição, já que contrações esplênicas podem liberar plaquetas e causar esse aumento no número na circulação. Esse efeito, é possível de ser observado em animais atletas e naqueles que foram submetidos a esplenectomia (HARVEY, 2012). O acréscimo dessas células na circulação também pode ocorrer quando há um aumento na concentração de TPO, principal estimulante da produção de plaquetas. Infecções, inflamações e neoplasias também estão associadas a trombocitose, por intermédio de diversas citocinas que podem atuar aumentando a concentração de TPO (WOOLCOCK, 2017).

Em casos de anemia aguda, o aumento rápido na concentração de eritropoietina, principal estimulante da produção de eritrócitos, pode causar o aumento da produção de plaquetas. Animais com hemorragias crônicas que causam deficiência de ferro também podem apresentar esse quadro (HARVEY, 2012). Diversas drogas podem causar trombocitose, entre elas, a vincristina, que pode causar tanto o aumento quanto a diminuição do número de plaquetas. Essa variação de resposta pode estar relacionada às dosagens de administração ou a

uma resposta exacerbada a um trombocitopenia inicial (HARVEY, 2012). Diversas neoplasias podem causar a trombocitose, entre elas as neoplasias mielóides são as principais. Entre outras doenças que podem estar associadas com o quadro pode-se destacar o hiperadrenocorticismismo (HARVEY, 2012; WOOLCOCK, 2017).

A trombocitose muitas vezes é um achado incidental, no entanto ela pode trazer riscos para o paciente, já que é associada com aumento do risco de hemorragias e de trombose. A condição leva as plaquetas a um nível de hipersensibilidade onde ocorre uma facilitação dos processos de ativação e agregação plaquetárias (WOOLCOCK, 2017).

Figura 8 – Esfregaço sanguíneo com trombocitose.



Fonte: HARVEY (2012).

5.2 Distúrbios plaquetários de função

Quando a função plaquetária é anormal podem ocorrer diversos tipos de sangramentos relacionados com as plaquetas, normalmente ocorrendo hemorragias mucocutâneas. O sangramento excessivo das gengivas na troca de dentição durante o crescimento é o sinal clínico clássico de cães afetados por distúrbios plaquetários de função (BOUDREAUX, 2012). Quando ocorre a combinação entre disfunção plaquetária e trombocitopenia os pacientes ficam em risco de hemorragias agudas acentuadas (BOUDREAUX, 2012).

Os distúrbios plaquetários de função podem ser divididos em congênitos e adquiridos e também entre intrínsecos e extrínsecos, os intrínsecos são caracterizados por apresentarem algum defeito na anatomia plaquetária que resulta em disfunção da célula, chamada de trombopatia (BOUDREAUX, 2008). As disfunções extrínsecas são caracterizadas pela

redução ou disfunção da atividade de proteínas relacionadas a adesão e agregação plaquetária, nesse caso, as plaquetas têm sua função normal e as principais doenças desse grupo são a hipofibrinogenemia e a doença de Von Willebrand (BOUDREAUX, 2008). Nos exames laboratoriais as alterações intrínsecas e extrínsecas se apresentam de maneira idêntica. O Tempo de protrombina (TP) e de Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) se apresentam sem alteração. Os sinais clínicos são petéquias, equimoses, hemorragias urinárias e gastrointestinais e epistaxe, que pode ser um sinal clínico crônico nesse tipo de alteração (BOUDREAUX, 2008).

5.2.1 Distúrbios congênitos

Distúrbios congênitos de função causam alterações na hemostasia primária, na coagulação e na fibrinólise e são resultantes de mutações genéticas (BARR & McMICHAEL, 2012). Alterações congênitas na função plaquetária foram identificadas em cães, bovinos, cavalos, gatos, entre outros animais, sendo que a prevalência desse tipo de mutação muitas vezes está associada as raças. Em cães, a doença de Von Willebrand (DvW) é a mais conhecida e mais comum, aparecendo em determinadas linhagens de diversas raças (BOUDREAUX, 2008; BARR & McMICHAEL, 2012) Esse tipo de doença deve ser considerado sempre que houver casos de hemorragias e os testes de coagulação comuns aparecerem dentro dos valores de referência (BOUDREAUX, 2008).

5.2.1.1 Trombastenia de Glanzmann

É uma alteração congênita autossômica e intrínseca que envolve o complexo de glicoproteínas IIb-IIIa das plaquetas, também conhecido como receptor de fibrinogênio e de integrina na superfície das plaquetas (BOUDREAUX & LIPSCOMB, 2011) Animais com essa doença apresentam um fenótipo compatível com hemorragias graves, ausência da retração dos coágulos e ausência de glicoproteínas plaquetárias (NICHOLS *et al.*, 2016).

A doença afeta cães das raças Grande Pirineus e Otterhounds. As glicoproteínas IIb e IIIa são produzidas separadamente e precisam ser levadas até as plaquetas por um complexo estável, elas são codificadas por genes diferentes e alterações em um ou ambos os genes pode acarretar da mutação genética causadora da doença em humanos, em animais, apenas alterações nos genes codificadores de IIb causam a doença. Essa condição é caracterizada pela falta ou

comprometimento severo da agregação plaquetária, com alterações relacionadas a todos os agentes ativadores de agregação, incluindo a trombina (BOUDREAUX, 2008).

Os animais acometidos apresentam inicialmente sangramento de mucosas, no entanto, o sinal clínico clássico é a epistaxe. Os exames laboratoriais apresentam número normal de plaquetas com diminuição na agregação plaquetária, normalmente outros testes de coagulação também se apresentam normais e os testes para DvW também (BOUDREAUX & LIPSCOMB, 2011). O diagnóstico é realizado através de avaliação *in vitro* da função plaquetária e por citometria de fluxo, testes nem sempre disponíveis nas rotinas laboratoriais (BOUDREAUX, 2008).

5.2.1.2 Transtornos de transdução de sinal

Os transtornos de transdução de sinal relacionados com plaquetas ou também as trombopatias caninas foram documentados em cães das raças Basset-hound, Eskimo-spitz e Landsears, além de também ser citada em bovinos da raça Simental (BOUDREAUX, 2008). Esses distúrbios são caracterizados pela diminuição ou ausência de resposta das plaquetas frente a seus agentes ativadores. Os portadores apresentam resposta a trombina, no entanto ela é prejudicada. Resultados de análises por citometria de fluxo indicam que esses animais apresentam o complexo IIb-IIIa na sua superfície indicando que o problema é na sinalização através dos agentes. Os sinais clínicos consistem em petéquias, hematomas, hemorragia prolongada durante o estro, entre outros tipos de perda de sangue (BOUDREAUX, 2008).

5.2.1.3 Distúrbios granulares

Os transtornos granulares das plaquetas foram descritos em diversas espécies e incluem as síndromes de Chediak-Higashi, da hematopoiese cíclica dos Collies, relatada nas trombocitopenias congênitas, e a deficiência seletiva de ADP dos Cocker Spaniels (BOUDREAUX, 2008).

A síndrome de Chediak-Higashi já foi diagnosticada em cães, gatos, ratos, raposas, baleias e bovinos. As plaquetas dos animais afetados não possuem grânulos densos visíveis e são deficientes na capacidade de armazenamento de nucleotídeos de adenina, serotonina e cátions divalentes, apresentando diminuição da capacidade de agregação quando estimuladas por ADP. Em humanos e algumas raças de bovinos a síndrome é causada por uma mutação

lisossomal, em ruminantes das raças Hereford e Brangus a síndrome também é observada, no entanto não se sabe a causa do transtorno (BOUDREAUX, 2008).

5.2.1.4 Doença de Von Willebrand

A DvW é uma disfunção de sangramento congênita resultante de defeitos quantitativos ou qualitativos do fator de von Willebrand, é considerada a doença hemorrágica hereditária mais comum em cães, acometendo mais de 50 raças (HARVEY, 2012). O FvW é uma glicoproteína considerada essencial para a adesão das plaquetas em áreas de lesão endotelial e o defeito causa falha de coagulação nos pacientes acometidos (BARR & McMICHAEL, 2012). O fator é responsável por uma ligação molecular entre as plaquetas e o subendotélio exposto em casos de lesão vascular, induzindo a adesão plaquetária nas lesões e participando da formação inicial dos coágulos. O fator é produzido apenas pelas células endoteliais e por megacariócitos e é liberado no plasma para participar da hemostasia (DENIS, 2003).

O distúrbio é classificado em 3 tipos baseados na concentração do FvW no plasma, na estrutura do fator e na gravidade da doença clínica (HARVEY, 2012). O tipo 1 é considerado o mais comum e é caracterizado pela diminuição da concentração do fator no plasma mas sem alteração na estrutura do fator. Os animais acometidos apresentam tendências hemorrágicas, no entanto, a maioria dos animais com o tipo 1 apresenta sinais clínicos leves e sempre relacionados com traumas, hematúria ou sangramento na perda dos dentes decíduos, considerando que quanto mais baixa a concentração, maior a agressividade dos sinais clínicos. Os testes de TTPa e o tempo de coagulação ativado podem estar alterados ou não nesses pacientes. O prolongamento dos tempos destes indicadores está associado com concentrações de FvW abaixo de 30%. (HARVEY, 2012; BARR & McMICHAEL, 2012).

No tipo 2 da DvW, os animais apresentam concentração baixa do FvW e uma perda desproporcional de multímeros de alto peso molecular, tornando a adesão plaquetária muito menos eficiente. Já o tipo 3 é caracterizado pela ausência total do fator na circulação. Em ambos os tipos os animais tem uma tendência hemorrágica acentuada (HARVEY, 2012; BARR & McMICHAEL, 2012).

5.2.2 Distúrbios adquiridos

Na hemostasia fisiológica um adequado recrutamento de plaquetas nas lesões vasculares previne sangramentos com a formação rápida do coágulo. Defeitos qualitativos das plaquetas

promovem sangramentos e podem estar associados com reações tromboembólicas. Os mecanismos bioquímicos das diferentes fases da ativação plaquetária, como adesão, mudança da forma e agregação podem estar associados com problemas funcionais da reação plaquetária (PANICCIA *et al.*, 2015).

Os anticorpos anti-plaquetas, além de estarem relacionados com destruição plaquetária e trombocitopenia, podem causar redução na função das plaquetas. Pacientes com números elevados de imunoglobulinas podem ter aumento na tendência hemorrágica, provavelmente relacionado a esse mecanismo com anticorpos (HARVEY,2012).

A redução da função plaquetária também pode estar associada com uremia e azotemia em pacientes com nefropatias e em pacientes com hepatopatias, onde ácidos biliares diminuem a capacidade de agregação plaquetária (HARVEY,2012; THRALL, 2012). Nos pacientes com doenças renais a uremia causa tendência hemorrágica devido trombocitopenia ou alterações na função das plaquetas, apresentando problemas na interação entre as plaquetas e o endotélio vascular (DUDLEY *et al.*, 2017). Cães com hepatopatias agudas e com cirrose podem apresentar trombocitopenia e alterações na função plaquetária, comprometendo a capacidade de coagulação (WEBSTER, 2017).

Uma das mais importantes formas de redução da função das plaquetas é a interação entre elas e diversas drogas, que tem como mecanismos afetar a capacidade de agregação plaquetária. Entre os medicamentos que podem ter este efeito estão: anti-inflamatórios não esteroides, anti-histamínicos, bloqueadores de canais de Ca, halotano, isoflurano, barbitúricos e antibióticos (HARVEY,2012).

Outras afecções associadas com a diminuição da função são neoplasias mielóides e diversos agentes infecciosos (HARVEY,2012).

6 CONCLUSÃO

Por fim, os distúrbios plaquetários em cães e gatos são responsáveis por grande parte das coagulopatias, principalmente dos quadros hemorrágicos, já que a trombocitopenia é o distúrbio plaquetário mais encontrado nessas espécies. Os transtornos de número e de função plaquetária são encontrados em muitos pacientes e apresentam as mais diversas causas, podendo estar relacionados com sintomatologias graves para os animais. Além disso, conclui-se que a avaliação laboratorial das plaquetas é essencial para a identificação dos distúrbios plaquetários, fazendo parte do diagnóstico clínico e proporcionando a possibilidade de tratamento para os pacientes.

REFERÊNCIAS

- BAKER D.C. Diagnosis of disorders of hemostasis. *In.*: THRALL M.A. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2. ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2012. Cap 16 ,p. 185-204.
- BANETH G. Hepatozoonosis *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 74, p. 698-705.
- BANETH G. Leishmaniasis *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 73, p. 685-696.
- BARR, J. W.; McMICHAEL, M. Inherited disorders of hemostasis in dogs and cats. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 27, n. 2, p. 53-58, 2012.
- BARTHÉLEMY, A. *et al.* Hemorrhagic, hemostatic, and thromboelastometric disorders in 35 dogs with a clinical diagnosis of leptospirosis: A Prospective Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Malden, v. 31, n. 1, p. 69-80, 2017.
- BLUTEAU, D. *et al.* Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 7, p. 227-234, 2009.
- BOMMER, N. X. *et al.* Platelet distribution width and mean platelet volume in the interpretation of thrombocytopenia in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 10, p. 518-524, 2008.
- BOUDREAUX, M. K. Characteristics, diagnosis, and treatment of inherited platelet disorders in mammals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Copenhagen, v. 233, n. 8, p. 1251-1259, 2008.
- BOUDREAUX, Mary K. Inherited platelet disorders. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 30-41, 2012.
- BOUDREAUX, M. K.; LIPSCOMB, D. L. Clinical, biochemical, and molecular aspects of Glanzmann's thrombasthenia in humans and dogs. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 38, n. 3, p. 249-260, 2001.
- BOURDEAUX M.K. & CATALFAMO J.L. Platelet biochemistry, signal transduction and function. *In.*: **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. Ed. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell, 2010. Cap 76, p. 569 – 575.
- BROOKS, M. B.; CATALFAMO, J. L. Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 43, n. 6, p. 1349-1372, 2013.
- COOPER, S. A. *et al.* Clinical data, clinicopathologic findings and outcome in dogs with amegakaryocytic thrombocytopenia and primary immune-mediated thrombocytopenia. **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 3, p. 142-147, 2016.

CUMMINGS, F. O.; RIZZO, S. A. Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, n. 2, p. 96-102, 2017.

DA SILVA, A. S. *et al.* Experimental infection with *Rangelia vitalii* in dogs: acute phase, parasitemia, biological cycle, clinical-pathological aspects and treatment. **Experimental Parasitology**, Orlando, v. 128, n. 4, p. 347-352, 2011.

DALMOLIN, Magnus Larruscain. Distúrbios da hemostasia em cães e gatos. 2010.

DANTAS-TORRES, F.; FIGUEREDO, L. A. Canine babesiosis: a Brazilian perspective. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 141, n. 3-4, p. 197-203, 2006.

DAVIE, E W. A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. **Journal of Biological Chemistry**, Seattle, v. 278, n. 51, p. 50819-50832, 2003.

DAVIE, E W.; RATNOFF, O. D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. **Science**, Washington, v. 145, n. 3638, p. 1310-1312, 1964.

DECARO, N.; MARTELLA, V.; BUONAVOGLIA, C. Canine adenoviruses and herpesvirus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 4, p. 799-814, 2008.

DENIS, C. V. Von Willebrand factor in vascular pathophysiology. **Pathologie Biologie** v. 51, p. 395-396, 2003.

DIGIACOMO, R. F. *et al.* Clinical and pathologic features of cyclic hematopoiesis in grey collie dogs. **The American Journal of Pathology**, v. 111, n. 2, p. 224, 1983.

DUDLEY, A. *et al.* Comparison of platelet function and viscoelastic test results between healthy dogs and dogs with naturally occurring chronic kidney disease. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 78, n. 5, p. 589-600, 2017.

ELLIS, J. *et al.* Prevalence and disease associations in feline thrombocytopenia: a retrospective study of 194 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, n. 9, p. 531-538, 2018.

FIGHERA, R. A. *et al.* Patogênese e achados clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da infecção por *Rangelia vitalii* em 35 cães (1985-2009). **Pesq Vet Bras**, v. 30, n. 11, p. 974-987, 2010.

FINLAY, J.; WYATT, K.; BLACK, M. Evaluation of the risks of chemotherapy in dogs with thrombocytopenia. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 1, p. 151-162, 2017.

GELAIN, M. E. *et al.* A novel point mutation in the β 1-tubulin gene in asymptomatic macrothrombocytopenic Norfolk and Cairn Terriers. **Veterinary Clinical Pathology**, Baton Rouge, v. 43, n. 3, p. 317-321, 2014.

GREENE E. C. & APPEL M. J. Canine distemper *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 3, p. 25-40.

GREENE E. C. & CARMICHAL L.E. Canine herpesvirus infection *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 5, p. 47- 53.

GREENE E.C. & ADDIE D.D. Feline parvovirus infection *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 10, p. 78-86.

GREENE E.C. Enteric bacterial infections *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 39 p. 355-360.

GREENE E.C. *et al.* Cytauxzoonosis. *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 76, p. 716-721.

GREENE E.C. *et al.* Leptospirosis *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 44, p. 402-415.

GREENE E.C. Histoplasmosis *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 60, p. 577-583.

GREIG B. *et al.* Erlichiosis, neorickettsiosis, anaplasmosis and wolbachia infection *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 28 p. 217-219.

GOGGS, R.; MASTROCCO, A.; BROOKS, M. B. Retrospective evaluation of 4 methods for outcome prediction in overt disseminated intravascular coagulation in dogs (2009–2014): 804 cases. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 28, n. 6, p. 541-550, 2018.

HARTMANN K. Feline leukemia virus infection. *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 13, p. 105-130.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 143, n. 3-4, p. 190-201, 2011.

HARRUS, S.; WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. **The Veterinary Journal**, London, v. 187, n. 3, p. 292-296, 2011.

HARVEY, J.W. *Veterinary hematology: a diagnostic guide and color atlas*. St. Louis, Missouri, Elsevier, 2012.

HAYAKAWA, S. *et al.* A novel form of macrothrombocytopenia in Akita dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 1, p. 103-105, 2016.

HO, K. M.; PAVEY, W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. **Anaesthesia and Intensive Care**, Sydney, v. 45, n. 2, p. 166-176, 2017.

HOFFMAN, M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. **Blood Reviews**, Edinburgh, v. 17, p. S1-S5, 2003.

JENNE, C N.; KUBES, P. Platelets in inflammation and infection. **Platelets**, London, v. 26, n. 4, p. 286-292, 2015.

KAUSHANSKY, K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. **Blood**, Washington, v. 111, n. 3, p. 981-986, 2008.

KAUSHANSKY, K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Harbor, v. 115, n. 12, p. 3339-3347, 2005.

MAKIELSKI, K. M. *et al.* Development and implementation of a novel immune thrombocytopenia bleeding score for dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 3, p. 1041-1050, 2018.

MAZZI, S. *et al.* Megakaryocyte and polyploidization. **Experimental Hematology**, Amsterdam, v. 57, p. 1-13, 2018.

McKENZIE, C. V. *et al.* Splenomegaly: pathophysiological bases and therapeutic options. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 94, p. 40-43, 2018.

McMICHAEL, M. New models of hemostasis. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 27, n. 2, p. 40-45, 2012.

MENG, R. *et al.* Neutrophil elastase-processing defect in cyclic hematopoietic dogs. **Experimental Hematology**, Copenhagen, v. 38, n. 2, p. 104-115, 2010.

MISCHKE, R. Laboratory evaluation and interpretation of haemostasis in small animals. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, Athens, v. 65, n. 3, p. 165- 180, 2014.

MORRISSEY, J H. *et al.* Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. **Thrombosis Research**, v. 129, p. S8-S10, 2012.

MYLONAKIS, M. E.; HARRUS, S.; BREITSCHWERDT, E. B. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). **The Veterinary Journal**, London, 2019.

NEER T.M. & HARRUS S. Erlichiosis, neorickettsiosis, anaplasmosis and wolbachia infection. *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 28 p.203-216.

NICHOLS, T. C. *et al.* Canine models of inherited bleeding disorders in the development of coagulation assays, novel protein replacement and gene therapies. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 14, n. 5, p. 894-905, 2016.

O'MARRA, S. K.; DELAFORCADE, A. M.; SHAW, S. P. Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, London, v. 238, n. 3, p. 346-352, 2011.

PAIM, C. B. *et al.* Thrombocytopenia and platelet activity in dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 185, n. 2-4, p. 131-137, 2012.

PANICCIA, R. *et al.* Platelet function tests: a comparative review. **Vascular Health and Risk Management**, Auckland, v. 11, p. 133, 2015.

RUSSELL K. E. Platelet Kinetics and Laboratory Evaluation of Thrombocytopenia. In. : **Schalm's Veterinary Hematology** . 6 Ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. Cap 77, p 576 – 585.

SELLON R.K. & HARTMANN K. Feline immunodeficiency virus infection. *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 14, p. 131-142.

SMITH, S A. The cell- based model of coagulation. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 3-10, 2009.

SMYTH, S. S. *et al.* Platelet functions beyond hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 7, n. 11, p. 1759-1766, 2009.

SOARES, J. F. *et al.* Detection and molecular characterization of a canine piroplasm from Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 180, n. 3-4, p. 203-208, 2011.

SOLANO-GALLEGO, L. *et al.* A review of canine babesiosis: the European perspective. **Parasites & Vectors**, London, v. 9, n. 1, p. 336, 2016.

SOUZA, A. M. *et al.* Platelet indices in dogs with thrombocytopenia and dogs with normal platelet counts. **Archivos de Medicina Veterinaria**, Valdivia, v. 48, n. 3, 2016.

STUETZER, B.; HARTMANN, K. Feline parvovirus infection and associated diseases. **The Veterinary Journal**, London, v. 201, n. 2, p. 150-155, 2014.

TABOADA J. & LOBETTI R. Babesiosis *In.*: GREENE E. C. **Infectious diseases of the dog and cat** . 3 ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006. Cap 77, p. 722-735.

WADDELL, L. S.; POPPENG, R. H.; DROBATZ, K. J. Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 242, n. 4, p. 516-521, 2013.

WEBSTER, C.R.L. Hemostatic disorders associated with hepatobiliary disease. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 47, n. 3, p. 601-615, 2017.

WIGTON, D. H.; KOCIBA, G. J.; HOOVER, E. A. Infectious canine hepatitis: animal model for viral-induced disseminated intravascular coagulation. **Blood**, Washington, v. 47, n. 2, p. 287-296, 1976.

WOOLCOCK, A. D. *et al.* Thrombocytosis in 715 Dogs (2011–2015). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 1691-1699, 2017.