Pancitopenia induzida em um cão pelo uso concomitante de fármacos mielotóxicos

Pancytopenia in a Dog Induced by Concomitant Use of Myelotoxic Drugs

Gabriela Oliveira da Paz Augusto Pinto¹, Thais Ribeiro Pena Paiva², Giovana Scuissiatto de Souza²,
Wesley Junior de Oliveira² & Rosangela Locatelli-Dittrich³

ABSTRACT

Background: The indiscriminate use of drugs is an issue in Veterinary Medicine, as it has serious consequences for the animals. Many drugs are myelotoxic and cause a decrease in the production of blood cells, which may be irreversible in some cases. The present work reports a case of pancytopenia induced by the concomitant use of myelotoxic drugs (estrogen, metamizole and phenobarbital) in a dog and describes findings on myelotoxicity, hematological alterations and treatment success.

Case: A 7-year-old Lhasa Apso bitch was referred to the Veterinary Hospital of Federal University of Paraná, Curitiba campus, with hematuria and a history of treatment with phenobarbital [2 mg/kg twice a day (*bis in die*, BID)], metamizole [25 mg/kg 3 times a day (*ter in die*, TID)], and use of estrogen hormone (estradiol cypionate). At physical examination, the animal was normohydrated and exhibited normal palpable lymph nodes, pale mucous membranes, galactorrhea, and a body temperature of 36°C. A complete blood count including reticulocyte count and a total plasma protein (TPP) exam were requested. The results revealed pancytopenia (18% hematocrit, 1,400 total leukocytes/ μ L, and 22,000 reticulocytes/ μ L). An abdominal ultrasound exam did not detect any relevant alterations. In view of the results obtained, medullary aplasia was suspected. A bone marrow aspiration was performed. A myelogram revealed a decrease in cellularity (erythrocytic and granulocytic hypoplasia), with presence of rare erythroid and granulocytic precursors. The diagnosis was medullary aplasia. The animal was treated, and the evolution of the hematological alterations was monitored. The treatment consisted of administration of erythropoietin (100UI/kg subcutaneously every 48 h), prednisone (2 mg/kg BID), Leucogen (3 mg/kg BID), interferon (0.2 IU/kg BID) and Eritrós Dog Tabs [1 tablet once a day (*semel in die*, SID)]. After 5 days of treatment, the patient's clinical picture improved (30% hematocrit, 5,300 total leukocytes/ μ L, 84,000 platelets/ μ L, and 195,000 reticulocytes/ μ L), and the hematological alterations were resolved after 25 days of treatment (43% hematocrit, 5,100 total leukocytes/ μ L, and 333,000 platelets/ μ L). The bitch was discharged after 89 days of treatment.

Discussion: The hematological alterations found in the patient were consistent with pancytopenia, and the myelogram allowed the establishment of a diagnosis of medullary aplasia. There are various causes of pancytopenia in dogs; in this case, it was caused by medications, as the drugs administered to the patient (estrogens, metamizole, and phenobarbital) are myelotoxic. Canine bone marrow is susceptible to suppression by estrogens, which can induce medullary aplasia even with a single dose. No reports on hematological alterations caused by dipyrone (metamizole) in dogs were found; however, in humans, development of aplastic anemia, agranulocytosis, nephrotoxicity, and allergic reactions have been attributed to the use of this drug. Phenobarbital can cause adverse reactions that lead to anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. Evaluating the bone marrow of animals with pancytopenia is important because this procedure allows the establishment of a diagnosis that may prompt treatment while hematopoietic precursors are still present in the bone marrow. In this case, a treatment using hematopoietic stimulants was employed owing to the presence of erythrocytic and myelocytic precursors in the patient's bone marrow. The treatment instituted was efficacious, as only 5 days of therapy already improved the hematological condition of the patient, who was discharged after 89 days of treatment.

Keywords: medullary aplasia, dipyrone, phenobarbital, estrogen hormone.

Descritores: aplasia medular, dipirona, fenobarbital, hormônio estrógeno.

DOI: 10.22456/1679-9216.111295

Received: 2 February 2021

Accepted: 15 March 2021

Published: 9 May 2021

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV); ²Programa de Residência em Área Profissional em Medicina Veterinária & ³Departamento de Medicina Veterinária (DVM), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil. CORRESPONDENCE: R. Locatelli-Dittrich [roslocdi@ufpr.br]. DMV-UFPR. Rua dos Funcionários n. 1540. CEP. 80035-050 Curitiba, PR, Brazil.

INTRODUÇÃO

A pancitopenia aplásica é o estado patológico em que a hipoplasia generalizada da medula óssea causa anemia não regenerativa, neutropenia e trombocitopenia. Há diversas causas de pancitopenia, entre elas, diminuição da hematopoiese por produção ineficiente; por destruição de células sanguíneas ou por outras doenças de base como anemia aplásica, necrose da medula óssea, mielofibrose e, também, a mielotoxicidade induzida por drogas ou associadas a toxinas e radiação. É considerada uma desordem rara em cães e gatos e não há predisposição sexual ou por raça [2,7,18,22,23].

O prognóstico da pancitopenia induzida por estrógenos é reservado, pois uma única dose pode causar danos irreversíveis à medula óssea [4,20]. A Dipirona (metamizol) é um analgésico e antipirético amplamente utilizado na medicina veterinária, porém seu uso indiscriminado pode causar danos à medula óssea, ocasionando agranulocitose [9,10,29]. Até o presente momento não foram encontrados dados sobre os efeitos adversos da dipirona na medicina veterinária, porém em humanos seu uso da droga está relacionado a anemia aplásica, agranulocitose, nefrotoxicidade e reações alérgicas [10,29]. O fenobarbital é um anti-convulsivante considerado seguro. Mesmo em doses recomendadas, alguns animais podem apresentar reações adversas, não dose dependente, causando anemia, neutropenia e trombocitopenia [11,12,14].

Esse artigo relata o caso de uma cadela que desenvolveu pancitopenia após a utilização de estrógeno, metamizol e fenobarbital, as alterações hematológicas e de mielotoxicidade e o sucesso no tratamento.

CASO

Uma cadela da raça Lhasa Apso de 7 anos de idade, foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR), com relato de hematuria e histórico de tratamento com Gardenal¹ (2 mg/kg/BID), metamizol¹ (Dipirona, 25 mg/kg/TID), e uso de hormônio estrógeno (cipionato de estradiol; tutor não soube informar a marca). No exame físico o animal estava normohidratado, linfonodos normopalpáveis, mucosas hipocoradas, temperatura corporal de 36°C e apresentava galactorreia.

Após o exame físico foram solicitados hemograma com contagem de reticulócitos, determinação da proteína plasmática total (PPT) e ultrassonografia abdominal.

No hemograma (dia 0) foi observada anemia macrocítica hipocrômica com hematócrito de 18%, intensa trombocitopenia, acentuada leucopenia com neutropenia, linfopenia, monocitopenia e eosinopenia. Observou-se ainda a presença de neutrófilos, bastonetes e metamielócitos tóxicos.

A contagem de reticulócitos diminuída indicou anemia não regenerativa (Tabela 1).

Na ultrassonografia não foram encontradas alterações que colaborassem com o caso.

Com os resultados obtidos suspeitou-se de aplasia medular. Para descartar outras causas foram realizados exames complementares para detecção de antígeno de *Dirofilaria immitis*, e anticorpos de *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* e *E. ewingii* (SNAP 4Dx Plus Test)², que foi negativo para todos os agentes.

Devido a pancitopenia foi realizada a punção de medula óssea. No exame de aspirado de medula óssea verificou-se a presença de raros fragmentos pequenos de medula óssea (denominadas de partículas ou espículas), indicando amostra representativa para análise. Foi observada celularidade diminuída (número diminuído de células hematopoéticas precursoras). Nos fragmentos da medula óssea verificou-se, em média, > 75% de tecido adiposo, indicando medula óssea hipocelular (Figuras 1 e 2).

A contagem diferencial das células precursoras na medula óssea foi realizada em 134 células, devido à hipoplasia da medula óssea (Tabela 2). A proporção mielóide/eritróide (M/E) não foi estabelecida, pois ela é baseada na contagem de 500 células [28,29]. As 134 células observadas foram: 34 células da série eritróide, sendo 3 rubrócitos e 31 metarrubrócitos, e 100 células da série granulocítica, sendo 1 eosinófilo mielócito, 1 neutrófilo metamielócito, 37 neutrófilos bastonetes, 58 neutrófilos segmentados e 3 eosinófilos. Foi observada grande quantidade de eritrócitos, raras plaquetas e ausência de megacariócitos. Devido a presença de precursores eritroides e granulocíticos optou-se por realizar o tratamento para estimular a medula óssea.

Com o diagnóstico confirmado de aplasia medular, o animal foi tratado e foram realizados 4 hemogramas para monitoramento do tratamento, nos dias 4, 9, 29 e 30, sendo considerado o dia zero (0) o dia em que o animal foi atendido pela primeira vez. Do dia zero ao dia 4 o animal permaneceu internado. Durante o internamento foi realizada transfusão san-

guínea (dia 2), fluidoterapia e foram administradas as seguintes medicações: Cefalotina³ (10 mg/kg/TID), Ampicilina com sulbactam⁴ (10 mg/kg/TID), Endonidazol⁵ (metronizadol - 25 mg/kg/BID), Hemolitan⁶ (1 mL/kg/SID). No dia 4 foi iniciado o tratamento para pancitopenia com Eritropoetina (Eritromax⁷ - 100 UI/kg pela via subcutânea a cada 48 h); por via oral foram prescritos: Prednisona¹ (2 mg/kg BID), Leucogen⁸ (3 mg/kg BID), Interferon manipulado (0,2 UI/kg BID) e Eritrós Dog Tabs⁹ (1 tablete/animal SID). O tratamento foi realizado até a alta médica, isto é, após 89 dias do início do tratamento. No dia 7 foram realizados exames de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção dos seguintes agentes, *Babesia* spp., *Anaplasma marginale*, *Ehrlichia* spp. e *Mycoplasma* spp.

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa e acondicionadas em tubo com anticoagulante (EDTA) para a realização dos hemogramas e da PCR e tubo sem anticoagulante para a obtenção do soro para a realização do teste SNAP. A punção de medula óssea foi realizada com o animal anestesiado, sendo induzido à anestesia com Fentanest¹⁰ (5 mg/kg) associado à Midazolan¹¹ (0,2 mg/kg). A manutenção anestésica foi realizada com Propovan¹⁰ (3 mg/kg). A punção da medula óssea foi realizada na porção crânio-lateral da tuberosidade maior do úmero com agulha hipodérmica 25x8, na sequência foram preparadas as extensões em lâmina, realizada a coloração com May Grünwald¹² e Giemsa¹² e análise em microscopia óptica.

No segundo hemograma (dia 4), 2 dias após a transfusão sanguínea, houve um leve aumento do hematócrito e do número de leucócitos, porém houve diminuição do número de plaquetas. Cinco dias após o início do tratamento (dia 9) houve melhora no quadro da paciente. Verificou-se aumento do hematócrito de 20% para 30% e da contagem de reticulócitos, que no dia zero era de 22.000 para 195.510/ μ L, sinalizando uma regeneração eritróide leve a moderada. A contagem de leucócitos normalizou aumentando de 3.900 para 5.300/ μ L e houve aumento significativo no número de plaquetas, de 12.000 para 84.000/ μ L, mas permanecendo ainda trombocitopênico.

Vinte e cinco dias após o início do tratamento houve resolução da anemia (hematócrito 43%), o número de leucócitos totais permaneceu dentro dos valores de referência e a contagem de plaquetas normalizou (330.000/ μ L).

No dia 93, isto é, 89 dias após o início do tratamento, foi repetido o hemograma. O hematócrito, os leucócitos e as plaquetas permaneceram dentro dos valores de referência, demonstrando a estabilização do quadro da paciente e o sucesso do tratamento.

DISCUSSÃO

Os resultados hematológicos da paciente foram consistentes com pancitopenia, que é caracterizada pela associação de anemia (hematócrito < 36%), leucopenia (leucócitos totais < 6.000/ μ L), ou neutropenia (< 3.000/ μ L) e trombocitopenia (< 200.000/ μ L) [5,16,22,26]. A avaliação da medula óssea da paciente reforçou o diagnóstico, pois apresentava-se hipoplásica. A medula óssea hipocelular de cães adultos é composta 75% de tecido adiposo, permanecendo o restante do espaço medular ocupado por tecido hematopoiético [8,13,23].

A causa da pancitopenia no presente estudo foi devido à utilização de hormônio estrógeno associado ao uso da dipirona e do fenobarbital. Até o presente momento não foram encontrados relatos de pancitopenia causada por uso associado dessas 3 drogas. Em cães a medula óssea é susceptível a supressão induzida por hormônios estrógenos, e o diagnóstico de pancitopenia induzida por este fármaco é baseada no histórico de administração do hormônio, exame físico, sinais clínicos e resultados hematológicos [2,25]. O mecanismo exato da mielotoxicidade causada por estrógenos é desconhecido [3,10,19]. Os estrógenos podem intervir na diferenciação de células tronco; modificar o mecanismo da utilização de ferro por precursores de eritrócitos; inibir a produção de fator estimulador de eritrócitos ou, podem estimular a produção de fator inibidor da mielopoiese [13,19,20]. Em casos do uso de repetidas injeções de estrógeno, pode ocorrer aplasia crônica grave, sendo a reversibilidade dos danos causados à medula óssea desconhecida [13]. A resposta da medula óssea ao estrogênio varia, podendo ser irreversível para alguns animais enquanto para outros causa apenas danos leves a moderados mesmo com a administração da mesma dose [20]. O uso de estrógenos deve ser realizado com cautela e apenas em casos onde não seja possível realizar outra forma de tratamento, pois uma única dose pode ser extremamente prejudicial. A pancitopenia induzida por estrógeno pode ser reversível em alguns casos, porém seu prognóstico é reservado [4]. A avaliação do aspirado da medula óssea é de grande importância no diagnóstico e na avaliação do prognóstico [17,20].

A paciente do presente recebeu Dipirona por 1 mês, de 3 a 4 vezes por dia, o que pode ter agravado o quadro de leucopenia. A Dipirona (metamizol) é um medicamento analgésico muito utilizado na medicina veterinária. Não foram encontrados até o presente momento relatos de alterações hematológicas em cães causada por metamizol, porém em humanos o uso da droga causa anemia aplásica, agranulocitopenia, nefrotoxicidade e reações alérgicas [9,10,29], sendo seu uso proibido em alguns países, como nos Estados Unidos [15]. Em estudo retrospectivo em humanos, em vários casos de agranulocitose os pacientes haviam sido expostos ao metamizol na semana anterior. O risco de agranulocitose aumenta de acordo com a duração do uso do metamizol e geralmente desaparece 10 dias após a última dose. A agranulocitose induzida por metamizol é causada por reação de hipersensibilidade [9]. O uso de metamizol pode acarretar danos à medula óssea, sua prescrição deve ser cautelosa.

A paciente tinha histórico de administração de fenobarbital. O fenobarbital é um anticonvulsivante considerado seguro, sendo frequentemente utilizado em cães e gatos [1,12]. Os efeitos adversos do uso de fenobarbital incluem aumento da atividade de enzimas hepáticas, cirrose hepática e alterações hematológicas, como anemia, neutropenia e trombocitopenia, podendo levar a necrose de medula óssea [11,12,14,24,27]. O mecanismo pelo qual o fenobarbital induz aplasia medular não é bem conhecido [12,14]. Esses efeitos

adversos não são relacionados a dose e independem do mecanismo de ação da droga, podendo ser causados mesmo em doses baixas [1,21,30]. A reversão do quadro causado pelo fenobarbital ocorre de forma espontânea após a descontinuação do medicamento [1,21]. Na toxicidade por fenobarbital o prognóstico é bom, porque a resolução das alterações hematológicas ocorre de forma espontânea após a interrupção do uso do medicamento [1,21]. O fenobarbital pode causar alterações hematológicas, que quando identificadas, deve-se suspender seu uso.

A cadela recebeu transfusão sanguínea para melhora da anemia e da trombocitopenia; antibioticoterapia adjuvante para evitar infecções; suplementação vitamínica estimulador de eritropoese, imunomoduladores e antivirais [2,20,23]. O animal começou a demonstrar melhora a partir de 5 dias de tratamento, com aumento do hematócrito para 30%, número de leucócitos totais (5.300/ μ L), número de plaquetas (84.000/ μ L) e contagem de reticulócitos (195.000/ μ L), tendo recebido alta após 89 dias do início do tratamento. Na alta médica o hematócrito era de 47%, leucócitos totais 5.100/ μ L e plaquetas 332.000/ μ L. Em cães e gatos o tratamento específico para pancitopenia aplásica não é bem elucidado até o momento, porém tentativas com altas doses de prednisona ou ciclosporinas podem ser utilizadas quando foram descartadas as possibilidades de agentes infecciosos. O tratamento com estimuladores de hematopoiese

Figura 1. Aspirado de medula óssea de cão saudável. Espícula normocelular, com megacariócitos e grande quantidade de células (May Grünwald Giemsa; 20x). [Fonte: Laboratório de Patologia Clínica Veterinária UFPR].

Figura 2. Aspirado de medula óssea de cão com pancitopenia. Espícula hipocelular, com grande quantidade de eritrócitos (May Grünwald Giemsa; 20x). [Fonte: Laboratório de Patologia Clínica Veterinária UFPR].

Tabela 1. Valores hematológicos, proteína plasmática total e contagem de reticulócitos de um cão com pancitopenia induzida por uso associado de drogas mielotóxicas.

Parâmetro	Dia 0	Dia 4*	Dia 9	Dia 29	Dia 93	Referência**
Eritrograma						
Eritrócitos(milhões/ μ L)	2,0	2,2	3,4	5,4	6,5	4,95 - 7,87
Ht (%)	18	20	30	43	47	35 - 57
Hb (g/dL)	5,3	6,0	8,9	14,0	15,6	11,9 - 18,9
VGM (fL)	90	90	87	80	73	66 - 77
CHGM (g/dL)	29	30	30	33	33	32 - 36,3
Leucograma						
Leucócitos (/ μ L)	1.400	3.900	5.300	5.100	5.100	5.000 - 14.100
Segmentados	1.036	2.769	3.468	3.468	3.468	2.900 - 12.000
Bastonetes	84	1	0	0	0	0 - 450
Metamielócitos	14	0	0	0	0	0
Linfócitos	252	975	1.428	1.428	1.275	400 - 2.900
Eosinófilos	0	78	153	153	357	0 - 1.300
Monócitos	14	39	51	51	0	100 - 1.400
Basófilos	0	0	0	0	0	0 - 140
Reticulócitos (/ μ L)	22.000	nr	195.000	nr	nr	<8 0.000
Plaquetas (/ μ L)	24.000	12.000	84.000	330.000	332.000	211.000 - 621.000
PPT (g/dL)	7,4	9,0	7,6	7,6	7,8	6,0 - 7,5

*Início do tratamento. nr: não realizado. **Valores referência: Fielder [6].

Tabela 2. Mielograma de um cão com pancitopenia induzida por uso associado de drogas mielotóxicas.

Mielograma*	Cão com pancitopenia	Referência**
Série Eritrocítica		
Rubroblastos	0	0.2 - 1.1
Pró-Rubrócitos	0	0.9 - 2.2
Rubrócitos	3	19.2 - 35.1
Metarrubrócitos	31	9.2 - 16.4
Série Granulocítica		
Mieloblastos	0	0.4 - 11.0
Pró-Mielócitos	0	1.1 - 2.3
Mielócito Neutrófilo	0	3.1 - 6.1
Metamielócito Neutrófilo	1	5.3 - 8.8
Neutrófilo Bastonete	37	12.7 - 17.2
Neutrófilo Segmentado	58	13.8 - 24.2
Total células eosinofílicas	4	1.8 - 5.6
Total células basofílicas	0	0 - 0.8
Outras células		
Linfócitos	2	1.7 - 4.9
Plasmócitos	0	0.6 - 2.4
Monócitos	0	0.4 - 2.0
Macrófagos	0	0 - 0.4

*Distribuição Celular / Contagem diferencial em 134 células. **Valores referência. Harvey [8].

e imunomoduladores pode ser eficaz quando ainda existem alguns precursores na medula óssea. Em casos induzidos por drogas a pancitopenia tende a ser reversível após a retirada dos agentes causais em conjunto com o tratamento de suporte [23]. O uso de Lítio é recomendado por diversos autores [4,19,20], pois ele estimula a divisão de células tronco pluripotentes por um mecanismo desconhecido.

No presente estudo foram observados graves danos à medula óssea, devido ao uso de 3 drogas associadas e potencialmente mielotóxicas (estrógeno, fenobarbital e metamizol). Normalmente a reversão do quadro é difícil e o animal pode ir a óbito. Devido a presença de células precursoras hematopoéticas na medula óssea, optou-se pelo tratamento da cadela e, felizmente, houve reversão do quadro em 89 dias.

MANUFACTURERS

¹Sanofi - Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Idexx Brasil Laboratórios Ltda. Cotia, SP, Brazil.

³Instituto BioChemico Indústria Farmacêutica Ltda. Itatiaia, SP, Brazil.

⁴Eurofarma Laboratórios S.A. Itapevi, SP, Brazil.

⁵Frenesius Kabi Brasil Ltda. Barueri, SP, Brazil.

⁶Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

⁷Blau Farmacêutica S.A. Cotia, SP, Brazil.

⁸Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Guarulhos, SP, Brazil.

⁹Organnact Brazil Fertilizantes Ltda. Curitiba, PR, Brazil.

¹⁰Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

¹¹Laboratório Teuto Brasileiro S.A. São Paulo, SP, Brazil.

¹²Newprov Produtos para Laboratório Ltda. Pinhais, PR, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

REFERENCES

- 1 Bersan E., Volk H.A., Ros C. & Risio L. 2014. Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in the idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Veterinary Record*. 175(10): 247.
- 2 Brazzell J.L. & Weiss D.J. 2006. A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996-2003). *Veterinary Clinical Pathology*. 35(4): 413-417.
- 3 Brockus C.W. 1998. Endogenous estrogen myelotoxicosis associated with functional cystic ovaries in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*. 27(2): 55-56.
- 4 Conrado F.O., Rodrigues B.Á., Lacerda L.A., Lasta C.S., Esteves V.S. & González F.H.D. 2009. Use of lithium carbonate in the treatment of a suspected case of oestrogen-induced bone marrow aplasia in a bitch. *Veterinary Record*. 164(9): 274-275.
- 5 Echeverri D. & Rodríguez V. 2007. Pancitopenia en un canino ocasionada por la administración de estrógenos para evitar uma preñez no deseada. *Revista MVZ Córdoba*. 12(2): 1068-1076.
- 6 Fielder S.E. 2019. Hematologic reference ranges. *MSD Manual - Veterinary Manual*. [Fonte:<<https://www.msddvet-manual.com/special-subjects/reference-guides/hematologic-reference-ranges>>].
- 7 Girard A.F., Campos A.N., Pescador C.A., Almeida A.B.P.F.A., Mendonça A.J., Nakazato L., Oliveira A.C.S. & Sousa V.R.F. 2007. Quantitative analysis of bone marrow in pancitopenic dogs. *Semina: Ciências Agrárias*. 38(6): 3639-3646.
- 8 Harvey J.W. 2012. Evaluation of Erythrocytes. In: *Veterinary Hematology - A Diagnostic Guide and Color Atlas*. Gainesville: Elsevier, pp.109-110.
- 9 Ibáñez L., Vidal X., Ballarín E. & Laporte J.R. 2005. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *European Journal of Clinical Pharmacology*. 60(11): 821-829.
- 10 Isik M., Kaya Z., Bellen F., Aktas A., Tezer H. & Gürsel T. 2014. Life-threatening agranulocytosis, anemia and plasmacytosis after Dipyrone use for fever in a child. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 36(1): 46-48.
- 11 Jacobs G., Calvert C. & Kaufman A. 1998. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 212(5): 681-684.
- 12 Jung H.B., Kang M.H. & Park H.M. 2015. Drug-induced blood cell dyscrasia associated with phenobarbital administration in a dog. *Korean Journal of Veterinary Research*. 55(4): 263-266.
- 13 Kearns S. & Ewing P. 2006. Causes of canine and feline pancytopenia. *Internal medicine compendium*. 28(2): 122-133.
- 14 Khoutorsky A. & Bruchim Y. 2008. Transient leucopenia, thrombocytopenia and anaemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 49(7): 367-369.

- 15 **Lucchetti G., Granero A.L., Almeida L.G.C. & Battistella V.M. 2010.** Pancitopenia associada ao uso de dipirona. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 8: 72-76.
- 16 **Marsh J.C., Ball S.E., Darbyshire P., Gordon-Smith E., Keidan A., Martin A., McCann S., Mercieca J., Oscier D., Roques A. & Yin J. 2003.** Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *British Journal of Haematology*. 123(5): 782-801.
- 17 **Mischke R. & Busse L. 2002.** Reference values for the bone marrow aspirates in adult dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 49(10): 499-502.
- 18 **Moraes L.F. & Takahira R.K. 2010.** Aplasia medular em cães. *Revista de Ciências Agroveterinárias*. 9(1): 99-108.
- 19 **Sanpera N., Masot N., Janer M., Romeo C. & Pedro R. 2002.** Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. *Journal of Small Animal Practice*. 43(8): 365-369.
- 20 **Sontas H.B., Dokuzeylu B., Turna O. & Ekici H. 2009.** Estrogen-induced myelotoxicity in dog: A review. *The Canadian Veterinary Journal*. 50(10): 1054-1058.
- 21 **Von Klopmann T., Papenhagen H. & Tipold A. 2006.** Phenobarbital-induced blood dyscrasia in a Shih-tzu. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heintier*. 34(1): 40-44.
- 22 **Weiss D.J. 1999.** A retrospective study of canine pancytopenia. *Veterinary Clinical Pathology*. 28(3): 83-88.
- 23 **Weiss D.J. 2003.** News insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 33(6): 1317-1323.
- 24 **Weiss D.J. 2005.** Bone marrow necrosis in dogs: 34 cases (1996-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227(2): 263-267.
- 25 **Weiss D.J. 2010.** Drug-induced blood cell disorders. In: Weiss D.J. & Wardrop K.J. (Eds). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Pullman: Wiley-Blackwell, pp.99-105.
- 26 **Weiss D.J. 2010.** Aplastic anemia. In: Weiss D.J. & Wardrop K.J. (Eds). *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th edn. Pullman: Wiley-Blackwell, pp.256-260.
- 27 **Weiss D.J. & Smith S.A. 2002.** A retrospective study of cases of canine myelofibrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16(2): 174-178.
- 28 **Wellman M.L. & Radin M.J. 2004.** Cytologic and Histologic Evaluation of the Bone Marrow. In: *Bone Marrow Evaluation in Dogs and Cats*. St. Louis: Nestlé Purina PetCare Co., pp.18.
- 29 **Yetgin S., Özyürek E., Aslan D. & Çetin M. 2004.** Metamizole sodium-induced severe aplastic anemia and its recovery with a short-course steroid therapy. *Pediatric Hematology and Oncology*. 21(4): 343-347.
- 30 **Zaccara G., Franciotta D. & Perucca E. 2007.** Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 48(7): 1223-1244.