

Gabriel Badial Ferreira

**ALTERAÇÕES MEDULARES SECUNDÁRIAS A PROCESSOS
INFECCIOSOS EM CÃES E GATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptora: Profa. Titular Regina Kiomi Takahira

Botucatu

2022

Gabriel Badial Ferreira

**ALTERAÇÕES MEDULARES SECUNDÁRIAS A PROCESSOS
INFECCIOSOS EM CÃES E GATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária

Preceptora: Profa. Titular Regina Kiomi Takahira
Coordenador de Estágios: Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ferreira, Gabriel Badial.

Alterações medulares secundárias a processos
infecciosos em cães e gatos / Gabriel Badial Ferreira. -
Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Regina Kiomi Takahira
Capes: 50503030

1. Noxas. 2. Infecção. 3. Medula óssea. 4. Exame de
medula óssea.

Palavras-chave: Agente etiológico; Infecção; Medula;
Mielograma.

BADIAL FERREIRA, GABRIEL. Alterações medulares secundárias a processos infecciosos em cães e gatos. Botucatu, 2022. 18p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Patologia Clínica Veterinária) - Faculdade De Medicina Veterinária e Zootecnia, Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

As enfermidades infecciosas representam uma parcela considerável das enfermidades dos animais de companhia como cães e gatos, levando a quadros com níveis variáveis de gravidade, podendo ser brandos até potencialmente fatais. Além das alterações clínicas, processos infecciosos levam a diversas alterações em tecidos como o sangue e a medula óssea, como citopenias, hipoplasias e aplasias, sendo necessários exames específicos a fim de se determinar o grau de lesão, possibilitar o estadiamento do paciente e acompanhar as respostas do organismo frente às agressões do patógeno.

Palavras chave: infecção, medula, mielograma, agente etiológico

ABSTRACT

Infectious diseases represent a considerable portion of the diseases of companion animals such as dogs and cats, leading to conditions with varying levels of severity, which can be mild to potentially fatal. In addition to clinical alterations, infectious processes lead to several alterations in tissues such as blood and bone marrow, such as cytopenias, hypoplasias and aplasias requiring specific tests in order to determine the degree of injury, enable the staging of the patient and monitor the body's responses to the pathogen's aggressions.

Key words: infection, marrow, myelogram, etiological agent

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. CARACTERÍSTICAS DO TECIDO MEDULAR	7
3. COLHEITA DE AMOSTRA PARA EXAME	8
4. ANÁLISE DO MIELOGRAMA	9
5. ENFERMIDADES E SUAS ALTERAÇÕES MEDULARES	10
6. CONCLUSÃO	16
7. REFERÊNCIAS	17

1. INTRODUÇÃO

Na patologia clínica, exames como o hemograma e o mielograma (ou citologia de medula óssea) representam ferramentas importantes no diagnóstico e estadiamento de inúmeros processos patológicos aos quais os pacientes estão sujeitos. Essas análises estão intimamente relacionadas uma vez que a medula óssea é o principal órgão hematopoiético do organismo, contendo reservas e precursores celulares com a função constante de renovação celular e resposta frente a alterações do organismo.

Dentre as causas de alterações, os processos infecciosos compreendem diversos quadros de alterações detectáveis como diminuição de quantidade de hemácias (anemia), plaquetas (trombocitopenia) e/ou leucócitos (leucopenia), sendo que a linhagem celular das células de defesa também podem estar aumentadas (leucocitose) como resposta a infecção. Essas alterações podem surgir de maneira isolada ou combinada, sendo um ponto de partida à investigação quanto a causa das alterações.

A ocorrência dessas alterações pode ficar restrita ao sangue periférico, porém muitas vezes, por ocorrer uma diminuição ou maior necessidade de alguma linhagem celular, o tecido hematopoiético da medula sofre mudanças a fim de responder as necessidades do organismo, produzindo uma quantidade maior ou menor da linhagem celular necessária.

Algumas doenças, no entanto, têm como agentes etiológicos bactérias e víruscapazes de infectar o tecido medular propriamente dito, levando a agressões diretas aos precursores celulares, dando origem a importantes alterações que trazem perigo a vida do animal.

2. CARACTERÍSTICAS DO TECIDO MEDULAR

A medula óssea é o principal órgão de produção de células sanguíneas em cães e gatos, tendo essa função a partir do terço médio de gestação (Harvey, 2012), período no qual o tecido passa a se desenvolver no interior dos ossos fetais.

Enquanto jovens, a medula é mais abundante e ocupa ossos longos quase que em sua totalidade e, em animais mais velhos, parte dos espaços ocupados pela medula passa a ser substituído por tecido adiposo (Harvey, 2012).

São variadas as populações de células presentes na medula (Thrall, 2015), sendo as principais:

A) Linhagem eritroide:

Responsáveis pela produção dos eritrócitos (hemácias) através do estímulo do hormônio eritropoetina; possuem o citoplasma inicialmente azulado, que se torna rosado com a maturação e produção de hemoglobina pela célula.

Pertencem à série os rubriblastos, prorrubríctos e rubríctos (capazes de divisão/mitose) além dos metarrubríctos, reticulócitos e eritrócitos/hemácias maduras (Thrall, 2015).

B) Linhagem mieloide

Conjunto de células que dão origem aos granulócitos na circulação (neutrófilos, basófilos e eosinófilos), os precursores mieloides apresentam grânulos em seu citoplasma de diferentes tons, dado o tipo celular que a célula originará além de diferentes formatos nucleares.

Nessa linhagem, estão presentes os mieloblastos, prómielócitos e mielócitos (passíveis de mitose), metamielócitos, granulócito bastonete e por fim, granulócitosegmentado (Harvey, 2012).

C) Linhagem megacariocítica

Apresentando-se como células de tamanho grande, quando comparado às outras células do tecido, os precursores megacariocíticos têm como função a produção e manutenção da quantidade de plaquetas no sangue periférico, através de um processo de endomitose.

Essas células se diferenciam das demais pelo seu núcleo grande e sua intensa basofilia citoplasmática e são elas os megacarioblastos, promegacariócitos e megacariócitos (Thrall, 2015).

Também estão presentes as linhagens monocíticas, linfocíticas (apesar de não abundantes na medula óssea) e células diversas, como macrófagos, mastócitos, osteoblastos, osteoclastos e células formando o estroma do tecido, todas importantes à sua maneira, mesmo em quantidades menores.

3. COLHEITA DE AMOSTRA PARA EXAME

O mielograma é um exame relativamente simples de ser realizado, por não necessitar de uma grande quantidade de equipamentos e ser rápido na coleta de material. O processo pode ser feito através de anestesia geral ou apenas sedação e contenção (Couto et al, 2022).

Para se realizar um bom exame, é preciso partir de uma boa coleta de material e um adequado processamento da mesma, de modo a preservar as células e não levar ao surgimento de artefatos ao fim do processo.

Os locais recomendados para acesso a punção em pequenos animais são a porção proximal do úmero, o fêmur na região da fossa trocântérica e a crista do

íleo, e a punção nessas regiões pode ser feita através de agulhas especiais dos tipos Bierman e Komiyashiki (Thrall, 2015).

Uma vez que a punção tenha sido bem-sucedida, perfurando a pele e o periósteo instalando-se firmemente na região puncionada, é feita a retirada do mandril da agulha e acopla-se a seringa, previamente preparada com 0,5 ml de anticoagulante EDTA, e aspira-se o conteúdo medular (Sena et al., 2021).

O conteúdo obtido é então rapidamente transferido da seringa a uma placa de petri, onde é possível analisar o material quanto a sua qualidade, visto que, para a confecção das lâminas, devem estar presentes fragmentos de espículas medulares, essenciais à análise posterior (Couto et al., 2022).

Estando presentes quantidades razoáveis de espículas, procede-se com a confecção das lâminas, utilizando de tubos capilares de micro-hematócrito, os quais são usados para coletar algumas das espículas e depositá-las nas lâminas, as quais são finalizadas pela técnica de squash, posicionando uma segunda lâmina sobre a primeira (que contém o material) e puxando-as, de modo a espalhar o conteúdo. O squash não deve ser feito com muita força para não originar artefatos na lâmina ou prejudicar a integridade das células (Couto et al., 2022).

A coloração das lâminas pode ser feita através de colorações padrões do tipo Romanowsky e algumas lâminas também podem ser apenas fixadas em metanol para receber colorações diferentes para análises específicas como azul da Prússia (visualização de estoques de ferro) (Sena et al., 2021), Sudan Black (suspeitas de leucemia), etc.

4. ANÁLISE DO MIELOGRAMA

Toda a avaliação do aspirado é feita baseada em fatores qualitativos e quantitativos dos agrupamentos celulares obtidos.

De maneira geral, dentre os pontos mais importantes do exame, está a realização da proporção de células, imaturas e maduras, em relação ao tecido conectivo adjacente, tendo em vista as diferentes proporções já esperadas dependendo da idade do paciente. A partir dessa análise inicial, é possível reconhecer estados de hipoplasia (diminuição de um grupo celular), hiperplasia (aumento de um grupo celular) e aplasia (ausência de um ou mais grupos celulares) (Moraes et al., 2010).

Também é de grande valia a realização da proporção entre células precursoras eritroides e mieloides, a fim de determinar se há alteração quantitativa entre asséries, dado que a proporção esperada é de aproximadamente 1:1 (Sena et al., 2021).

A citologia de medula óssea também possibilita uma boa visualização da morfologia celular (tanto nuclear quanto citoplasmática); dessa forma, é um exame adequado para investigação de anormalidades observadas em sangue periférico (como displasias celulares), sendo útil para o diagnóstico de neoplasias hematopoiéticas e também permite a visualização de eventuais microorganismos intracelulares que originam processos infecciosos importantes aos animais tais como leishmaniose, erliquiose, hematozoários (*Babesia* spp., *Rangelia* spp.), entre outros (Thrall, 2015).

5. ENFERMIDADES INFECCIOSAS E SUAS ALTERAÇÕES MEDULARES

a) Erliquiose

A erliquiose é uma hemoparasitose de extrema relevância na clínica médica de pequenos animais devido a sua alta prevalência nos pacientes caninos e por ser uma doença que, se não diagnosticada brevemente e tratada adequadamente, pode levar o animal a óbito com relativa facilidade. A doença pode ser dividida em fases, sendo elas subclínica, aguda e crônica. (Caxito et al., 2018)

A transmissão da bactéria *Ehrlichia canis*, principal agente etiológico da erliquiose, se dá através da ação do vetor *Rhipicephalus sanguineus*, um carrapatohematófago, cujo comportamento alimentar leva ao repasto sanguíneo entre animais, transmitindo o agente (Isola et al., 2012).

A apresentação clínica dos animais acometidas é bastante inespecífica, por sinais como apatia, episódios febris, anorexia, linfadenomegalia entre outros e, de maneira geral, os exames de patologia clínica mostram alterações pouco específicas como anemia, trombocitopenia e hiperproteinemia mas também podem revelar inclusões citoplasmáticas do agente em células fagocíticas como monócitos, achados de extrema importância ao diagnóstico definitivo (Isola et al., 2012).

Na fase aguda, a trombocitopenia é uma das alterações mais importantes encontradas e ocorre principalmente por ação imunomediada do próprio organismo, dados os elevados títulos de anticorpos que são produzidos simultaneamente; anemia de caráter arregenerativo também pode ocorrer.

Em resposta a essas alterações, a medula óssea responde através de um aumento na atividade e quantidade dos megacariócitos, que liberam plaquetas imaturas na circulação (macroplaquetas) mas também sofre alterações devido a uma maior produção de citocinas inflamatórias, devido ao parasitismo de células que chegam até a medula, que levam a quadros de supressão de atividade medular principalmente na série eritroide, prejudicando sua replicação e maturação (Caxito et al., 2018).

Já nas apresentações crônicas da doença, torna-se evidente no hemograma uma grave pancitopenia, ou seja, uma redução importante nos valores de hemácias, plaquetas e leucócitos, os quais cursam com um prognóstico pior e um menor sucesso terapêutico; na medula, observa-se hipoplasia marcante ou até aplasia das linhagens precursoras (Moraes et al., 2010).

A patogenia para a pancitopenia observada ainda não é completamente elucidada, mas as hipóteses são de que a persistência do microorganismo no

interior das células fagocíticas perpetuam títulos elevados de anticorpos que geram uma resposta imunomediada às células adjacentes, levando a fagocitose de células e precursores, e também que há danos a estruturas estromais como as responsáveis pela microvascularização da região, resultando em necrose tecidual e estímulo a proliferação do tecido conectivo ao invés do hematopoeticamente ativo (Caxito et al., 2018).

Em ambas as fases, é possível encontrar as mórulas de *E. canis* da mesma forma que são encontradas no sangue periférico, ou seja, no citoplasma de células fagocíticas como os monócito e macrófagos.

b) Leishmaniose

Uma importante doença de caráter zoonótico, a leishmaniose corresponde a uma doença cujo agentes etiológicos, protozoários do gênero *Leishmania*, são transmitidos por vetores do gênero *Lutzomyia* (flebotomídeos), levando a quadros graves e de difícil tratamento (Marques, 2008).

A doença apresenta um ciclo de transmissão complexo, envolvendo reservatórios silvestres e domésticos, sendo o cão um importante componente por ser um reservatório (que pode ser sintomático ou não) mais próximo dos seres humanos, podendo contribuir na transmissão da zoonose (Marques, 2008).

De maneira geral, a principal forma de transmissão do protozoário é a partir de seu vetor, os flebotomíneos, que ingerem formas amastigotas do agente pelo repasto sanguíneo em animais reservatórios, formas essas que sofrem alterações e diferenciações que resultam em formas promastigotas (formas infectantes), que migram para tecidos do vetor passíveis de inoculação. Uma vez que o repasto seja feito por um vetor contaminado, ocorre a entrada do protozoário na circulação, o qual é fagocitado pelas células especializadas, passando por mais uma diferenciação, que resulta nas formas promastigotas, as responsáveis pela multiplicação e infecção de novas células (Schimming, 2012).

Os sinais clínicos apresentados por animais acometidos pela leishmaniose

são também inespecíficos, revelando alterações em diversos sistemas orgânicos, comohepato/esplenomegalia, linfadenomegalia, poliartrite, alterações de caráter urinário, e sinais cutâneos que configuram um indicativo mais evidente da patologia como hiperqueratose e onicogriose (Schimming, 2012).

Outras alterações comumente observadas nos exames de sangue são hiperproteinemia por hiperglobulinemia e hipoalbuminemia, leucocitose por neutrofilia ou leucopenia por linfopenia e monocitose além de anemia normocíticae normocrômica e trombocitopenia.

A medula óssea, por ser um órgão lesado de forma importante na leishmaniose, também apresenta alterações como menores contagens de precursores eritroides, os quais diminuem conforme a progressão da doença (Nicolato et al., 2013), devido a mecanismos de diminuição da disponibilidade de ferro na região e do próprio parasitismo na região.

Devido a um processo inflamatório generalizado originado pelo parasitismo de diferentes órgãos, há um aumento de precursores de neutrófilos, com destaque aosmielócitos, metamielócitos e neutrófilos bastonetes, ainda que suas quantidades na circulação periférica estejam reduzidas. De maneira semelhante, ocorre hiperplasia linfoide medular acompanhada por linfopenia periférica pela mesma razão, ou seja, uma intensa inflamação tecidual que demanda uma grande quantidade dessas células, reduzindo suas contagens (Nicolato et al., 2013).

Por também ser um parasita intracelular, a citologia de medula também pode revelar formas amastigotas de *Leishmania* spp. em células fagocíticas como monócitos e macrófagos, configurando mais um tecido que auxilia também no diagnóstico e não só no estadiamento da doença.

c) Parvovirose

Uma doença de muita importância em pacientes caninos jovens, a parvovirose tem como agente etiológico o parvovírus canino, o qual infecta e se replica em células com elevada taxa de mitose, sendo uma doença com taxas de mortalidade alta em animais dos dois aos seis meses de idade.

Dada a característica do vírus, os tipos celulares afetados pela doença são principalmente os miócitos, os tecidos linfoides em geral, a medula óssea e o epitélio intestinal, com destaque às células das criptas intestinais. Dessa maneira, a sintomatologia clínica dos animais com parvovirose se dá pelas alterações causadas pelo vírus nos tipos celulares citados.

Os principais sinais clínicos observados em animais acometidos são de ordem gastrointestinal, sendo a êmese e a diarreia os mais comuns, podendo haver presença de sangue em alguns casos, além de hipermotilidade intestinal que pode evoluir para quadros de intussuscepção. A lesão em células miocárdicas pode levar a insuficiência cardíaca, ainda que essa forma seja mais rara e a replicação viral em tecidos linfoides prejudica consideravelmente a produção dos linfócitos, levando a uma linfopenia importante.

A leucopenia é o achado mais característico nos exames de patologia clínica dos acometidos por parvovirose, por lesão direta do parvovírus aos tecidos linfoides e destruição de precursores linfoides na medula óssea. Pode estar presente anemia, causada pela lesão intestinal que leva a perda sanguínea e também devido a citocinas inflamatórias, visto que a leucopenia e a perda da integridade da mucosa intestinal podem contribuir para translocação bacteriana do local, que pode originar um choque séptico e/ou endotóxico (Boosinger et al., 1982).

Na medula óssea, o principal achado é uma depleção considerável de neutrófilos maduros da reserva medular, devido a grande demanda de células de defesa nas regiões intestinais lesadas, demanda essa que excede a capacidade da

medula de repor tais células; também se observam alterações tóxicas nas células precursoras mieloides como vacuolização e basofilia citoplasmática, além de eventos de citofagocitose e uma maior presença de plasmócitos, linfócitos reativos e macrófagos, que podem contribuir ao processo de lesão local da medula (Boosinger et al., 1982).

d) Vírus da leucemia felina (Felv)

Na clínica médica de felinos, a infecção pelo vírus da FelV corresponde a uma importante afecção da espécie, dada sua ampla distribuição e pela variedade de alterações que o vírus causa nos animais afetados.

A transmissão ocorre por contato de animais sadios e doentes, podendo ocorrer pelo contato de secreções e fômites; havendo a infecção, o curso clínico apresenta-se com uma gama extensa de sinais clínicos como neuropatias, anorexia, maior predisposição a infecções secundárias como micoplasmose, complexo respiratório felino e ao vírus da imunodeficiência felina (de Almeida *et al.*, 2016).

Observam-se também alterações significativas no sangue periférico desses animais como leucopenia, que justifica uma maior ocorrência de infecções secundárias pela queda da imunidade, e anemia, dada ocorrência de hipoplasia ou até aplasia dos precursores eritroides na medula (Almeida, 2017).

Além da capacidade do vírus de infectar as células do sistema imune, lesando-as diretamente, é descrito um potencial oncogênico da FelV, o qual pode levar a distúrbios mieloproliferativos e mielofitose (substituição do tecido medular normal por outro inadequado, prejudicando o funcionamento da mesma), sendo que a neoplasia hematopoiética mais comum de se encontrar nesses casos é o linfoma, caracterizado pela presença de linfócitos em quantidade e morfologia anormais (Almeida, 2017).

6. CONCLUSÃO

O mielograma pode e deve ser mais realizado na clínica médica de pequenos animais dada a sua fácil realização. Ainda que a avaliação do exame necessite de um profissional treinado; sua análise permite o reconhecimento de lesões primárias ao tecido medular, as quais são comuns em diversos processos infecciosos, além de auxiliar no reconhecimento de respostas medulares compensatórias a citopenias periféricas, eventos que também não são raros de ocorrer nesses processos.

7. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. M. D. Alterações citológicas da medula óssea e sangue periférico de gatos (*Felis catus*) anêmicos naturalmente infectados pelo vírus da leucemia felina. Disponível em: <http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UECE-0_c1a382ab53cf789f65344bc98d03b96a>. Acesso em: 20 out. 2022

BERNARDI, J. C. M. Avaliação do mielograma e da carga parasitária em cães naturalmente infectados por *Leishmania infantum* submetidos a tratamento experimental com domperidona associada a alopurinol. *pesquisa.bvsalud.org*, p. 69–69, 2020.

BOOSINGER, T. R. et al. Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. *Veterinary Pathology*, v. 19, n. 5, p. 558–561, set. 1982.

CAXITO, M. S. et al. Alterações da medula óssea e a importancia do mielograma no diagnóstico da ehrlichiose monocítica canina. *Veterinária e Zootecnia*, v. 25, n.1, p. 61–66, 4 dez. 2018.

COUTO, M. P. V.; TOLEDO JÚNIOR, J. C. Mielograma na rotina laboratorial para a clínica de cães. *Pubvet*, v. 16, n. 4, p. 1–15, abr. 2022.

DE ALMEIDA, N. R.; DE CASTRO SOARES, L; WARDINI, A. B. W. Alterações clínicas e hematológicas em gatos domésticos naturalmente infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV). *Revista de Saúde*, v. 7, n. 1, p. 27-32, 2016.

HARVEY, J. W. (2012). *Veterinary hematology: A diagnostic guide and color atlas*. In Louis, Missouri: Elsevier Saunders. Elsevier Saunders

ISOLA, J. G. M. P.; CADIOLI, Fabiano Antonio; NAKAGE, Ana Paula. Erliquiose canina–revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 18, p. 1-11, 2012.

MARQUES, M. I. L. DE M. Leishmaniose canina. **www.repository.utl.pt**, 4 set.2008.

MORAES, L. F.; TAKAHIRA, R. K. Aplasia medular em cães. Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages, v. 9, n. 1, p. 99-108, 2010. Disponível em: <https://revistas.udesc.br/index.php/agroveterinaria/article/view/5291>. Acesso em: 23 out. 2022.

NICOLATO, R. DE C. et al. Clinical forms of canine visceral leishmaniasis in naturally *Leishmania infantum*–infected dogs and related myelogram and hemogram changes. PLoS ONE, v. 8, n. 12, p. e82947, 23 dez. 2013.

SCHIMMING, B. C.; SILVA, J. R. C. P. E. Leishmaniose visceral canina: revisão de literatura. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, p. 1, 2012.

SENA, L. M. et al. Myelogram as a diagnosis of marrow bone hypoplasia in dogs. Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública, v. 8, n. 1, p. 083–096, 20 maio 2021.

THRALL, M. A. (2015). Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. In 2. ed. Editora Roca