

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ÍTALO TOMÁS LIMA DE OLIVEIRA
VICTÓRIA DE ARAÚJO CAVALCANTI

**ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA APLASIA
MEDULAR EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE/2023

ÍTALO TOMÁS LIMA DE OLIVEIRA
VICTÓRIA DE ARAÚJO CAVALCANTI

ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA APLASIA MEDULAR EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentado ao Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária

Professora Orientadora: MV. Msc. Melina
Barreto Gomes da Silva

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

O48e Oliveira, Ítalo Tomás Lima de.
Etiopatogenia e diagnóstico da aplasia medular em cães: revisão de literatura / Ítalo Tomás Lima de Oliveira; Victória de Araújo Cavalcanti. - Recife: O Autor, 2023.
23 p.

Orientador(a): MSc. Melina Barreto Gomes da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2023.

Inclui Referências.

1. Hematologia. 2. Infecção. 3. Toxicidade. I. Cavalcanti, Victória de Araújo. II. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 619

*Dedicamos as nossas mães que, por nós,
abdicaram de tantas coisas para nos ver
realizando nossos maiores sonhos.*

AGRADECIMENTOS (ÍTALO)

Primeiramente quero agradecer a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitário, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Agradeço a minha mãe Adriana, heroína que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Gostaria de agradecer também a minha família, de um modo geral, que sempre esteve ao meu lado em todas as etapas deste trabalho.

A todos os meus amigos, particularmente Victoria Cavalcanti, Isa Vitória e Vitória Marcondes, meus sinceros agradecimentos. Vocês desempenharam um papel significativo no meu crescimento, e devem ser recompensados com minha eterna gratidão.

A minha professora orientadora Melina Barreto, deixo meus sinceros agradecimentos pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo. E quero expressar minha gratidão também a todos os professores que me acompanharam durante minha trajetória acadêmica e que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração deste trabalho. Seu comprometimento com a formação de qualidade e sua paixão pelo ensino foram uma grande inspiração para mim.

AGRADECIMENTOS (VICTÓRIA)

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por mais uma vitória.

Agradeço a mim mesma pela perseverança e dedicação ao longo deste percurso desafiador. A cada obstáculo passado, aprendi que sou capaz de superá-los, focando em meu objetivo. Cada dia e noite de estudo e esforço foi uma prova da minha determinação em alcançar esse marco.

A minha mãe, Ilma, que merece uma gratidão especial. Ela é meu espelho, minha inspiração e minha referência, um exemplo de força, caráter e determinação. Sem a presença e o apoio dela, nada disso seria possível. Diversos valores que ela transmitiu me ensinaram o verdadeiro significado da luta e da resiliência. Ela é e sempre será a minha maior inspiração, meu eterno exemplo de amor, dedicação e bondade.

Agradeço ao meu amado Matheus por ter sido um dos meus alicerces, fornecendo apoio incondicional e inspiração. Suas palavras de encorajamento e amor foram uma fonte constante de motivação.

Agradeço a minha tia Lucinha que desempenhou um papel crucial em minha vida. Ela que sempre acreditou em meu potencial, estimulando-me a estudar e alcançar meus objetivos desde criança. Sua crença em mim continua sendo um poderoso incentivo.

Aos meus avós, Napoleão e Zita, que, desde o princípio, fizeram questão de me ajudar na realização deste sonho.

Aos meus queridos amigos, Bárbara Garcia, Camila Medeiros, Nayara Magalhães, Ítalo Tomás, Vitória Marcondes e Isa Vitória, expresso minha profunda gratidão. Alguns saíram e os outros permaneceram, mas a amizade e apoio de cada um nesses longos anos foram inestimáveis.

Agradeço a minha orientadora, Melina, que desempenhou um papel crucial como mentora na minha jornada acadêmica, guiando-me com sabedoria e dedicação. A todos os professores, expresso meu profundo apreço pela valiosa contribuição de cada um de vocês no meu processo de aprendizado e crescimento.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, ao longo desses 5 anos, cruzaram meu caminho e contribuíram, de alguma forma, para o meu crescimento pessoal e acadêmico. Cada interação e experiência moldaram meu percurso, sou grata por todas as lições aprendidas.

A todos vocês, meu sincero obrigada por fazerem parte desta jornada e por compartilharem este momento de conquista comigo.

*“Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível, e de repente você
estará fazendo o impossível.”
(São Francisco de Assis)*

ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA APLASIA MEDULAR EM CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ítalo Tomás Lima de Oliveira¹
Victória de Araújo Cavalcanti¹
MV. Msc. Melina Barreto Gomes da Silva²

Resumo: A aplasia medular em cães é uma condição hematológica grave que envolve uma diminuição significativa na produção de células sanguíneas na medula óssea, apresentando-se clinicamente com anemia profunda, trombocitopenia e sintomas debilitantes, como fraqueza, hemorragias e infecções recorrentes. Este trabalho tem como objetivo aprofundar a compreensão da aplasia medular e investigar os desafios associados a sua etiopatogenia e seu diagnóstico. A metodologia deste estudo envolveu um estudo descritivo, explorativo, do tipo revisão de literatura. Houve uma seleção criteriosa de artigos científicos relevantes, os resultados destacam que casos desencadeados por exposição a substâncias tóxicas ou medicamentos específicos podem ter um prognóstico mais favorável, com a possibilidade de recuperação da função medular após a retirada da fonte desencadeante e tratamento de suporte. Por outro lado, etiologias infecciosas e idiopáticas são consideradas mais graves, demandando assim uma análise clínica mais criteriosa, devido às suas complexidades. O diagnóstico envolve algumas etapas como anamnese, hemograma e mielograma. No entanto, a confirmação definitiva muitas vezes requer análise da citologia e biópsia da medula óssea. Em suma, a aplasia medular em cães é uma condição hematológica que requer uma abordagem terapêutica variada e adaptada às circunstâncias individuais de cada paciente. A identificação precoce da causa e a prática de tratamentos adequados são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes caninos afetados por essa condição.

Palavras-chave: Hematologia; infecção; toxicidade.

¹Alunos do Curso de Bacharel em Medicina Veterinária da UNIBRA

²Professora da UNIBRA. MV. Msc. Melina Barreto Gomes da Silva. E-mail: melina.barreto@grupounibra.com

ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSI OF BONE MARROW IN DOGS: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Ítalo Tómas Lima de Oliveira¹
Victória de Araújo Cavalcanti¹
MV. Msc. Melina Barreto Gomes da Silva²

Abstract: Bone marrow in dogs is a serious hematological condition that involves a significant decrease in the production of blood cells in the bone marrow, presenting clinically with profound anemia, thrombocytopenia and debilitating symptoms such as weakness, hemorrhages and recurrent infections. This work aims to deepen the understanding of spinal cord aplasia and investigate the challenges associated with its etiopathogenesis and diagnosis. The methodology of this study involves a descriptive, exploratory study, of the literature review type. There was a careful selection of relevant scientific articles, the results highlight cases triggered by exposure to toxic substances or specific medications may have a more favorable prognosis, with the possibility of recovery of spinal function after removal of the source of release and supportive treatment. On the other hand, infectious and idiopathic etiologies are considered more serious, thus requiring a more careful clinical analysis, due to their complexities. The diagnosis involves some steps such as anamnesis, blood count and myelogram. However, definitive confirmation often requires analysis of cytology and bone marrow biopsy. In short, bone marrow in dogs is a hematological condition that requires a varied therapeutic approach adapted to the individual situations of each patient. Early identification of the cause and the practice of appropriate treatments are essential to improve the prognosis and quality of life of canine patients affected by this condition.

Keywords: Hematology; infection; toxicity.

¹Alunos do Curso de Bacharel em Medicina Veterinária da UNIBRA

²Professora da UNIBRA. MV. Msc. Melina Barreto Gomes da Silva. E-mail:
melina.barreto@grupounibra.com

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da Hematopoiese	17
Figura 2. Aspirado de Medula Óssea em cão Saudável com método de May Grünwald Giemsa. Microscopia objetiva de 20x.	18
Figura 3. Esquema dos sítios de coleta de medula óssea em cães	19
Figura 4. Eritrócitos de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	20
Figura 5. Neutrófilo de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	21
Figura 6. Linfócito pequeno de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	22
Figura 7. Monócito de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	22
Figura 8. Eosinófilo de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	23
Figura 9. Basófilo de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	24
Figura 10. Plaquetas de um cão. Esfregaço sanguíneo com microscopia objetiva de 100x	25
Figura 11. Aspirado de medula óssea de cão com pancitopenia com método de May Grünwald Giemsa. Microscopia objetiva 20x	26
Figura 12. Fotomicrografia mostrando o aspecto histopatológico de uma medula óssea normal, uma hipoplásica e uma com aplasia medular de cão jovem.....	30
Tabela 1. Valores hematológicos de normalidade e classificação das citopenias em caninos adultos	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. METODOLOGIA	15
3. DESENVOLVIMENTO	16
3.1 Hematopoiese.....	16
3.2 Medula Óssea.....	18
3.3 Tipos de Células Sanguíneas	19
3.4 Aplasia Medular	25
3.5 Etiologias da Aplasia Medular	26
3.5.1 Tóxicas	26
3.5.2 Infecciosas	27
3.5.3 Idiopáticas.....	28
3.6 Sinais Clínicos	28
3.7 Diagnósticos	29
3.8 Tratamentos.....	30
3.9 Prognóstico.....	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

As doenças hematológicas são uma área de grande importância na Medicina Veterinária, uma vez que afetam diretamente a saúde e bem-estar dos animais. A aplasia medular se destaca como um distúrbio que pode ter impactos significativos na produção de células sanguíneas essenciais para o funcionamento do organismo. Neste contexto, a aplasia medular é caracterizada por uma diminuição significativa e até interrupção na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas na medula óssea, resultando em sintomas que podem variar desde anemia até um maior risco de infecções (Moraes e Takahira, 2010).

Para compreender melhor a aplasia medular em cães, é crucial explorar sua epidemiologia, que abrange aspectos como a incidência da doença, fatores de risco e sua distribuição demográfica. Entender a epidemiologia da doença é fundamental para a elaboração de estratégias preventivas e manejo adequado da enfermidade (Costa *et al.*, 2019).

A aplasia medular em cães não mostra predisposição em relação à idade, sexo ou raça, podendo afetar cães de diferentes faixas etárias, sexos e raças. Além disso, não há distinção significativa entre machos e fêmeas em relação à predisposição, assim como também não demonstra uma preferência por raças específicas. É essencial destacar que a aplasia medular é uma condição complexa e frequentemente desencadeada por diversos fatores, como exposição a substâncias tóxicas, infecções virais, drogas ou fatores ambientais desconhecidos e, portanto, não existe um perfil padrão específico (Pinto *et al.*, 2021).

É de elevada importância discutir as consequências da aplasia medular, uma vez que seus efeitos vão muito além do comprometimento da produção de células sanguíneas. Esta doença pode levar a uma série de complicações que afetam significativamente a qualidade de vida dos cães, incluindo anemia grave, suscetibilidade a infecções, distúrbios hemorrágicos, entre outros (Moraes e Takahira, 2010).

A aplasia medular em cães representa um grande desafio para os profissionais da Medicina Veterinária, devido à complexidade de sua etiopatogenia, da variabilidade de manifestações clínicas, da necessidade de diagnósticos diferenciais e dos tratamentos específicos (Pinto *et al.*, 2021).

No contexto da hematologia veterinária, a aplasia medular é comumente referida como 'pancitopenia', que descreve com precisão a situação na qual ocorre uma escassez generalizada de todas as principais células sanguíneas. A exclusão de outras causas da pancitopenia deve ser feita para um diagnóstico mais assertivo, pois ela pode estar associada a mielofitose por leucemias e mielofibrose, síndrome mielodisplásica, síndrome hemofagocítica e mielonecrose. Sendo assim, de suma importância a análise primária da pancitopenia (Weiss e Wardrop, 2010).

A avaliação da medula óssea é um dos métodos de diagnóstico da aplasia medular, por meio da punção aspirativa da medula óssea e/ou biópsia medular para histopatológico, sendo o exame fundamental para um diagnóstico definitivo. Porém, o mielograma quando comparado ao histopatológico, é frequentemente mais utilizado devido aos seus custos, mesmo não sendo confirmatório para a aplasia (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

O propósito deste estudo consiste em explorar e conhecer melhor sobre a aplasia medular em cães, analisando suas possíveis etiologias e respectivas patogenias, bem como opções diagnósticas. Além disso, busca-se contribuir para a disseminação do conhecimento sobre essa condição.

2 METODOLOGIA

A metodologia aplicada nesta pesquisa consistiu em uma abordagem baseada em revisão bibliográfica. A seleção de artigos foi realizada em ambas as línguas, português e inglês. Para as buscas, utilizou-se as palavras-chaves “hematologia”, “infecção” e “toxicidade”. As pesquisas foram feitas em bases de dados acadêmicos reconhecidos, em indexadores como PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Essas fontes escolhidas foram por sua reputação na disponibilidade de artigos científicos, garantindo a qualidade e confiança das informações obtidas.

Foram achados e usados, em média, 10 artigos científicos relacionados ao tema, onde a seleção final dos trabalhos foi realizada com base nos tópicos de maior interesse na presente pesquisa. Por ser uma patologia considerada rara em cães, encontrou-se certa dificuldade em localizar um número mais expressivo de artigos científicos sobre o tema. Foram usados estudos publicados a partir do ano 2009 até o ano 2021, com o intuito de assegurar contribuições de conhecimentos mais relevantes na análise da aplasia medular em cães.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Hematopoiese

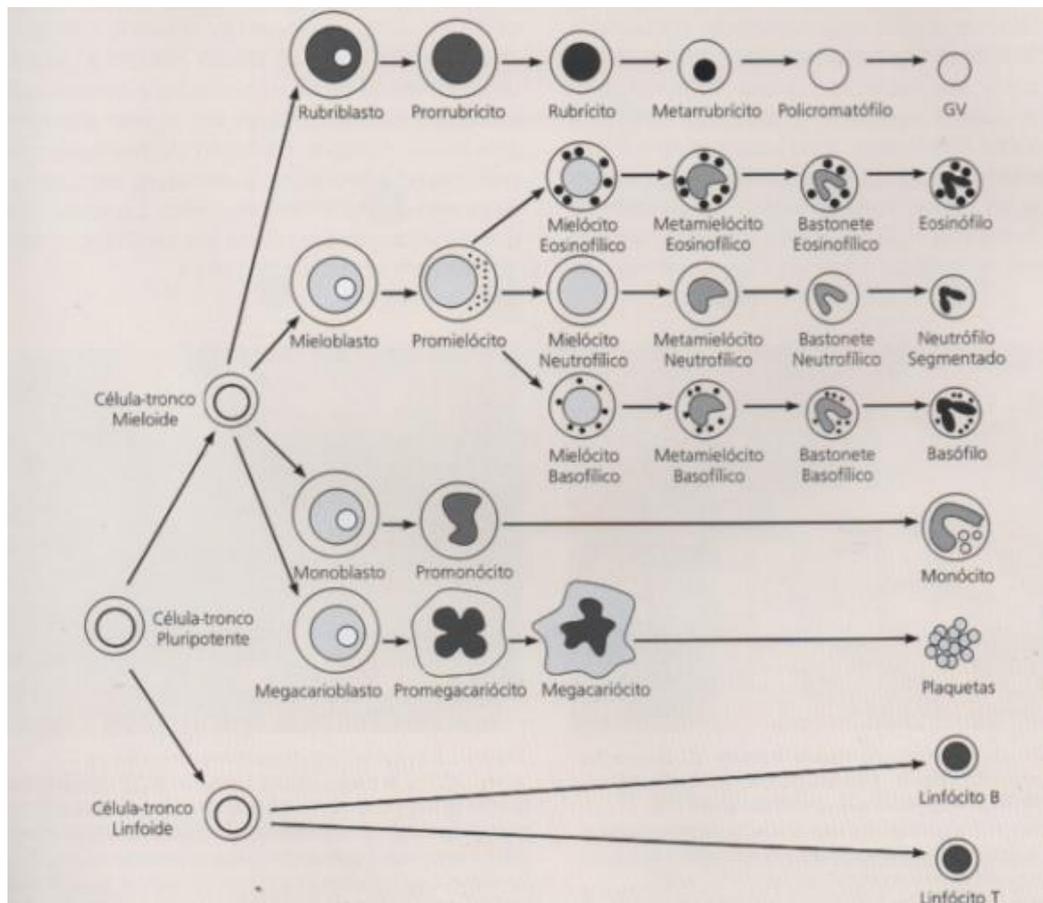
A hematopoiese é um acontecimento essencial para todos os seres vivos, incluindo os cães, que ocorre principalmente na medula óssea. Este evento é caracterizado pela proliferação e diferenciação das células-tronco, resultando na formação de vários outros tipos de células sanguíneas (Weiss e Wardrop, 2010).

Durante o desenvolvimento do organismo, a hematopoiese ocorre em várias regiões do corpo em momentos específicos da vida. No estágio embrionário, ela começa a ser produzida no fígado e no baço, migrando posteriormente para a medula óssea. Conforme o corpo amadurece, a localização da hematopoiese dentro dos ossos muda. Durante a fase adulta, a produção de células sanguíneas é mais ativa nos ossos longos e chatos, como o fêmur e a pelve. Entretanto, com o envelhecimento, a quantidade de tecido adiposo na medula óssea aumenta, substituindo gradualmente a medula ativa. Esse processo geralmente começa na região do canal medular e se estende para outras áreas, como epífises e metáfises ósseas. Portanto, em cães mais velhos, a medula ativa, onde a hematopoiese ocorre, fica restrita aos locais onde ainda há osso esponjoso disponível para esse processo (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Para que ocorra a hematopoiese, é necessário a existência de um ambiente que seja capaz de reconhecer e manter as células-tronco, além de fornecer os critérios necessários para promover a proliferação, diferenciação e maturação. Esse local, conhecido como microambiente hematopoiético, é composto por uma variedade de componentes, incluindo: células endoteliais e reticulares adventícias, macrófagos, adipócitos entre outros (Thrall *et. al.*, 2015).

A hematopoiese acontece em três fases distintas. A primeira fase acontece com as células pluripotentes; neste estágio inicial, as células são multifuncionais e tem um grande potencial de se diferenciar das demais células do sangue. São caracterizadas por sua capacidade de autorrenovação, o que significa que podem se dividir para produzir cópias de si mesmas, mantendo assim uma reserva constante de células-tronco. Já na segunda fase, as células pluripotentes perdem parte de sua multifuncionalidade e potencial de autorrenovação, porém, possuem a alta capacidade de desenvolver-se em células maduras, como eritrócitos, leucócitos e plaquetas (Weiss e Wardrop, 2010). A terceira e última fase é caracterizada pela diferenciação das células-tronco específicas, influenciadas por diversos fatores de crescimento e sinais celulares (Thrall *et. al.*, 2015). A figura 1 que está logo abaixo, mostra um esquema da hematopoiese.

Figura 1. Esquema da Hematopoiese. Inicialmente, as células-tronco hematopoiéticas se multiplicam para formar células progenitoras. Estas, então, passam por diferenciação, tornando-se precursores de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, que amadurecem na terceira fase. As células sanguíneas maduras são, por fim, liberadas na circulação sanguínea.



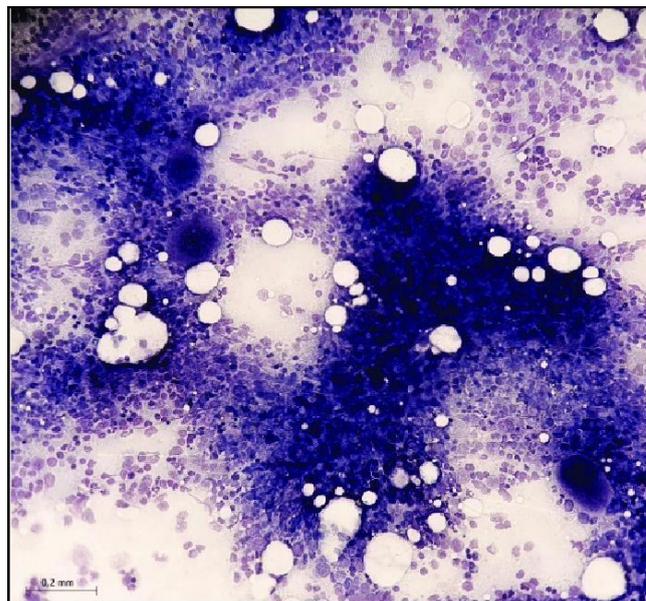
Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

3.2 Medula Óssea

A medula óssea (figura 2) é um tecido essencial no corpo, onde ocorre a maior parte da hematopoiese na fase adulta, além de ser responsável pelo armazenamento de diferentes tipos de células sanguíneas como eritrócitos (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos), trombócitos (plaquetas) e linfócitos (Weiss e Wardrop, 2010).

Nos animais em crescimento a hematopoiese ocorre no interior dos ossos longos e chatos. À medida que o animal envelhece, a região do canal medular é substituída por tecido adiposo, confinando a medula ativa nos locais onde há osso esponjoso, ou seja, epífises e metáfises ósseas (Raskin e Meyer, 2011).

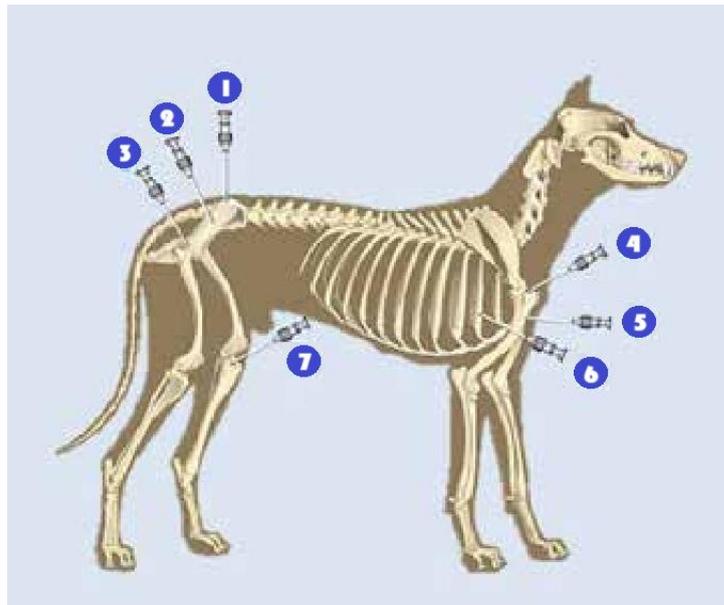
Figura 2. Aspirado de medula óssea de cão saudável. Amostra com morfologia normal das células, incluindo a presença de megacariócitos e uma quantidade substancial de células. Método de May Grünwald Giemsa; objetiva 20x.



Fonte: (Pinto *et al.*, 2021).

Segundo Weiss e Wardrop (2010), a medula óssea é constituída por grupos específicos de células agrupadas em estágio de maturação e não é uma substância homogênea. A avaliação da medula óssea, ou mielograma, se faz necessária sempre que forem observadas anormalidades no sangue que não possam ser explicadas pelo hemograma ou por outros exames complementares. Na figura 3, possível observar locais de coleta da medula óssea. Para os cães de médio e grande porte, mais indicado é através da crista ilíaca e o úmero proximal. Já em cães de pequeno, a fossa trocantérica do fêmur ou úmero proximal representam locais de mais fácil acesso e menor risco de complicações (Muller *et al.*, 2009).

Figura 3. Esquema demonstrando os sítios de coleta de medula óssea em cães. (1) Asa do ílio, (2) Transilíaca, (3) Fêmur, (4) Úmero, (5) Esterno, (6) Costela, (7) Tibia.



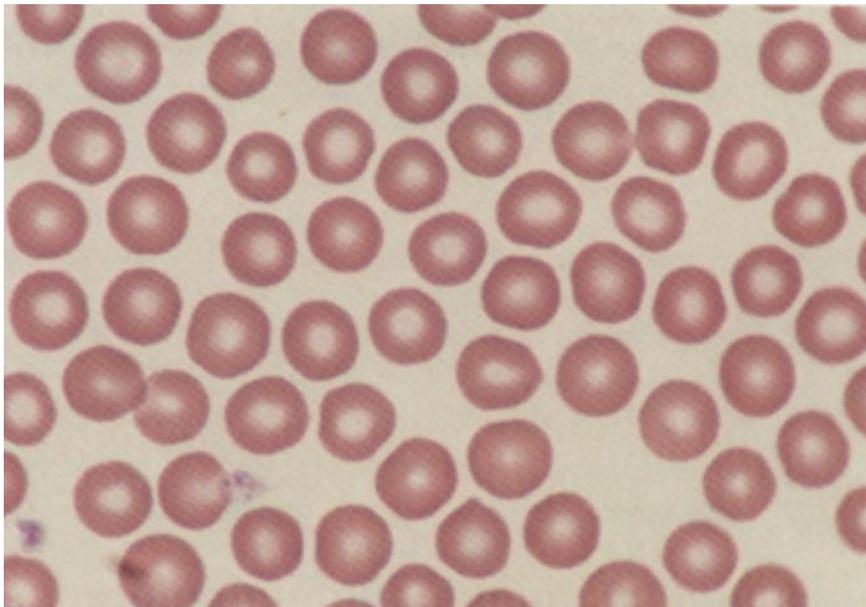
Fonte: (Costa *et al.*, 2019).

3.3 Tipos de Células Sanguíneas

O sangue é um componente vital do organismo canino e desempenha um papel fundamental em diversas funções fisiológicas, incluindo o transporte de oxigênio, a defesa imunológica e a coagulação sanguínea. O sangue é composto por diferentes tipos de células sanguíneas, cada uma com uma função específica (Thrall *et. al.*, 2015).

Os eritrócitos (figura 4), também conhecidos como glóbulos vermelhos, são as células sanguíneas mais abundantes nos cães. Sua principal função é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos do corpo e, simultaneamente, remover dióxido de carbono dos tecidos, um processo denominado de trocas gasosas. A coloração avermelhada do sangue deve-se à hemoglobina, uma proteína que se liga ao oxigênio, resultando na cor característica (Weiss e Wardrop, 2010).

Figura 4. Eritrócitos de um cão. Notável uniformidade de tamanho com destaque para a palidez central predominante. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva 100x.

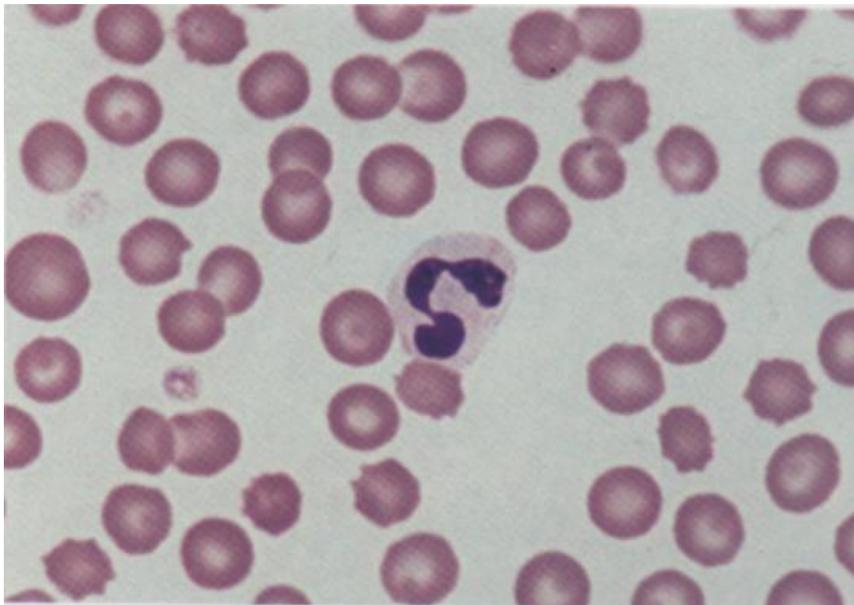


Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

Os leucócitos, chamados de glóbulos brancos, são células sanguíneas que desempenham um papel fundamental no sistema imunológico canino. Ela atua na defesa do organismo do animal contra infecções e substâncias estranhas. Existem diferentes tipos de leucócitos, incluindo neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos, todos trabalhando em conjunto para identificar e eliminar patógenos, como bactérias, vírus, fungos, células cancerosas e parasitas, visando manter o animal saudável (Silva, 2017).

Os neutrófilos (figura 5) são os leucócitos mais abundantes no sangue canino e são responsáveis por combater bactérias, desempenhando um papel vital na resposta imunológica do organismo do cão. Eles realizam a fagocitose, ingerindo e destruindo patógenos invasores, e também desempenham um papel ativo na resposta inflamatória, contribuindo para a defesa do animal contra ameaças microbianas (Thrall *et. al.*, 2015).

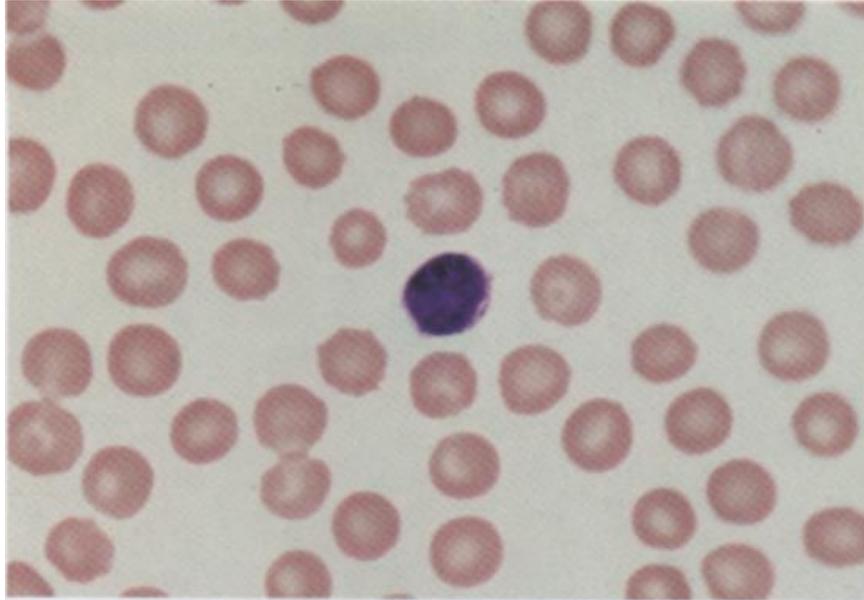
Figura 5. Neutrófilo segmentado de um cão. A célula com o núcleo segmentado e o citoplasma rosa é um neutrófilo maduro. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x



Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011)

O linfócito (figura 6) é o segundo leucócito mais prevalente na corrente sanguínea. Eles atuam na resposta imunológica e são subdivididos em linfócitos B, que são envolvidos na produção de anticorpos, e linfócitos T, que atuam na resposta imunidade humoral (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

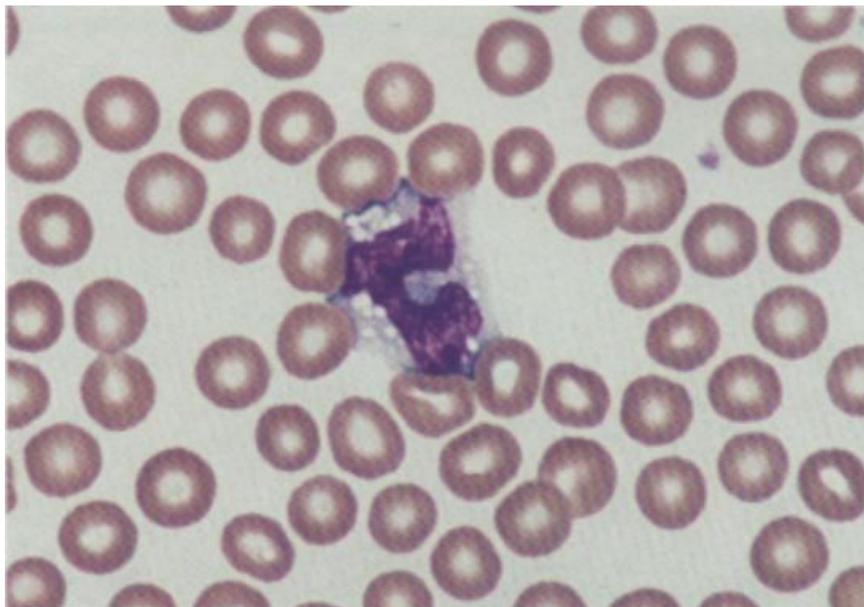
Figura 6. Linfócito pequeno de um cão. A pequena célula, núcleo arredondado e citoplasma com margem azulada é um linfócito. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x.



Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

Os monócitos (figura 7) são leucócitos que circulam na corrente sanguínea antes de se transformarem em macrófagos nos tecidos. São células fagocitárias que eliminam bactérias e células mortas (Silva, 2017).

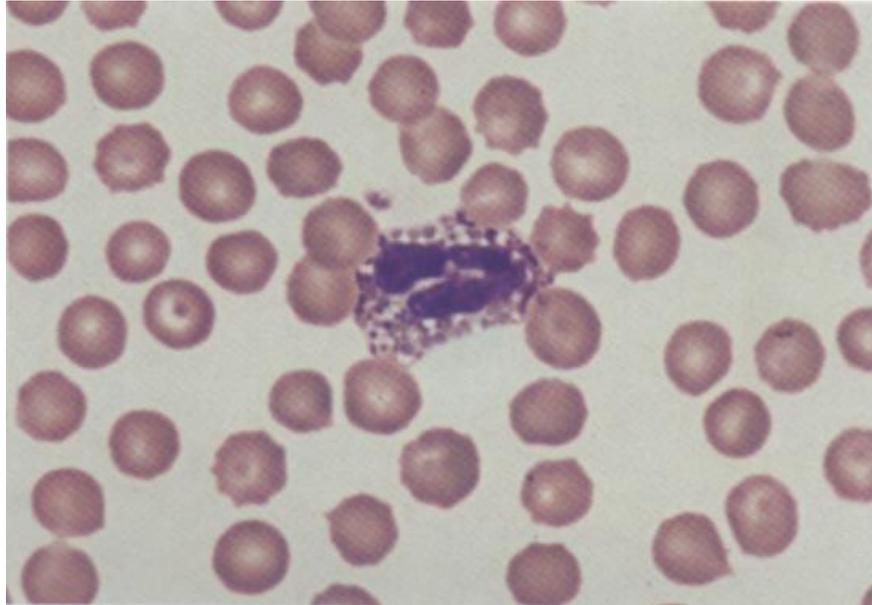
Figura 7. Monócito de um cão. A célula de grande tamanho, núcleo sem características distintas, citoplasma em tonalidade azul-acinzentada e diversos vacúolos discretos é um monócito. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x.



Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

Os eosinófilos (figura 8) tem a capacidade de fagocitar patógenos e células mortas. Também estão associados à resposta imune contra parasitas, além de exercer um papel importante nas reações alérgicas (Thrall *et. al.*, 2015).

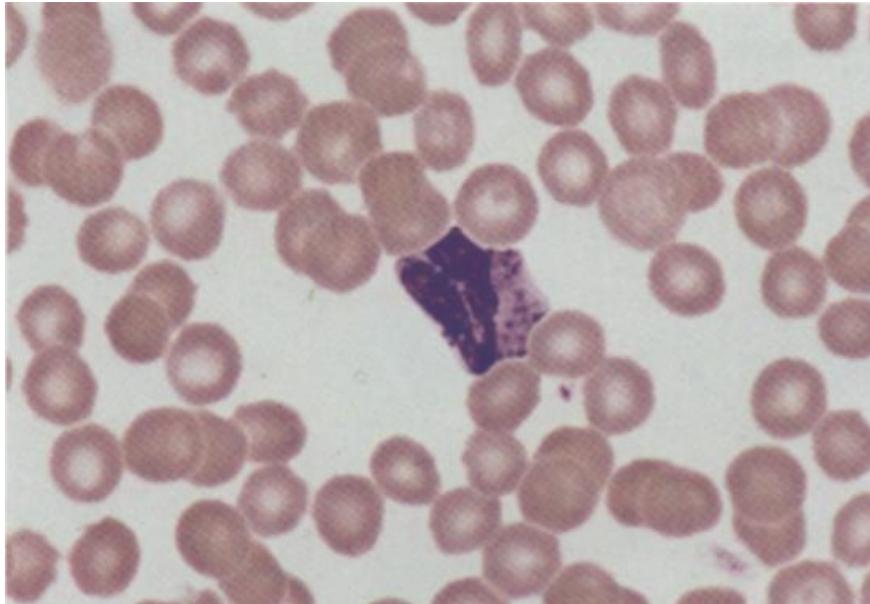
Figura 8. Eosinófilo de um cão. A célula com núcleo ligeiramente segmentado e diversos grânulos arredondados de coloração avermelhada no citoplasma representa um eosinófilo. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x.



Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

Os basófilos (figura 9), embora não haja uma função atribuída de forma definitiva, acredita-se que liberam substâncias químicas, como histamina, em resposta a alérgenos ou inflamação, colaborando com os eosinófilos em processos imunológicos.(Silva, 2017).

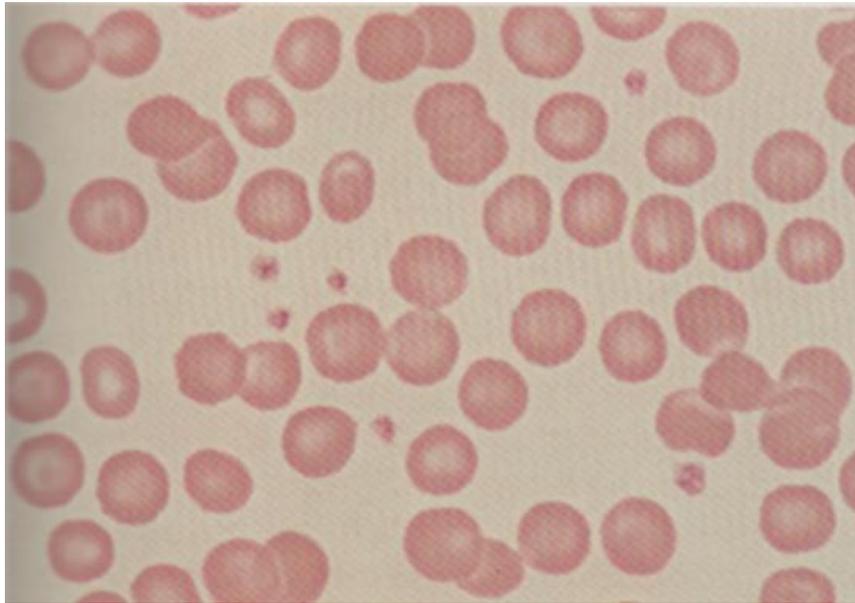
Figura 9. Basófilo de um cão. A célula que tem o núcleo pouco segmentado e citoplasma de tonalidade violeta-claro, contendo poucos grânulos violeta e de pequeno tamanho, é um basófilo. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x.



Fonte: (Reagan; Rovira e Denicola, 2011).

Megacariócitos (figura 10) são células gigantes que residem na medula óssea e atuam como precursores dos trombócitos. A trombopoiese é o processo em que células megacariocíticas na medula óssea amadurecem, liberam pequenas pró-plaquetas que, por sua vez, se tornam plaquetas maduras. Essas plaquetas desempenham um papel crucial na coagulação sanguínea. Quando ocorre uma lesão nos vasos sanguíneos, as plaquetas se agregam para formar um coágulo, interrompendo assim uma possível hemorragia (Thrall *et. al.*, 2015).

Figura 10. Plaquetas de um cão. As células de pequeno porte, sem núcleo aparente, com formato variando entre arredondado e oval, exibindo grânulos citoplasmáticos em tons de rosa a violeta, são plaquetas. Esfregaço sanguíneo de cão; objetiva de 100x.



Fonte: (Reagan; RovirA e Denicola, 2011).

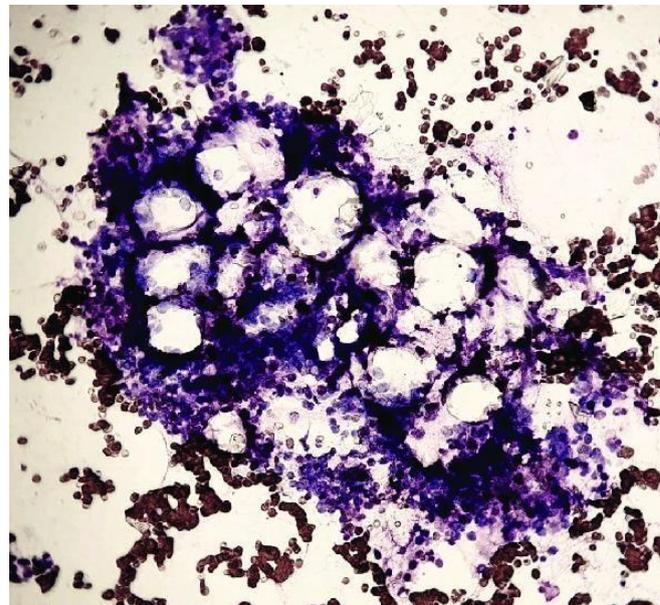
3.4 Aplasia Medular

A aplasia medular, também conhecida como anemia aplástica, é uma condição hematológica complexa e relativamente rara em cães que envolve uma disfunção da medula óssea. A patologia reduz a capacidade da medula óssea produzir uma quantidade adequada de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, levando a uma série de complicações (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Como principal efeito a anemia, resultante da redução na produção de glóbulos vermelhos, o que compromete gravemente a capacidade do sangue de transportar oxigênio para os tecidos do corpo (Costa *et al.*, 2019).

Além disso, a aplasia medular compromete significativamente o sistema de defesa do organismo. A redução na produção de glóbulos brancos, que são os principais agentes do sistema imunológico, torna o cão mais suscetível a doenças infecciosas. Isso pode resultar em infecções recorrentes que podem se desenvolver e agravar, aumentando ainda mais o risco para a saúde do animal. Outra consequência importante é a diminuição nas plaquetas. A falta delas pode resultar em distúrbios de coagulação. Estes sangramentos podem ser de difícil controle e representam um sério risco (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Figura 11. Aspirado de medula óssea de cão com pancitopenia. Espícula com baixa celularidade, apresentando uma quantidade significativa de eritrócitos. Método de May Grünwald Giemsa; objetiva 20x.



Fonte: (Pinto *et al.*, 2021).

3.4.1 Etiopatogênias da Aplasia Medular

3.4.2 Toxinas, Drogas e Radiação

A Aplasia Medular causada por toxinas e drogas, está associada à utilização de alguns fármacos, como anticonvulsivantes, agentes quimioterápicos, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais (Hernandez, 2015).

A mais frequente ocorrência de aplasia induzida por toxinas envolve o estrógeno, por aplicações exógenas ou níveis endógenos elevados (produzidos por tumores). Dentre as neoplasias destaca-se o tumor de células de Sertoli. A toxicidade do estrógeno acontece de forma indireta, através da secreção de uma substância das células do estroma do timo, que é induzida pelo estrógeno, tendo ação inibitória sobre as células tronco (Costa *et al.*, 2019).

Os medicamentos mais utilizados que ocasionam lesão em células pluripotentes de cães, são os imunossupressores e antineoplásicos, tais como ciclofosmida, citosina arabisosídeo, vincristina, doxorubicina, hridoxiureia e azatipina (Pinto *et al.*, 2021). Outras substâncias que, em situações pontuais, foram associadas à ocorrência de aplasia medular em cães incluem: quinidina, cefalosporinas, cloranfenicol, captopril entre outras (Fighera e Graças, 2016).

As drogas podem comprometer a hematopoiese. Podendo esse comprometimento estar associado a danos em células tronco e precursoras hematopoiéticas, a danos ao DNA e ao microambiente medular (Hernandez, 2015). Para ter a confirmação de que uma droga é a causa da falha medular é fácil, acontece quando a droga age conforme a dose dependente. Contudo, reações imunomediadas ou idiossincrásicas são de difícil diagnóstico (Moraes e Takihira, 2010).

3.4.3 Infeciosas

A *Ehrlichia canis* e parvovírus são os principais agentes etiológicos de origem infecciosas que causam aplasia medular sanguíneas (Costa *et al.*, 2019). As erliquioses são doenças infecciosas transmitidas por carrapatos que acometem mamíferos domésticos e selvagens, são causadas por bactérias dos gêneros *Ehrlichia* e *Anaplasma*. No Brasil, a principal espécie é a *Ehrlichia canis*, responsável pela erliquiose monocítica canina (EMC), importante infecção de cães caracterizada como doença de sintomatologia complexa, a qual varia na intensidade de acordo com a fase clínica da doença, que pode ser aguda, subclínica (assintomática) e crônica (Lucidi e Marcello, 2015).

Na EMC crônica, a lesão em medula óssea ocorre através de mecanismos imuno mediados que levam à hipoplasia ou aplasia das células precursoras de todas as linhagens medulares. A elevada taxa de mortalidade nesta fase se deve a esta situação, que provoca pancitopenia grave resultando em anemia (Thrall *et al.*, 2015).

A aplasia medular proveniente do parvovírus causa uma pancitopenia, pois infecta células proliferativas e progenitoras na medula óssea, porém injúrias secundárias a endotoxemia ou septicemia devem ser descartadas. Esse mecanismo ainda não é bem esclarecido. (Lucidi e Marcello, 2015).

3.4.4 Idiopáticas

Há poucos estudos a respeito aplasia medular idiopática em cães (Pinto *et al.*, 2021). Baseada em casos humanos, em cães, sugere-se uma causa primária imuno mediada onde há uma reação por linfócitos T, contra as célulastronco hematopoiéticas. Interferons, especialmente o interferon γ , possuem um efeito antiproliferativo nas células progenitoras (Moraes e Takihira, 2010). Deve-se descartar outra possível causa antes do diagnóstico de aplasia medular idiopática (Costa *et al.*, 2019).

3.5 Sinais Clínicos

A aplasia medular em cães se caracteriza por uma série de sinais clínicos que têm um impacto direto na saúde desses pacientes caninos. Uma das manifestações mais notáveis é a anemia, que resulta em sintomas como fraqueza, letargia, palidez das mucosas e, em casos graves, dificuldade respiratória, devido à redução na capacidade do sangue de transportar oxigênio para os tecidos do corpo (Silva, 2017).

Além disso, a condição compromete o sistema imunológico dos cães, tornando-os mais suscetíveis a infecções bacterianas e virais, refletindo-se em sintomas como febre, perda de apetite e letargia (Costa *et al.*, 2019).

Outros sintomas importantes são hematomas espontâneos, sangramento nas gengivas, sangramento nasal e, em casos graves, sangramento interno. Os sintomas podem variar em gravidade, dependendo do grau de redução das plaquetas (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Em suma, as manifestações clínicas da aplasia medular em cães incluem anemia, imunossupressão e trombocitopenia, e a gravidade desses sintomas pode variar de acordo com a extensão do comprometimento da medula óssea. O reconhecimento precoce desses sinais clínicos é fundamental para um diagnóstico e tratamento adequados, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes caninos afetados por essa condição (Weiss e Wardrop, 2010).

3.6 Diagnósticos

Para um diagnóstico mais assertivo de aplasia medular, é necessária uma anamnese fundamentada em investigar drogas administradas, exposição à radiação, diagnósticos com maior sensibilidade para erliquiose ou parvovirose e persistência de pancitopenia. Patologias como doença renal crônica e tumores, devem-se ser excluídas antes do diagnóstico final de aplasia medular (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Na análise do hemograma destaca-se uma anemia arregenerativa normocítica, normocrômica, leucopenia por neutropenia e trombocitopenia (tabela 1). A avaliação citológica da medula óssea é considerada como uma forma de diagnóstico de grande utilidade na investigação de certas anormalidades do sangue periférico (Costa *et al.*, 2019). Segundo Harvey (2012) a celularidade normal da medula óssea deve conter 25% a 75% de células hemáticas, e essa proporção pode variar de acordo com a idade do animal e o local de aspiração. Em uma pancitopenia aplástica, o tecido hematológico deve ocupar 0% a 25% do espaço medular, com o restante substituído por tecido adiposo.

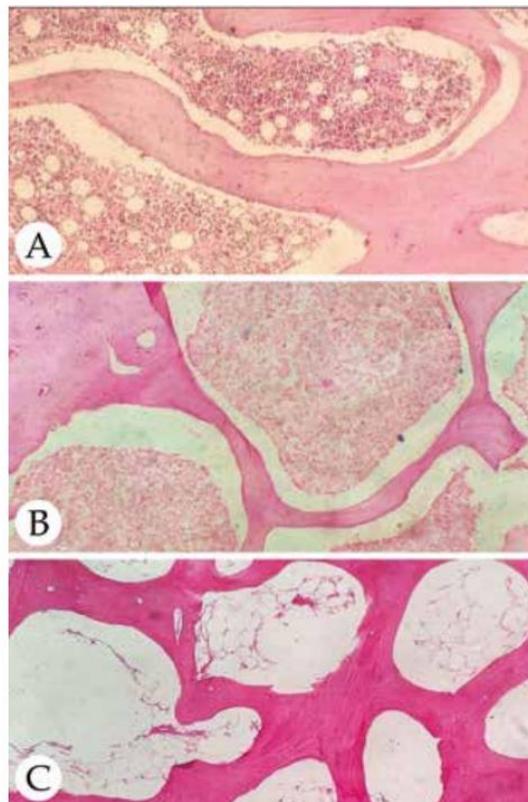
Tabela 1. Valores hematológicos de normalidade e classificação das citopenias em caninos adultos.

CITOPENIAS	CLASSIFICAÇÃO			
	NORMALIDADE	LEVE	MODERADA	SEVERA
Anemia (hematócrito = %)	37 – 55	30 – 37	20 – 30	<20
Leucopenia (neutrófilosx103/ μ L)	6 – 17	2 – 3,6	1 – 2	<1
Trombocitopenia (plaquetasx103/ μ L)	200 – 400	100 – 180	20 – 100	<20

Fonte: (Jain, 1993).

Todavia, a avaliação histopatológica a biópsia de medula óssea (figura 12) fornece uma informação mais apurada da celularidade medular e diagnóstico de enfermidades, e ainda avalia a quantidade de gordura localizada no interior da medula (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Figura 12. Fotomicrografia mostrando o aspecto histopatológico de uma medula óssea normal (A), de uma medula óssea hipoplásica (B) e de uma medula óssea com aplasia medular (C) de cão jovem. Na figura B, nota-se uma diminuição de células hematopoiéticas, havendo aumento de gordura; já na figura C observa-se uma substituição do tecido mielóide por adipócitos.



Fonte: (Costa *et al.*, 2019).

Deve-se ainda analisar diagnósticos diferenciais para aplasia medular, como é o caso da síndrome mielodisplásica, mielofitises como leucemias e mielofibrose, mielonecrose, síndrome hemofagocítica, aplasia purada série vermelha (Moraes e Takahira, 2010).

3.7 Tratamentos

Na medicina veterinária, os tratamentos para a aplasia medular em cães ainda não é algo definitivo. A abordagem inicial dá-se pela clínica que o animal apresenta, por exemplo: suspensão de medicamentos suspeitos de desencadear a pancitopenia. O manejo terapêutico é adaptado às circunstâncias de cada paciente, sem que haja um protocolo premeditado ou certo (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Como dito anteriormente, o tratamento da aplasia medular em cães é uma tarefa complexa, mas que tem como objetivo tratar as mais diversas manifestações clínicas dessa condição hematológica séria. Uma das abordagens é a terapia de suporte, que visa controlar os sintomas e complicações decorrentes da pancitopenia. Isso inclui administração de transfusões sanguíneas para corrigir a anemia que, frequentemente, acompanha a doença, fornecendo novos glóbulos vermelhos, plaquetas e demais componentes necessários. A reposição de tais células é essencial para melhorar os sintomas como fraqueza muscular, letargia e hemorragias cutâneas. O monitoramento dos níveis de células sanguíneas é muito importante para determinar a necessidade e a frequência das transfusões, garantindo que o cão receba a atenção e o cuidado necessário (Weiss e Wardrop, 2010).

Outro aspecto do tratamento é o controle das infecções recorrentes. A aplasia medular provoca uma diminuição significativa ou até mesmo a interrupção de algumas células sanguíneas, incluindo os glóbulos brancos, que desempenham um papel fundamental na defesa do organismo contra agentes infecciosos. Essa falta de leucócitos torna o animal mais sujeito a patógenos oportunistas. A terapia antimicrobiana desempenha um papel central nesse contexto. Antibióticos e outros medicamentos são frequentemente administrados para combater infecções bacterianas, virais ou fúngicas que podem surgir, devido à redução do sistema imunológico associado à doença. A escolha dos antibióticos e a duração do tratamento dependem das infecções específicas (Pinto *et al.*, 2021).

Embora menos comum e complexo, o transplante de medula óssea já foi feita em cães e se obteve sucesso no procedimento. Porém, o transplante de medula óssea em animais não é um tratamento viável, pois há uma enorme dificuldade em encontrar doadores que sejam compatíveis, além da complexidade (Costa *et al.*, 2019).

Essa complexidade se dá a fatores como: dificuldade para obtenção de quantidades suficientes de células de medula óssea, bem como o tempo tomadas para

obter resposta terapêutica após o transplante, ou seja, para que haja a síntese de novas células sanguíneas, isso pode levar em média de duas a quatro semanas (PRANKE, 2006).

O tratamento da aplasia medular em cães é um desafio terapêutico que envolve uma abordagem variada, indefinida e individual. Terapia de suporte, controle de infecções, terapia imunossupressora e, em casos raros, transplante de medula óssea são considerações essenciais para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes caninos. A escolha do tratamento depende da gravidade da condição, das manifestações clínicas e das circunstâncias individuais de cada paciente, devendo sempre ser supervisionada por um profissional de veterinária especializado (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

3.8 Prognóstico

O prognóstico da aplasia medular em cães varia bastante e depende de diversos fatores, incluindo a gravidade da condição, o início do tratamento e a resposta individual de cada paciente (Haddad; Roode e Grindem, 2020).

Segundo estudos clínicos, o prognóstico tende a ser mais favorável em casos em que a aplasia medular é causada por fatores como a exposição a substâncias tóxicas ou medicamentos específicos, uma vez que a retirada da fonte desencadeante e o suporte terapêutico podem levar à recuperação da função medular. No entanto, é importante ressaltar que, mesmo nesses casos, a recuperação completa pode ser demorada e requer monitoramento (Pinto *et al.*, 2021).

A resposta a tratamentos imunossupressores nem sempre é previsível, e os casos graves podem ser mais desafiadores de controlar. A presença de complicações, como infecções secundárias, também pode influenciar negativamente o prognóstico (Harvey, 2012).

O transplante de medula óssea, embora tenha demonstrado sucesso em alguns casos, é uma opção terapêutica complexa e raramente disponível na prática veterinária devido à dificuldade em encontrar doadores compatíveis (Costa *et al.*, 2019). Portanto, o prognóstico favorável após um transplante de medula óssea permanece uma possibilidade limitada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta pesquisa sobre a aplasia medular em cães, ficou claro que essa condição hematológica grave tem um impacto significativo na saúde dos cães. Os sintomas debilitantes, como fraqueza, letargia e infecções recorrentes, afetam a qualidade de vida dos cães e destacam a importância de um diagnóstico e tratamento adequados.

Um dos principais desafios no tratamento da aplasia medular em cães é a falta de um protocolo terapêutico padronizado devido à diversidade das causas e à variabilidade na resposta de cada paciente. Isso destaca a necessidade de uma abordagem individualizada, considerando a causa, a gravidade da condição e as particularidades do paciente.

Uma descoberta relevante é a variabilidade no prognóstico associado à aplasia medular em cães. Em alguns casos, como exposição a substâncias tóxicas ou medicamentos específicos, o prognóstico pode ser mais favorável com a possibilidade de recuperação após a retirada da fonte desencadeante e tratamento adequado. No entanto, a resposta a tratamentos em casos graves sublinha a complexidade dessa condição. A detecção precoce é fundamental para orientar a terapia e melhorar o prognóstico.

Ainda há muito a ser descoberto sobre a aplasia medular em cães. A complexidade da condição e a variabilidade nas respostas terapêuticas deixam claro a necessidade de trabalhos futuros. Pesquisas adicionais sobre novos tratamentos, estratégias de prevenção e métodos de diagnóstico podem oferecer esperança para os pacientes caninos afetados por essa condição.

REFERÊNCIAS

- COSTA, J. N. R.; *et al.* Aplasia de medula óssea em cães – Revisão de Literatura. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, .49. ed. (vol. III), p. 66-73, jan de 2019.
- FIGHERA, R. A.; GRAÇAS, D. L. Sistema Hematopoético. *In*: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2016. p. 533-650
- HADDAD, J. L.; ROODE, S. C.; GRINDEM, C. B. Bone Marrow. *In*: COWELL, R. L.; VALENCIANO, A. C. **Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat**. 5.ed. Copyright, 2020. p. 468-506
- HARVEY, J. W. **Veterinary hematology: A diagnostic guide and color atlas**. St. Louis Missouri: Elsevier Health Sciences, 2012
- HERNANDEZ, C. D. Hematologia. *In*: NELSON, R.W.; COUTO, G.C. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5.ed. St. Louis: Elsevier, 2015. p. 3878-3934.
- JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- LUCIDI, C.A; MARCELLO, C.G. Abordagem às citopenias. *In*: JERICO M.M.; NETO, J.P.A; KOGIKA, M.M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 5575-5608.
- MORAES, L.F.; TAKAHIRA, R. K. Aplasia Medular em Cães. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. Lages, v.9, n.1, p. 99-108, 2010.
- MULLER, *et al.* **Técnicas e sítios de coleta de medula óssea em cães e gatos**. 2008. Programa de Pós-Graduação – Curso de Medicina Veterinária – Universidade de Santa Maria, Santa Maria, 2009.
- PINTO, G.O.P.A.; *et al.* Pancitopenia induzida em um cão pelo uso concomitante de fármacos mielotóxicos. **Acta Scientiae Veterinariae**. 49 (Suppl 1): 638, 2021.
- PRANKE, P. Quantificação comparativa de células brilhantes CD34+ e CD34+ do sangue do cordão umbilical usando os protocolos Pro Count-BD e ISHAGE. **Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biológica**, v.39, p.901-906, 2006.
- RASKIN, R. E.; MEYER, J. M. **Citologia Clínica de Cães e Gatos – Atlas Colorido e Guia de Interpretação**. 2.ed. Elsevier, 2011.
- REAGAN, W. J.; ROVIRA, A. R. I.; DENICOLA, D. B. **Atlas de Hematologia Veterinária**. 2.ed. Copyright: Revinter, 2011.
- SILVA, M. N. **HEMATOLOGIA VETERINÁRIA**. Belém: editAedi, 2017.

THRALL, M.A.; *et al.* **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca. 2015.

WEISS, D. J.; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6.ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010.