



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA PROFISSIONAL EM SAÚDE ANIMAL E

COLETIVA

FACULDADE DE VETERINÁRIA

FERNANDA CASTELLARIN JACONI ANDREOLA

ESTUDO RETROSPECTIVO DA NEUTROPENIA EM CÃES ATENDIDOS EM

UM HOSPITAL ESCOLA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA

Porto Alegre

2021

FERNANDA CASTELLARIN JACONI ANDREOLA

**ESTUDO RETROSPECTIVO DA NEUTROPENIA EM CÃES ATENDIDOS EM
UM HOSPITAL ESCOLA**

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como parte dos requisitos necessários para a conclusão do Programa de Residência em área Profissional Saúde Animal e Coletiva na área de Patologia Clínica Veterinária.

Orientadora: Prof^a. Dra. Stella de Faria Valle

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Andreola, Fernanda Castellarin Jaconi
ESTUDO RETROSPECTIVO DA NEUTROPENIA EM CÃES
ATENDIDOS EM UM HOSPITAL ESCOLA / Fernanda Castellarin
Jaconi Andreola. -- 2021.
26 f.
Orientadora: Stella de Faria Valle.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Programa de Residência Profissional em
Saúde Animal e Coletiva, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. neutropenia. 2. cães. 3. doenças infecciosas. 4.
quimioterápicos. 5. pancitopenia. I. Valle, Stella de
Faria, orient. II. Título.

SUMÁRIO

RESUMO.....	04
1. INTRODUÇÃO.....	05
2. ARTIGO CIENTÍFICO.....	08
2.1. INTRODUÇÃO.....	08
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	09
2.3. RESULTADOS.....	11
2.4. DISCUSSÃO.....	16
2.5. CONCLUSÃO.....	20
2.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	21
2.7. CONFLITOS DE INTERESSE.....	21
2.8. REFERÊNCIAS.....	21
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

RESUMO

As neutropenias podem ser decorrentes de efeitos supressivos ou tóxicos à medula óssea, bem como decorrentes da demanda excessiva em relação à sua capacidade de produção, predispondo o paciente à infecções e possibilidade de óbito. Por tal motivo, objetivou-se analisar a casuística de cães com exames laboratoriais que apresentassem neutropenia, com ou sem leucopenia, e com registro de diagnóstico. Durante os anos de 2019 e 2020, foram identificados 121 exames de cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Dentro dos parâmetros pré estabelecidos, os exames foram separados em 10 categorias de acordo com a etiologia da doença. Os resultados alcançados demonstraram que as três etiologias mais recorrentes relacionadas à neutropenia foram a administração de drogas com 51 casos, as doenças infecciosas com 34 ocorrências e as doenças inflamatórias com 14. Dentre estas duas foram as causas que mais se destacaram, a saber, o uso do quimioterápico vincristina com 19 casos e a infecção por parvovírus em 27 pacientes. Os exames hematológicos dos cães que faziam o uso da vincristina caracterizaram-se pela ocorrência de neutropenia ($1.774/\mu\text{L}$) e linfocitose ($5.873/\mu\text{L}$), já os animais diagnosticados com parvovirose apresentaram leucopenia ($3.640/\mu\text{L}$) por neutropenia ($1.268/\mu\text{L}$). A taxa de óbito dessas duas causas associadas à neutropenia foram de 3 casos (2,5%) em cães em tratamento quimioterápico com vincristina e 2 casos (1,7%) naqueles com infecção por parvovírus, demonstrando que a neutropenia trata-se de uma relevante alteração hematológica a ser avaliada para a manutenção da saúde e vida do animal.

Palavras-chave: drogas quimioterápicas, doenças infecciosas, sulfato de vincristina, parvovirose, pancitopenia.

1. INTRODUÇÃO

Os exames laboratoriais hematológicos são uma importante ferramenta no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes, podendo revelar, ainda, a existência de processos patológicos sem que se tenham identificado sinais clínicos evidentes. Desta forma, tem-se que o exame clínico físico do animal utiliza-se do exame laboratorial assim como o oposto é verdadeiro, na finalidade de melhor avaliar e tratar o paciente.

O exame hematológico é composto de duas partes a saber, o eritrograma e o leucograma. O primeiro analisa a série eritrocitária do sangue, mensurando eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM); já o segundo analisa a série leucocitária, a contagem total de leucócitos bem como a contagem diferencial. Neste exame, são ainda observadas as alterações morfológicas de eritrócitos e leucócitos (POWELL, TORRANCE, 2012), além da contagem e morfologia plaquetária.

A hematopoiese deriva de uma célula tronco hematopoiética (HSC), que se diferencia em progenitor multipotencial (MPP), dando origem à dois novos progenitores: progenitor megacariocítico-eritroide (MEP) e progenitor linfoide-mieloide (LMP). O primeiro (MEP) resulta em eritrócitos e plaquetas, já o segundo (MLP) diferencia-se em linhagem mieloide e linhagem linfoide. Os neutrófilos, juntamente com monócitos, eosinófilos, basófilos e mastócitos,

integram a linhagem mieloide. Já a linhagem linfoide diferencia-se em linfócitos B, linfócitos T e linfócitos NK (HOFFBRAND et al., 2019).

O total de leucócitos presentes no sangue varia de acordo com as espécies, com neutrófilos sendo o tipo mais numeroso em animais carnívoros e equinos, e linfócitos o mais numeroso em ruminantes e roedores (HARVEY, 2012). Os neutrófilos são produzidos, quase que exclusivamente, pela medula óssea de animais jovens e adultos saudáveis, podendo ser produzidos pelo baço em animais jovens e no baço, fígado e gânglios linfáticos em processos inflamatórios crônicos (WEISER, 2012).

A formação do neutrófilo na medula óssea é compreendida pelos estágios de maturação que iniciam pelo mieloblasto, seguido pelo promielócito, mielócito neutrofílico, metamielócito neutrofílico, neutrófilo bastonete e, por fim, neutrófilo maduro que é liberado para a circulação sanguínea (HARVEY, 2012). Quando há um aumento na demanda de neutrófilos pelos tecidos, a medula óssea, em resposta ao estímulo inflamatório, acaba liberando células imaturas como os neutrófilos bastonetes, metamielócitos, mielócitos e raramente promielócitos (STOCKHAM, SCOTT, 2011).

Essas células desempenham um papel fundamental no sistema imunológico inato, pois são elas que fornecem a primeira linha de defesa contra microorganismos invasores, primariamente bactérias (mas também contra fungos, protozoários e alguns vírus), lesões teciduais ou quaisquer sinais inflamatórios incitantes (NABITY, RAMAIAH, 2010).

Por se tratarem de células inflamatórias, os neutrófilos devem ser contados e ter sua morfologia avaliada de forma a determinar se o animal está

apresentando algum processo inflamatório, caracterizar a gravidade e identificar outras características de resposta inflamatória (TVEDTEN, 2012).

Em situações de uso aumentado por sequestro vascular (endotoxemia e anafilaxia), destruição imunomediada ou produção diminuída/ineficaz, onde a demanda do tecido excede a granulopoiese, os neutrófilos acabam por apresentar uma diminuição do número absoluto em circulação no sangue periférico (SCHNELLE, BARGER, 2012). À essa diminuição dos neutrófilos em valores inferiores aos de referência, dá-se o nome de neutropenia.

A neutropenia, por si só, não apresenta nenhum sinal clínico, de forma que ela acaba por ser um achado laboratorial incidental ou descoberto na investigação de um animal doente, podendo, ainda, ser uma anormalidade hematológica isolada ou uma característica da pancitopenia (ABRAMS-OGG, 2012). Todavia, quando severa, a neutropenia deixa uma importante seqüela que é o aumento da suscetibilidade à infecção (BROWN, ROGERS, 2001).

Assim sendo, apresenta-se relevante o conhecimento das doenças mais associadas à neutropenia, de forma a dedicar maior atenção à essa importante alteração hematológica. Este estudo retrospectivo objetivou examinar os tipos de doenças e drogas associadas à neutropenia em cães.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

ESTUDO RETROSPECTIVO DE CÃES NEUTROPÊNICOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UFRGS

Fernanda C. J. Andreola¹; Felipe Y. Okano¹; Ana Paula Soares Borenstein¹, Stella de F. Valle^{1*}.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Patologia Veterinária, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: stellavalle@gmail.com.

2.1 INTRODUÇÃO

Os neutrófilos são considerados a primeira linha de defesa contra patógenos invasores do organismo, especialmente bactérias, sendo a neutropenia a um distúrbio leucocitário comum em cães. Ela pode ser causada pelo aumento no consumo dos neutrófilos além da taxa de produção pela medula óssea ou pela diminuição da produção; ou, ainda, pode ocorrer secundariamente à processos imunomediados que suprimem a granulopoiese da medula ou destroem os neutrófilos circulantes (BROWN, ROGERS, 2001).

Uma falsa neutropenia pode ocorrer em amostras com alterações *in vitro*, tais como amostra coagulada ou com agregados de neutrófilos associados ao EDTA (SCHNELLE; BARGER, 2012). Dentre as causas mais comuns de neutropenia em cães estão a administração de drogas, má absorção da vitamina B12, mielofibrose, radiação, doença mielo ou linfoproliferativa, anafilaxia, endotoxemia, infecção e doenças imunomediadas (SCHULTZE, 2010).

Animais neutropênicos, quando atingem um nível criticamente baixo (geralmente $<500/\mu\text{L}$), apresentam um maior risco de contrair infecções bacterianas secundárias, haja visto que a função primeira dos neutrófilos é o

combate a este agente (WEISS, RAMAIAH, WALCHECK, 2010), as quais apresentam maior dificuldade de serem erradicadas com tratamento antimicrobiano. E, quanto mais grave o grau de neutropenia, maior o risco de infecção secundária (SCHULTZE, 2010).

Tem-se, portanto, a infecção secundária como uma grave consequência da neutropenia (ABRAMS-OGG, 2012), cuja intensidade reflete em um efeito direto na magnitude da resposta de neutrófilos (SCHULTZE, 2010) a qual pode ou não, ocorrer, de acordo com a causa que induz à neutropenia.

Assim sendo, devido a relevante função dos neutrófilos bem como as consequências causadas ao paciente quando em valores inferiores aos de referência, levando-se ainda em consideração o fato de que os cães não possuem boa tolerância à baixas contagens de neutrófilos e neutropenias de longa duração (ABRAMS-OGG, 2012), um estudo retrospectivo foi delimitado de forma a identificar as principais causas de neutropenia em cães. Para tanto, elas foram classificadas de acordo com sua etiologia e apuradas as médias de contagem total de leucócitos e neutrófilos.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os casos deste estudo retrospectivo foram identificados na população de cães atendidas no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), cujos exames hematológicos foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LACVET) da mesma Universidade durante o período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020.

Foram selecionados casos de acordo com os registros de neutrófilos existentes no período estabelecido, definido pela contagem absoluta em

valores inferiores à 3.000/ μL . Foram descartados os casos de leucopenia intensa, com valores inferiores à 1.500/ μL , por impossibilidade de realização da contagem diferencial de leucócitos nestas amostras.

Também, para a inclusão no estudo foram selecionados os casos que apresentassem prontuário médico preenchido com o diagnóstico clínico ou laboratorial do paciente, possibilitando classificá-los nas seguintes categorias etiológicas: doenças infecciosas, doenças inflamatórias, drogas associadas à neutropenia, doenças primárias da medula óssea, doenças imunomediadas, doenças musculoesqueléticas, doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças endócrinas e etiologias diversas, sendo que alguns casos podem ter sido incluídos em mais de uma categoria. Ainda, para a classificação, foi considerado apenas 1 hemograma por cada paciente com neutropenia, nos casos em que foram realizados vários hemogramas controle.

Após, seguidos os critérios de inclusão, procedeu-se o levantamento dos seguintes dados obtidos nos prontuários médicos e laboratoriais: leucócitos totais (ref. 6.000/ μL a 17.000/ μL), valores absolutos de neutrófilos bastonetes (ref. 0/ μL a 300/ μL), neutrófilos segmentados (ref. 3.000/ μL a 11.500/ μL), eosinófilos (ref. 100/ μL a 1.250/ μL), monócitos (ref. 150/ μL a 1.350/ μL) e linfócitos (ref. 1.000/ μL a 4.800/ μL), plaquetas (ref. 200 $\times 10^3$ / μL a 500 $\times 10^3$ / μL), bem como o sexo e idade dos animais.

Os valores totais de leucócitos foram obtidos através de contagem automatizada, realizadas pelo analisador hematológico automático ProCyte Dx (IDEXX). Já os valores relativos e absolutos (contagem diferencial de leucócitos), avaliação morfológica e estimativa de plaquetas foram obtidos por contagem manual em esfregaço sanguíneo corado com coloração do tipo

Romanowsky (Diff-Quik - panótico rápido), realizada por patologistas clínicos veterinários treinados. Para fins de discussão, doenças com percentual inferior à 5% foram desconsideradas.

2.3 RESULTADOS

Um total de 121 pacientes neutropênicos com diagnóstico confirmado foram identificados dentro de um total de 179 casos de neutropenia, sendo a exclusão dos 58 casos de neutropenia decorrentes da ausência de diagnóstico e/ou ficha hospitalar do paciente. Baseado nos critérios de data e informação clínica e laboratorial, os casos foram classificados de acordo com as dez categorias etiológicas definidas (Tabela 1).

Os cães, cujos dados foram incluídos neste estudo, apresentavam raça, idade e sexo variáveis, sendo fêmeas em maior número (F=60,33% e M=39,67%). Do total de casos selecionados, 51 (42,15%) apresentaram neutropenia em decorrência do uso de drogas, 34 (28,10%) foram diagnosticados com doenças infecciosas, e 14 (11,57%) apresentavam doenças inflamatórias e 22 (18,18%) apresentavam outros distúrbios.

Os tipos de doenças infecciosas diagnosticadas em pacientes deste estudo foram a parvovirose, a cinomose e a leishmaniose, sendo a primeira a de maior prevalência, com 27 casos (79%). Em segundo a cinomose com 5 casos (15%) e por último a leishmaniose com 3 casos (6%).

Tabela 1. Doenças e drogas que foram associadas à neutropenia em uma população de cães.

Doença	n	%
Doenças infecciosas	34	28,10
Doenças inflamatórias	14	11,57
Drogas associadas à neutropenia	51	42,15
Doenças primárias da medula óssea	1	0,83
Doenças imunomediadas	1	0,83
Doenças musculoesqueléticas	6	4,96
Doenças cardiovasculares	5	4,13
Doenças renais	1	0,83
Doenças endócrinas	2	1,65
Etiologias diversas	6	4,96

Considerando-se as médias calculadas de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, todas as doenças infecciosas apresentaram leucopenia e neutropenia, porém, a parvovirose foi a doença infecciosa que apresentou menor contagem de neutrófilos e de eosinófilos (Tabela 2). A cinomose, por sua vez, foi a única a apresentar linfopenia; e a leishmaniose a única com trombocitopenia. Monócitos e neutrófilos bastonetes mantiveram-se dentro dos valores de referência em todas as doenças.

Tabela 2. Média e desvio padrão das variáveis leucocitárias e plaquetas em cães com doenças infecciosas associadas à neutropenia.

Doenças	N	%	LT (/μL)	NB (/μL)	NS (/μL)	Eos (/μL)	Mono (/μL)	Linf (/μL)	Plq (x10³/μL)
Parvovirose	27	79	3640	92	1268	93	667	1510	405
Cinomose	5	15	4200	89	1990	685	671	756	282
Leishmaniose	2	6	3950	36	1776	94	190	1834	68
Média total			3941	53	1734	179	327	1634	147

N = número total / LT = leucócitos totais / NB = neutrófilos bastonetes / NS = neutrófilos segmentados / Eos = eosinófilos / Mono = monócitos / Linf = linfócitos / Plq = plaquetas.

Outra categoria de doenças associadas à neutropenia foram as inflamatórias. Neste estudo foram contabilizadas 6 causas, a saber: distocia, meningoencefalite, gastroenterite, bronquite/pneumonia, piometra e doença

periodontal, as quais apresentaram leucopenia e neutropenia em sua totalidade (Tabela 3).

Dentre as causas inflamatórias, a distocia 50% (n=7) foi a de maior prevalência, apresentando ainda desvio regenerativo à esquerda médio de 576/ μ L. A gastroenterite 14% (n=2) foi a doença que apresentou neutropenia e eosinopenia médias mais acentuadas, e a piometra 7% (n=1) foi a que teve a linfopenia mais acentuada (598/ μ L).

A meningoencefalite 14% (n=2), por sua vez, foi a única causa a apresentar trombocitose (642 $\times 10^3$ / μ L), observando-se que os casos de bronquite/pneumonia 7% (n=1) e de doença periodontal 7% (n=1) não foram contabilizados em razão da existência de agregados plaquetários. Considerando a média calculada, os monócitos mantiveram-se, em todas as 6 situações, dentro dos valores de referência.

Tabela 3. Média e desvio padrão das variáveis leucocitárias em cães com doenças inflamatórias associadas à neutropenia.

Doenças	N	%	LT (/ μ L)	NB (/ μ L)	NS (/ μ L)	Eos (/ μ L)	Mono (/ μ L)	Linf (/ μ L)	Plq ($\times 10^3$ / μ L)
Distocia	7	50	3529	576	782	174	343	1478	386
Meningo- encefalite	2	14	3800	0	1350	227	782	1442	642
Gastro- Enterite	2	14	3400	113	740	23	774	1752	280
Bronquite/ Pneumonia	1	7	3800	494	2128	228	228	722	*
Piometra	1	7	2600	78	1690	26	156	598	270
Periodontal	1	7	5200	0	2340	468	416	1976	*
Média total			3721	210	1505	191	450	1328	395

N = número total / LT = leucócitos totais / NB = neutrófilos bastonetes / NS = neutrófilos segmentados / Eos = eosinófilos / Mono = monócitos / Linf = linfócitos / Plq = plaquetas.

* = contagem não realizada pela presença de agregação plaquetária.

As drogas associadas à neutropenia, em 100% dos casos, foram as decorrentes de tratamento quimioterápico, sendo elas: carboplatina, lomustina,

vincristina, doxorrubicina e vimblastina. Dentre elas o uso da vincristina 38% (n=19) foi o que apresentou maior ocorrência, seguida da carboplatina 30% (n=15) e lomustina 26% (n=13).

Considerando a média calculada, nenhuma dos pacientes apresentou alterações nos valores plaquetários, e também, não houve aumento ou diminuição no número de monócitos.

A neutropenia mais significativa (1.618/ μ L) foi apresentada por pacientes que fizeram uso da carboplatina, que manteve os demais valores dentro das referências. Pacientes que fizeram o uso da vincristina, além da neutropenia, apresentaram linfocitose; já aqueles nos quais foi utilizado a doxorrubicina 2% (n=1) e a vimblastina 4% (n=2) foram os únicos a apresentar eosinofilia (1.752/ μ L) e eosinopenia (71/ μ L), respectivamente. Ainda, os cães que fizeram uso da vimblastina foram os únicos a apresentar linfopenia (Tabela 4).

Tabela 4. Média e desvio padrão das variáveis leucocitárias em cães que utilizaram drogas associadas à neutropenia.

Drogas	N	%	LT (/ μ L)	NB (/ μ L)	NS (/ μ L)	Eos (/ μ L)	Mono (/ μ L)	Linf (/ μ L)	Plq ($\times 10^3$ / μ L)
Carboplatina	15	30	6540	6	1618	561	360	3992	231
Lomustina	13	26	4593	0	2068	1077	386	1086	319
Viscristina	19	38	8542	7	1774	204	683	5873	321
Doxorrubicina	1	2	6900	0	2829	1725	1242	1104	320
Vimblastina	2	4	3000	0	1852	71	329	748	*
Média total			5082	2	1978	540	523	2043	298

N = número total / LT = leucócitos totais / NB = neutrófilos bastonetes / NS = neutrófilos segmentados / Eos = eosinófilos / Mono = monócitos / Linf = linfócitos / Plq = plaquetas.

* = contagem não realizada pela presença de agregação plaquetária.

Das drogas e doenças de maior prevalência neste estudo estão a vincristina com 19 casos e a parvovirose com 27 casos. Dos casos totais de animais com neutropenia decorrente do uso da vincristina 3 vieram à óbito, e 2

em decorrência da parvovirose, o que corresponde à 20% e 13% do total de 15 (12% dos casos) óbitos identificados no estudo, respectivamente. Do total de casos do estudo (n=121) a taxa de óbito nos casos de uso da vincristina foi de 2,5% e 1,7% dos de parvovirose.

Não obstante o estudo ser baseado em valores medianos, houveram casos isolados de pancitopenia em algumas classificações etiológicas, como na neutropenia associada ao uso de drogas quimioterápicas (n=6), doenças infecciosas como a parvovirose (n=3), leishmaniose (n=2) e cinomose (n=1), intoxicação medicamentosa (n=1) e anemia hemolítica imunomediada (n=1). Dos 14 casos apresentados, 2 evoluíram à óbito durante o uso de quimioterápicos. Os casos de intoxicação medicamentosa e leishmaniose apresentaram severas condições de anemia (em valor médio de hematócrito abaixo de 20%) e trombocitopenia (em valor médio abaixo de $44 \times 10^3/\mu\text{L}$). Em relação à leucopenia, as etiologias mantiveram uma valor médio de $3.081/\mu\text{L}$; e, quanto à neutropenia, o caso de intoxicação medicamentosa, apresentou uma forma mais severa, com média de $932/\mu\text{L}$. Os demais grupos apresentaram neutropenia moderada, com média de $1.642/\mu\text{L}$.

Dos 6 casos, 3 pacientes que fizeram o uso do sulfato de vincristina apresentaram um quadro de pancitopenia, com hematócrito médio de 28%, leucopenia média de $3.233/\mu\text{L}$ e trombocitopenia média de $122 \times 10^3/\mu\text{L}$. Já os 3 casos de parvovirose apresentaram hematócrito médio de 32%, leucopenia média de $2.966/\mu\text{L}$ e trombocitopenia média de $148 \times 10^3/\mu\text{L}$.

2.4 DISCUSSÃO

As duas maiores categorias associadas ao desenvolvimento de neutropenia neste estudo foram as drogas 42,15% (n=51), seguidas das doenças infecciosas 28,10% (n=34). Dentre as drogas, a de maior ocorrência foi a vincristina com 38% (n=19) dos casos, e, dentre as doenças infecciosas o destaque foi para a parvovirose com 79% (n=27).

O sulfato de vincristina, assim como a maioria dos agentes quimioterápicos, possui como alvo as células de intensa divisão celular, de forma que passam a agir tanto em tecidos neoplásicos quanto em tecidos normais (FURINI et al.,2014), principalmente naqueles onde a frequência mitótica é intensa, como o da medula óssea e o tecido linfide, dentre outros (FARO, et al, 2008). A administração da vincristina pode levar a quadros de neutropenia e mielossupressão que são as complicações mais comuns no tratamento com o uso da vincristina (LAQUAGLIA; ROBERTSON; LUNN, 2021), podendo resultar em neutropenias persistentes (LUCIDI; TAKAHIRA, 2007).

De acordo com os resultados obtidos no estudo, os casos que receberam vincristina apresentaram neutropenia moderada. Isso ocorre em razão do menor tempo de trânsito dos neutrófilos na medula óssea e a meia-vida na circulação, que é de 6 dias e 4 a 8 horas, respectivamente (COUTO, 2010), que os torna mais suscetíveis à ação da vincristina.

As plaquetas seriam a segunda linhagem a sofrer redução dos valores circulantes, também em razão do tempo de trânsito na medula óssea de 3 dias e a meia-vida na circulação de 4 a 6 dias (COUTO, 2010). Todavia Faro et al. (2008), ao realizar avaliação hematológica em cães submetidos ao uso da

vincristina, relatou que raros foram os momentos em que houve uma diminuição da contagem de plaquetas durante o uso do quimioterápico, o que vem de encontro aos resultados obtidos no presente estudo que, no cálculo da média geral dos casos, não registrou trombocitopenia, ou a diminuição de quaisquer outras células da linhagem granulocítica. No entanto, cabe ressaltar que, segundo Krut e Carter (1990), as alterações hematológicas apresentadas podem decorrer de síndromes paraneoplásicas bem como da ação do tumor nos órgãos diretamente envolvidos.

Embora cause mielossupressão em grau leve (PEREZ, 2005), a vincristina possui toxicidade dose-limitante (BRANDÃO et al., 2010), de forma que cães com contagem de neutrófilos inferior a 2.000/ μ L devem ser atentamente monitorados pois, ocasionalmente, podem desenvolver sepse com risco de morte (COUTO, 2010). A taxa de óbito apresentada foi de 3 pacientes (15,8%) dentre os 19 que fizeram uso deste quimioterápico, sendo que 2 (10,5%) destes apresentaram neutropenia em valores de 1.311/ μ L e 2.491/ μ L, dados que vão na contramão do que aponta Couto (2010) ao referir serem raras as mortes em contagens acima de 1.000/ μ L, por esse motivo, sugere-se o controle hematológico dos pacientes tratados com vincristina e as orientações quanto a doenças oportunistas devem ser rigorosas.

A infecção por parvovírus foi, por sua vez, foi a doença que mais ocorreu dentre as doenças associadas à neutropenia nos pacientes analisados, com 27 casos. O motivo é que a enterite parvoviral canina é uma das doenças infecciosas mais frequentes em cães, sendo uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade em cães jovens em todo o mundo, principalmente em cães filhotes de 6 semanas a 6 meses de vida ou em adultos com imunidade

insuficiente (MCCAW; HOSKINS, 2006; MYLONAKIS et al., 2016). O estudo apresentou uma média de 4,8 meses de idade entre os pacientes neutropênicos com parvovirose.

Por ser citotóxico para as células-tronco hematopoiéticas, o parvovírus promove a destruição de células em divisão rápida, incluindo células epiteliais intestinais de cripta, timo, linfonodo, bem como as células precursoras da medula óssea, resultando geralmente num quadro hematológico de leucopenia por neutropenia e não pela diminuição total dos linfócitos, sendo, portanto, a linfopenia um achado pouco frequente (FERREIRA et al., 2004; MANSON et al. 1987). A leucopenia normalmente é proporcional à gravidade e ao estágio da doença (BROWN; ROGERS, 2001; MCCAW; HOSKINS, 2006), tendendo à uma normalização ou à leucocitose entre o quinto e o oitavo dia da infecção (KOGICA et al, 2003).

No presente estudo pode-se observar, pelas médias obtidas, que os cães acometidos pelo parvovírus apresentaram leucopenia por neutropenia tão somente, mantendo-se os linfócitos ($1.510/\mu\text{L}$) dentro dos valores de referência. Quanto a leucopenia, os resultados foram compatíveis com aqueles obtidos por Eregowda et al. (2020), que descreveu que a média da contagem de leucócitos totais e da contagem de neutrófilos nos cães avaliados foram significativamente menores que àquelas apresentadas pelo grupo controle, sendo a neutropenia acentuada, ainda, uma das principais consequências de animais que estejam apresentando inflamação grave ou sepse secundária à viremia em razão do aumento na demanda tecidual de neutrófilos em quantidade superior à capacidade de produção da medula óssea (BROWN; ROGERS, 2001).

A parvovirose é uma doença com alto índice de morbidade, principalmente entre cães jovens e de raças puras ou animais mais fracos ou debilitados por verminoses ou outras moléstias (ANGELO; CICOTI, 2009), com rápida progressão com elevado risco de sepse e morte (MCCAW; HOSKINS, 2006) e taxas de sobrevivência muito baixas em cães não tratados. (MILONAKIS et al, 2016). A taxa de óbito apresentada foi de 2 casos (7,4%) dentre os 27 pacientes atendidos no HCV infectados pelo parvovírus.

No estudo retrospectivo, a parvovirose, assim como o uso de drogas quimioterápicas foram as duas maiores causas de pancitopenia, caracterizada pela diminuição do número de todas as células derivadas da medula óssea no sangue periférico, em valores inferiores aos de referência, quais sejam, eritrócitos, leucócitos e plaquetas (WEISS et al., 1999). Conforme o estudo apresentado por WEISS et al (1999), que descreveu 5 casos de pancitopenia associadas ao parvovírus com anemia e trombocitopenia suave e neutropenia severa, encontrou-se, nos 3 casos de parvovirose analisados, anemia e trombocitopenia suaves, e em 2 casos neutropenia severas, além de uma leucopenia média, sem evolução à óbito.

Dos 6 pacientes que fizeram uso do sulfato de vincristina, 3 deles apresentaram quadro de pancitopenia, com 1 caso de anemia discreta, e 2 casos de trombocitopenia leves e leucopenia média, com 1 caso de evolução à óbito. Tais resultados mostram-se compatíveis com aqueles encontrados por Ferreira et al. (2017), cujos cães que fizeram uso do sulfato de vincristina apresentara, em seu estudo, quadros de pancitopenia durante o tratamento, indicando uma anemia leve (com hematócrito médio de 35,2%), leucopenia média (média de 2.446/ μ L), demonstrando uma diminuição significativa nas

contagens totais de leucócitos e leve trombocitopenia (média de $174,1 \times 10^3/\mu\text{L}$). Ainda, segundo o mesmo autor, os resultados apresentaram neutrófilos (média de $5.973/\mu\text{L}$) dentro dos valores de referência, o que se demonstra incompatível com a neutropenia média encontrada nesse estudo. Faro et al. (2008) ressalta, todavia, que os efeitos citopênicos indesejáveis causados pelo uso de quimioterápicos são variáveis de acordo com a dosagem, o intervalo entre as aplicações e o tempo de exposição a tais medicamentos.

2.5 CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo apontou um amplo espectro de doenças e drogas associadas à neutropenia em cães. Dentre elas, as drogas quimioterápicas, em especial a vincristina, e as doenças infecciosas, com destaque para a parvovirose, apresentaram-se como as duas maiores etiologias associadas à diminuição do número de neutrófilos em valores inferiores aos de referência. O óbito, em ambos os casos, foi registrado, sendo apontada uma relevante taxa dentre os animais que fizeram o uso da vincristina, diminuindo nos casos daqueles pacientes que tiveram a parvovirose como causa da neutropenia estudada. Tendo em vista as médias de neutrófilos nos casos de óbito, cães com contagens inferiores à $2.000/\mu\text{L}$ devem ser atentamente monitorados pela maior probabilidade de desenvolver sepse com risco de morte. Ambas as causas de neutropenia levaram pacientes à pancitopenia.

2.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo retrospectivo apresentou limitações quanto a amostragem representada pelos casos de neutropenia. A deficiência no armazenamento de dados dos pacientes resultou em redução do número de casos de neutropenia analisados – seja por não ter sido localizada a ficha do paciente junto ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), ou pela falta de dados relevantes ao estudo nos prontuários analisados –, e, conseqüentemente, a uma possível variação dos resultados encontrados daqueles efetivamente atendidos.

2.7 CONFLITO DE INTERESSES

Declaram os autores, para os devidos fins, não haver conflitos de interesse.

2.8 REFERÊNCIAS

ABRAMS-OGG, Anthony. Neutropenia. In: DAY, Michael J.; KOHN, Barbara. **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: BSAVA, 2012. P. 117-125.

ALLEMAN, A. R.; HARVEY, J. W. The morphologic effects of vincristine sulfate on canine bone marrow cells. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 22, n. 2, p. 36-41, 1993.

ANGELO, Gabriel CICOTI, Cesar Augusto Ramos. Parvovirose canina – revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009 – ISSN: 1679-7353

BRANDÃO, H.N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Quim. Nova**. São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010. ISSN: 0100-4042.

BROWN, M. Raquel; ROGERS, Kenita S. Neutropenia in Dogs and Cats: a Retrospective Study of 261 Cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 37(2), 131–139. doi:10.5326/15473317-37-2-131.

COUTO, C. G. Complicações da quimioterapia do câncer. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. P. 1161-1170.

EREGOWDA, C. G. et al. Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. **Microbia Pathogenesis**, 104485. doi:10.1016/j.micpath.2020.104485.

FARO, A. M. et al. Avaliação Hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo experimental. **ARS Veterinária**. Jaboticabal, SP, v. 24, n. 1, p. 001-008, 2008. ISSN 0102-6380.

FERREIRA, M. A. Q. B., et al. Aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos e citopatológicos do tumor venéreo transmissível em cães tratados com sulfato de vincristina. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.11, n.1 (jan-mar), p.8-17, 2017. ISSN 1809-4678.

Ferreira R. R., et al. Alterações hemato-bioquímicas em cães jovens com gastroenterite viral: relato de 18 casos. **MEDVEP**. v. 2, n. 7, p. 159-163, 2004.

FURINI, A. A. C. et al. Estudo da variação neutropênica pelo sulfato de vincristina em cães com TVT tratados em um hospital veterinário do noroeste paulista. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**. Umuarama, v. 17, n. 1, p. 5-9, jan./mar. 2014.

HOFFBRAND, A. V. et al. **Color atlas of clinical hematology molecular and cellular basis of disease**. 5. Ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2019.

KOGIKA M. M., et al. Determinação sérica de Haptoglobina, Ceruloplasmina e Glicoproteína ácida em cães com gastroenterite hemorrágica. **Ciência Rural**. v. 33, p. 513-517, 2003.

KRUTH, S.A.; CARTER, R.F. Laboratory abnormalities in patients with cancer. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.897-917, 1990.

LAQUAGLIA, K. A.; ROBERTSON, J. B.; LUNN, K. F. Neutropenia in dogs receiving vincristine for treatment of presumptive immune-mediated thrombocytopenia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 2021;35:226–233.

LUCIDI, C. A.; TAKAHIRA, R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.37, n.3, p.915-920, mai-jun, 2007. ISSN 0103-8478.

MASON M. J.; GILLET N. A.; MUGGERBURG B. A. Clinical, pathological and epidemiological aspects of canine parvoviral enteritis in an unvaccinated closed

Beagle colony: 1978-1985. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** v. 23, p. 183-192, 1987.

MCCAW, D. L.; HOSKINS, J. D. Canine viral enteritis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3. Ed. Missouri: Elsevier, 2006. P. 63-73.

MYLONAKIS, M. E.; KALLI, I.; RALLIS, T. S. Enterite parvoviral canina: uma atualização sobre o diagnóstico clínico, tratamento e prevenção. **Vet Med (Auckl)** . 2016; v. 7, P. 91-100. Doi: 10.2147 / VMRR.S80971

PEREZ, R. R. et al. A ação do decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin®) sobre parâmetros hematológicos e proteína plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após administração de sulfato de vincristina (Oncovin®). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 2, p. 589-595, 2005.

SCHULTZE, A. Eric. Interpretação das respostas leucocitárias caninas. In: **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. Ed. Blackwell Publishing, 2010. P. 321-334.

WEISS, D. J.; RAMAIAH, S.; WALCHECK, B. Neutrophil Distribution and Function. In: WEISS, Douglas J.; WARDROP, K. Jane. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. Ed. Blackwell Publishing, 2010. P. 268-274.

WEISS, D. J.; et al. A retrospective study of canine pancytopenia. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 28, n. 3. 1999. p. 83-88.

3.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neutropenia é uma importante alteração hematológica que deve ser considerada na avaliação do paciente. Conforme observado, este estudo retrospectivo apontou as drogas quimioterápicas e as doenças infecciosas virais as causas de maior prevalência de neutropenia, com 42,28% e 27,64% respectivamente, do total de casos. Todavia, há um amplo espectro de etiologias associadas à neutropenia relatadas neste estudo que, igualmente, podem resultar em agravamento da condição de saúde ou óbito do animal.

REFERÊNCIAS

ABRAMS-OGG, Anthony. Neutropenia. In: DAY, Michael J.; KOHN, Barbara. **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: BSAVA, 2012. P. 117-125.

BROWN, M. Raquel; ROGERS, Kenita S. Neutropenia in Dogs and Cats: a Retrospective Study of 261 Cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 37(2), 131–139. doi:10.5326/15473317-37-2-131.

HARVEY, John W. **Veterinary Hematology: a diagnostic guide and color atlas**. Missouri: Elsevier, 2011.

NABITY, Mary B.; RAMAIAH, Shashi Kumar. Neutrophil structure and biochemistry. In: WEISS, Douglas J.; WARDROP, K. Jane. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. Ed. Blackwell Publishing, 2010. P. 263-267.

POWELL, Roger; TORRANCE, Andrew. Introduction to haematological diagnostic techniques. In: DAY, Michael J.; KOHN, Barbara. **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: BSAVA, 2012. P. 1-18.

SCHNELLE, Amy N.; BARGER, Anne M. Neutropenia in Dogs and Cats: Causes and Consequences. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. PMID: 22285161 DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.09.008.

STOCKHAM, Steven L.; SCOTT, Michael A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

TVEDTEN, Harold. Disorders of leucocyte number. In: DAY, Michael J.; KOHN, Barbara. **BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**. 2. ed. Gloucester: BSAVA, 2012. P. 98-106.

WEISER, Glade. Neutrophil Production, Trafficking, and Kinetics. In: THRALL, Mary Anna; WEISER, Glade; ALLISON, Robin W.; CAMPBELL, Terry W. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2. Ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. P. 123-126.