

**CENTRO UNIVERSITÁRIO CAMPO LIMPO PAULISTA - UNIFACCAMP**

**MEDICINA VETERINÁRIA**

KAMILA MARCELY DA SILVA

LUANA ALVES DOS SANTOS

**APLASIA MEDULAR SECUNDÁRIA À ERLIQUIOSE EM CÃES**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

CAMPO LIMPO PAULISTA

2026

KAMILA MARCELY DA SILVA  
LUANA ALVES DOS SANTOS

**APLASIA MEDULAR SECUNDÁRIA À ERLIQUIOSE EM CÃES**  
**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário Campo  
Limpo Paulista - UNIFACCAMP, como  
requisito para obtenção do título de bacharel  
em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Me. Anassilton Moreira de  
Andrade Júnior

CAMPO LIMPO PAULISTA

2026

## **AGRADECIMENTOS DE KAMILA MARCELY DA SILVA**

Agradeço, primeiramente, a Deus e à Virgem Maria, que estiveram comigo em todos os momentos dessa caminhada, me amparando, fortalecendo minha fé e me dando forças para continuar.

Aos meus pais, Ana e Marcelo, deixo a minha eterna gratidão por todo amor, dedicação e apoio incondicional durante todos esses anos. Obrigada por me levarem e buscarem todos os dias, por nunca medirem esforços para que eu pudesse realizar esse sonho e por estarem ao meu lado em todos os momentos da graduação. Essa conquista também é de vocês.

Ao meu noivo, Caio Sales, agradeço por todo amor, por sempre me apoiar em todas as minhas decisões, me incentivar e estar ao meu lado nos momentos mais difíceis. Obrigada por me ouvir, compreender minhas angústias e comemorar comigo cada vitória. Juntos, ainda colheremos muitos frutos.

À minha dupla e amiga Luana Alves, agradeço por ter dividido comigo não apenas este trabalho, mas também tantos momentos importantes ao longo desses cinco anos. Obrigada pela parceria, paciência, apoio e, principalmente, pela amizade construída durante essa caminhada, que tornou os desafios mais leves e os dias bem mais felizes.

Às minhas amigas Alaíne Bresciani e Nicole Munuera, agradeço por toda amizade construída ao longo desses anos. Obrigada por estarem presentes não apenas nos momentos da graduação, mas também em tantos outros momentos importantes da minha vida. As conversas, risadas, apoio e memórias compartilhadas tornaram tudo mais especial.

Ao nosso orientador Anassilton, pela paciência e pela partilha de conhecimentos durante a realização deste trabalho, contribuindo de forma importante para nossa formação acadêmica.

Agradeço a todos os professores da graduação e aos meus colegas de turma, que contribuíram para minha formação profissional e pessoal. Cada ensinamento, conselho e experiência compartilhada deixaram um pouco de vocês em minha trajetória e serão levados comigo por toda a vida.

Por fim, agradeço a todos os animais que passaram pela minha vida, foram eles que me ensinaram, desde cedo, o significado do cuidado, da empatia e do amor incondicional, sustentando em mim a certeza de que escolhi a profissão certa.

A conclusão deste trabalho representa o encerramento de um ciclo muito importante, mas também o início de uma trajetória que ainda tenho o desejo de construir com muito amor, dedicação e propósito.

## **AGRADECIMENTOS DE LUANA ALVES DOS SANTOS**

“Para que todos vejam e saibam, considerem e juntamente entendam que a mão do Senhor fez isso.” Isaías 41:20 — Bíblia Sagrada.

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me sustentado até aqui e por nunca ter soltado minha mão durante toda essa caminhada. Em muitos momentos achei que não conseguiria, mas Sua graça me trouxe até o fim.

Aos meus pais, Sidinei e Leda, obrigada por todo amor, cuidado, apoio e esforço ao longo da minha vida. Tudo o que sou hoje também é resultado de tudo o que vocês fizeram por mim. Essa conquista é nossa.

Ao meu marido, André Oliveira, obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Obrigada pela paciência, incentivo e por tornar os dias mais leves durante essa trajetória.

À minha dupla, Kamila Marcely, obrigada por compartilhar comigo os desafios, os aprendizados e tantos momentos importantes da graduação. Sua parceria fez toda diferença nessa caminhada.

Às minhas amigas Alaíne Bresciani e Nicole Munuera, obrigada pela amizade, apoio e por todos os momentos vividos juntas ao longo desses anos.

Ao nosso orientador, Anassilton, agradeço pela orientação, dedicação, paciência e pelos conhecimentos transmitidos durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua contribuição foi fundamental para a realização desta etapa.

Agradeço também a todos os professores que fizeram parte da minha formação acadêmica ao longo da graduação, pelos ensinamentos, experiências compartilhadas e pela contribuição para meu crescimento.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte dessa trajetória e contribuíram, de alguma forma, para a realização desse sonho. Levo comigo cada aprendizado, cada desafio superado e muita gratidão por tudo o que vivi até aqui.

## RESUMO

A erliquiose monocítica canina é uma doença infecciosa comum em regiões tropicais, transmitida por carrapatos *Rhipicephalus sanguineus*. Em casos mais graves, pode evoluir para aplasia de medula óssea, condição caracterizada pela falência da hematopoiese e desenvolvimento de pancitopenia. Este trabalho teve como objetivo revisar a ocorrência da aplasia medular secundária à erliquiose em cães, abordando aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. A aplasia medular corresponde ao estágio mais crítico da doença, resultante da persistência do agente associada a uma resposta imunológica desregulada, que compromete a produção das células sanguíneas. Clinicamente, manifesta-se por anemia não regenerativa, maior susceptibilidade a infecções e tendência a hemorragias. O diagnóstico baseia-se na associação entre achados clínicos, alterações hematológicas persistentes e avaliação da medula óssea. O tratamento envolve controle da infecção e suporte intensivo, porém o prognóstico é geralmente reservado, especialmente em casos avançados. Dessa forma, destaca-se a importância do diagnóstico precoce e das medidas preventivas, como o controle de ectoparasitas.

**Palavras-chave:** carrapato; pancitopenia; hematopoiese; medula óssea; trombocitopenia.

## ABSTRACT

Canine monocytic ehrlichiosis is an infectious disease commonly found in tropical regions, transmitted by ticks of the *Rhipicephalus sanguineus*. In more severe cases, it may progress to bone marrow aplasia, a condition characterized by hematopoietic failure and the development of pancytopenia. This study aimed to review the occurrence of bone marrow aplasia secondary to ehrlichiosis in dogs, addressing its pathophysiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Bone marrow aplasia represents the most critical stage of the disease, resulting from the persistence of the infectious agent associated with a dysregulated immune response, which compromises blood cell production. Clinically, it is characterized by non-regenerative anemia, increased susceptibility to infections, and a tendency to hemorrhage. Diagnosis is based on the association of clinical findings, persistent hematological alterations, and bone marrow evaluation. Treatment involves controlling the infection and providing intensive supportive care; however, the prognosis is generally guarded, especially in advanced cases. Therefore, early diagnosis and preventive measures, such as ectoparasite control, are essential.

**Keywords:** ticks; pancytopenia; hematopoiesis; bone marrow; thrombocytopenia.

## SUMÁRIO

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.INTRODUÇÃO.....</b>                                       | <b>8</b>  |
| <b>2.REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                            | <b>10</b> |
| 2.1 Hematopoiese.....                                          | 10        |
| 2.2 Erliquiose Monocítica Canina.....                          | 12        |
| 2.3 Aplasia Medular.....                                       | 16        |
| 2.4 Fisiopatologia da aplasia secundária à erliquiose.....     | 19        |
| 2.5 Manifestações clínicas e hematológicas.....                | 21        |
| 2.6 Diagnóstico.....                                           | 24        |
| 2.7 Tratamento e prognóstico.....                              | 27        |
| 2.8 Importância clínica e impacto na medicina veterinária..... | 30        |
| <b>3.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                             | <b>34</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                        | <b>35</b> |

## 1.INTRODUÇÃO

A erliquiose monocítica canina é uma doença infecciosa importante na rotina da clínica de pequenos animais, principalmente em regiões tropicais e subtropicais, como o Brasil, onde o clima favorece a sobrevivência e a disseminação do carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, o principal transmissor da enfermidade<sup>1,2,3</sup>. Causada por bactérias intracelulares do gênero *Ehrlichia spp.*, essa doença está amplamente distribuída e apresenta alta ocorrência, sendo frequentemente diagnosticada no dia a dia da medicina veterinária<sup>1,2,4</sup>.

A transmissão ocorre por meio da picada do vetor infectado, permitindo a entrada do agente no corpo do hospedeiro. Uma vez no organismo, a bactéria apresenta tropismo por células do sistema fagocítico mononuclear, em particular monócitos e macrófagos<sup>1,5</sup>. As bactérias se multiplicam nas células após a infecção e se espalham sistemicamente, desencadeando uma resposta inflamatória e imunológica que pode resultar em comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Clinicamente, a doença exibe uma progressão prototípica em três estágios: agudo, subclínico e crônico<sup>6,7</sup>.

Em casos graves, particularmente na condição crônica, pode ocorrer falha da medula óssea, levando à pancitopenia e à aplasia da medula óssea, um estado patologicamente crítico. Estudos demonstram que a persistência do agente no corpo, juntamente com a resposta imunológica exacerbada, resulta na destruição dos precursores hematopoéticos e na supressão da atividade da medula<sup>8, 9, 10</sup>.

A aplasia da medula óssea é o resultado de uma função hematopoética prejudicada, com perda das linhagens de eritrócitos, leucócitos e plaquetas<sup>8</sup>. Essa condição pode ser causada por vários fatores, incluindo agentes infecciosos, entre eles, destacam-se as bactérias do gênero *Ehrlichia spp.*, capazes de provocar respostas imunológicas e inflamatórias que prejudicam diretamente a atividade da medula óssea<sup>6,7,8</sup>. As manifestações clínicas são consistentes com a produção celular diminuída e se manifestam com fraqueza, mucosas pálidas, hemorragias e aumento da suscetibilidade a infecções, o que constitui um quadro clínico grave se não for reconhecido precocemente<sup>8,11,12</sup>.

Diante disso, o presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre a aplasia medular em cães, associada à erliquiose, com o objetivo de destacar a importância do diagnóstico precoce da infecção, considerando que a identificação da enfermidade em seus estágios iniciais e a instituição do tratamento adequado podem reduzir a progressão para a fase crônica e, conseqüentemente, o desenvolvimento de aplasia medular.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Hematopoiese

A hematopoiese é um processo biológico essencial para a vida, responsável pela produção contínua das linhagens hematopoéticas ao longo de toda a vida do animal. Em cães, assim como em outros mamíferos, esse processo acontece principalmente na medula óssea e garante a reposição constante de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, componentes fundamentais para o transporte de oxigênio, defesa do organismo e manutenção da homeostasia<sup>13,14</sup>. O termo hematopoiese vem do grego *haima* (sangue) e *poiesis* (produção), sendo utilizado para descrever a formação de todos os elementos figurados do sangue<sup>15</sup>.

Durante a vida embrionária, a hematopoiese acontece de forma dinâmica e migratória. No início, a produção das primeiras células sanguíneas ocorre no saco vitelino, onde surgem as células-tronco hematopoéticas. Com o desenvolvimento do feto, essas células passam a colonizar o fígado e o baço, que assumem temporariamente a produção sanguínea. À medida que a gestação avança, a medula óssea torna-se o principal local de formação do sangue, aproximadamente a partir da metade da gestação<sup>13,15,16</sup>.

Após o nascimento, a produção das células sanguíneas passa a ocorrer principalmente na medula óssea. Ainda assim, em algumas situações fisiológicas ou patológicas, podem surgir focos de hematopoiese fora da medula<sup>15</sup>. Esse comportamento demonstra o caráter adaptativo da hematopoiese, que se ajusta continuamente às necessidades do organismo<sup>13</sup>.

A medula óssea na idade adulta é um microambiente especializado e responsável por manter a capacidade de produção de células sanguíneas. A teoria moderna da hematologia afirma que a origem de todas as células sanguíneas vem da mesma célula-tronco hematopoietica pluripotente homóloga, com capacidade de autorrenovação e diferenciação<sup>14,15,16</sup>. Essas células produzem dois progenitores primários: o progenitor mielóide comum e o progenitor linfóide comum. A linhagem mielóide produz eritrócitos, granulócitos, monócitos e megacariócitos, responsáveis

pelas plaquetas . Enquanto a linhagem linfóide produz linfócitos B, linfócitos T e células natural killer<sup>13,14,15</sup>. Dentre elas, algumas permanecem indiferenciadas para manter o reservatório de células-tronco e o processo hematopoético<sup>15</sup>.

O processo de diferenciação celular ocorre de forma organizada e regulada, passando por etapas sucessivas de maturação até a formação das células sanguíneas funcionais e especializadas<sup>13,14</sup>. Dessa maneira, a hematopoiese engloba um conjunto de processos interdependentes como a eritropoiese, granulocitopoiese, monocitopoiese, linfopoiese e megacariocitopoiese, cada um responsável pela produção de tipos específicos de células sanguíneas<sup>15</sup>.

A eritropoiese corresponde ao processo de formação dos eritrócitos e é regulada principalmente pela eritropoetina, hormônio liberado em resposta à hipóxia tecidual<sup>13</sup>. Esse processo ocorre por meio da diferenciação progressiva dos precursores eritróides até a formação de hemácias maduras<sup>13,14</sup>.

A granulocitopoiese e a monocitopoiese, por sua vez, são responsáveis pela produção de importantes células de defesa, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos, sendo processos controlados por fatores estimuladores de colônias<sup>13,14</sup>. Já a trombopoiese resulta da diferenciação dos megacariócitos, células de grande porte que liberam fragmentos citoplasmáticos na circulação, dando origem às plaquetas<sup>13,14</sup>.

A regulação da hematopoiese depende de uma interação contínua entre fatores internos das próprias células e estímulos externos provenientes da medula óssea, que é formado por células estromais, matriz extracelular, vasos sanguíneos e diversos mediadores químicos, como citocinas e fatores de crescimento, que atuam de maneira integrada para garantir a manutenção, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células-tronco hematopoéticas. Quando ocorrem alterações na medula óssea, a produção celular pode ser seriamente comprometida, favorecendo o desenvolvimento de importantes distúrbios hematológicos<sup>14,17</sup>.

Bem como a medula óssea, outros órgãos também exercem papéis importantes no suporte à hematopoiese. O fígado pode retomar a produção de células sanguíneas em situações específicas, além de participar do metabolismo do ferro, do armazenamento de nutrientes e da produção de fatores de coagulação. Já

os rins têm papel central na produção de eritropoetina e trombopoetina, enquanto o trato gastrointestinal contribui para a absorção de nutrientes essenciais e indispensáveis para a adequada produção das células sanguíneas<sup>15</sup>.

A hematopoiese é um processo extremamente sensível às alterações sistêmicas e depende de um equilíbrio dinâmico entre proliferação, diferenciação e apoptose celular. Mecanismos de *feedback* regulatórios permitem que a produção de células sanguíneas se adapte às necessidades do organismo, como ocorre em casos de anemia, infecção ou hemorragia, situações em que há aumento da produção das respectivas linhagens celulares, no entanto, quando a agressão ao organismo é intensa ou persistente, esse equilíbrio pode ser prejudicado<sup>13,14</sup>.

A aplasia de medula óssea é considerada uma das alterações mais graves da hematopoiese, sendo marcada pela falência da atividade medular e caracterizada pela redução das linhagens celulares sanguíneas, condição conhecida como pancitopenia<sup>8</sup>. Essa falha pode ter diferentes origens, incluindo agressões infecciosas, imunomediadas, tóxicas ou neoplásicas, que atingem diretamente as células-tronco hematopoéticas ou a medula óssea<sup>8,9,18</sup>. Como consequência, há diminuição da produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, tornando o organismo mais vulnerável à anemia grave, infecções oportunistas e distúrbios hemorrágicos<sup>8</sup>.

Além do mais, processos inflamatórios e imunológicos podem interferir diretamente na hematopoiese por meio da liberação de citocinas que modulam a atividade da medula óssea, em algumas condições patológicas, esse controle pode se tornar desregulado, contribuindo para a supressão da produção celular e para o agravamento do quadro clínico<sup>17</sup>.

## 2.2 Erliquiose Monocítica Canina

A erliquiose monocítica canina é uma enfermidade infecciosa sistêmica de grande relevância na medicina veterinária, causada por bactérias intracelulares obrigatórias do gênero *Ehrlichia canis*<sup>1,2</sup>. É uma doença amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais, com elevada prevalência em países como o Brasil,

onde as condições climáticas ajudam na sobrevivência e na proliferação dos vetores. Sua importância clínica está diretamente relacionada não apenas à frequência com que acomete cães, mas também à diversidade de manifestações clínicas e, principalmente, ao potencial de evolução para alterações hematológicas graves<sup>1,2,19</sup>.

A transmissão ocorre, principalmente, por meio da picada do carrapato *Rhipicephalus sanguineus*<sup>1,2,3</sup>. Esse ectoparasito apresenta grande capacidade de adaptação a ambientes urbanos e domiciliares, podendo completar seu ciclo de vida em locais como residências, canis e abrigos, o que favorece a manutenção da infecção na população canina<sup>2,3</sup>. Após o repasto sanguíneo em um hospedeiro infectado, o carrapato adquire o agente e torna-se capaz de transmiti-lo em alimentações subsequentes, dando continuidade ao ciclo epidemiológico da enfermidade. Esse mecanismo contribui para a disseminação da doença, especialmente em regiões com alta densidade populacional de cães e controle inadequado de ectoparasitas<sup>1,3</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, a erliquiose canina apresenta elevada taxa de exposição, sendo frequentemente diagnosticada tanto em animais sintomáticos quanto assintomáticos<sup>19</sup>. No Brasil, estudos demonstram que a prevalência da enfermidade pode variar entre 4,8% e 70%, conforme a região avaliada, refletindo diferenças na distribuição do carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, nas condições climáticas e nas características das populações estudadas<sup>35</sup>. A presença de cães portadores subclínicos desempenha papel importante na manutenção da doença, já que esses animais funcionam como reservatórios do agente, favorecendo a infecção contínua de carrapatos e, conseqüentemente, de novos hospedeiros<sup>1,4</sup>.

Após a inoculação durante o repasto sanguíneo, o agente alcança a corrente sanguínea e infecta preferencialmente células do sistema mononuclear fagocitário, especialmente monócitos e macrófagos<sup>1,7</sup>. No interior dessas células, a bactéria se multiplica em vacúolos citoplasmáticos, formando estruturas conhecidas como mórulas<sup>1,5</sup>. A partir desse ponto, ocorre disseminação sistêmica por via hematogênica e linfática, atingindo órgãos ricos em células fagocitárias, como baço, fígado e linfonodos. Esse tropismo celular está diretamente relacionado ao desenvolvimento

das manifestações clínicas e das alterações hematológicas observadas na doença<sup>6,7</sup>.

A patogênese da erliquiose canina é complexa e envolve tanto a ação direta do agente quanto a resposta imunológica do hospedeiro. A infecção desencadeia uma resposta inflamatória com liberação de citocinas e ativação de células do sistema imune, o que contribui para o controle do agente, mas também pode levar a lesões teciduais<sup>6,7</sup>. A formação e deposição de imunocomplexos em diferentes tecidos estão associadas a processos inflamatórios e vasculares, desempenhando papel importante na fisiopatologia da doença<sup>6</sup>.

Paralelamente, observa-se um quadro de imunossupressão, que favorece a persistência do agente no organismo e aumenta a susceptibilidade a infecções secundárias. Esse desequilíbrio imunológico é determinante para a progressão da doença e para o desenvolvimento de formas mais graves, especialmente na fase crônica. Dessa forma, a interação entre o agente infeccioso e o sistema imune do hospedeiro constitui elemento central na evolução clínica da erliquiose<sup>1,4</sup>.

Do ponto de vista clínico, a doença apresenta evolução clássica dividida em três fases: aguda, subclínica e crônica<sup>1,5</sup>. A fase aguda ocorre, em geral, entre uma a três semanas após a infecção, sendo caracterizada por sinais inespecíficos como febre, apatia, anorexia, perda de peso, linfadenomegalia e esplenomegalia. Em alguns casos, podem ser observadas manifestações hemorrágicas discretas, principalmente em decorrência da trombocitopenia. Nessa fase, a presença do agente na circulação é mais intensa, favorecendo tanto sua detecção quanto sua transmissão<sup>1,2,4</sup>.

A fase subclínica sucede a fase aguda e pode persistir por meses ou até anos<sup>1</sup>. Durante esse período, os animais geralmente não apresentam sinais clínicos evidentes, embora permaneçam infectados. Enquanto alguns cães conseguem eliminar o agente, outros mantêm a infecção de forma latente, podendo evoluir para a fase crônica. Essa fase possui grande importância epidemiológica, pois os animais infectados atuam como reservatórios, contribuindo para a perpetuação da doença<sup>4,5</sup>.

A fase crônica representa a forma mais grave da enfermidade e está associada a comprometimento significativo da medula óssea<sup>1,5,6</sup>. Nessa fase, ocorre

falência da hematopoiese, resultando em alterações hematológicas severas, como anemia não regenerativa, leucopenia e trombocitopenia, frequentemente evoluindo para pancitopenia<sup>11,12,20</sup>. Nos casos mais graves, o comprometimento da medula óssea pode resultar em aplasia medular, refletindo a intensidade da lesão medular e da supressão da hematopoiese<sup>21,22</sup>.

As alterações hematológicas constituem um dos principais aspectos da erliquiose canina, sendo fundamentais tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico. A trombocitopenia é considerada o achado laboratorial mais frequente e precoce, podendo ocorrer em diferentes fases da doença<sup>11,20,23</sup>. Em estudo realizado com cães naturalmente infectados por *Ehrlichia canis*, a trombocitopenia foi observada em 93,7% dos animais avaliados, reforçando sua importância como a principal alteração hematológica precoce associada à enfermidade<sup>34</sup>. Os mecanismos envolvidos incluem destruição imunomediada, consumo periférico, sequestro esplênico e redução da produção medular<sup>11,23,24</sup>.

Além disso, a anemia é uma alteração frequentemente observada, geralmente de caráter não regenerativo, refletindo o comprometimento da medula óssea<sup>11,24,25</sup>. A leucopenia também pode estar presente, decorrente tanto da destruição periférica quanto da redução da produção de leucócitos, contribuindo para a imunossupressão e aumentando a susceptibilidade a infecções secundárias. Em conjunto, essas alterações podem evoluir para pancitopenia, condição associada a maior gravidade clínica<sup>11,25</sup>.

Do ponto de vista imunopatológico, a erliquiose envolve mecanismos complexos, incluindo ativação do sistema imune, produção de citocinas pró-inflamatórias e formação de imunocomplexos. Esses processos podem levar a lesões vasculares, aumento da permeabilidade capilar e danos a diversos tecidos e órgãos. A resposta imunológica exacerbada, associada à persistência do agente, contribui diretamente para a progressão da doença<sup>6,7</sup>.

Nos casos mais graves, especialmente na fase crônica, a infecção pode evoluir para hipoplasia ou aplasia de medula óssea, caracterizada pela incapacidade de produção adequada das células sanguíneas<sup>8,10,21</sup>. Essa falência medular resulta em pancitopenia acentuada, tornando o animal altamente suscetível a hemorragias,

infecções oportunistas e sinais clínicos associados à anemia, como fraqueza e intolerância ao exercício<sup>10,21</sup>.

Dessa forma, a erliquiose configura-se como uma enfermidade complexa e multifatorial, cuja evolução depende da interação entre o agente infeccioso, o vetor e a resposta imunológica do hospedeiro<sup>1,6</sup>. Seu impacto clínico está diretamente relacionado ao grau de comprometimento hematológico e à possibilidade de progressão para quadros graves, como a aplasia medular<sup>8,21</sup>.

### **2.3 Aplasia Medular**

A aplasia de medula óssea em cães é uma enfermidade hematológica grave, caracterizada pela falência da hematopoiese e pela redução acentuada ou ausência da produção das linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica<sup>8,9</sup>. Essa disfunção compromete simultaneamente as três séries celulares do sangue, resultando em pancitopenia, quadro definido pela ocorrência conjunta de anemia, leucopenia e trombocitopenia, o que impacta de forma significativa a homeostase e a capacidade de resposta imunológica do organismo<sup>8,18</sup>.

Em cães, considera-se anemia quando os parâmetros da série vermelha apresentam valores inferiores aos intervalos de referência para a espécie, incluindo hematócrito inferior a 35%, hemoglobina abaixo de 11,9 g/dL e contagem de eritrócitos inferior a  $4,95 \times 10^6/\mu\text{L}$ . A trombocitopenia é caracterizada por contagem de plaquetas inferior a  $211 \times 10^3/\mu\text{L}$ , enquanto a leucopenia corresponde à redução da contagem total de leucócitos para valores inferiores a  $5,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Esses parâmetros servem como referência para a identificação das alterações hematológicas observadas em diversas enfermidades, incluindo a aplasia medular e a erliquiose monocítica canina<sup>33</sup>.

Em condições fisiológicas adequadas, a medula óssea apresenta elevada celularidade e intensa atividade proliferativa, sendo responsável pela renovação contínua das células sanguíneas<sup>13,14</sup>. Contudo, na aplasia medular, ocorre uma alteração estrutural importante, marcada pela substituição do tecido hematopoético

por tecido adiposo, o que leva à hipocelularidade da medula<sup>9</sup>. Esse achado evidencia a incapacidade das células-tronco hematopoéticas de proliferar e se diferenciar de forma adequada, comprometendo toda a dinâmica de produção celular e a manutenção da hematopoiese<sup>8,9</sup>.

Do ponto de vista etiológico, a aplasia medular pode ser classificada em primária ou secundária<sup>8</sup>. A forma primária, também chamada de idiopática, possui causa desconhecida e costuma estar associada a mecanismos imunomediados que levam à destruição ou à inibição das células-tronco hematopoéticas<sup>18</sup>. Já a forma secundária ocorre como consequência de fatores externos capazes de causar lesão direta às células progenitoras ou de interferir no microambiente medular, incluindo agentes infecciosos, fármacos, toxinas, radiação, neoplasias e distúrbios imunomediados<sup>8,9</sup>.

Entre os agentes infecciosos associados à aplasia medular em cães, destacam-se vírus e bactérias intracelulares, sendo *Ehrlichia canis* considerada uma das principais causas infecciosas dessa condição na clínica veterinária<sup>8,10</sup>. A relação entre a erliquiose e a falência medular fortalece a relevância epidemiológica da doença e evidencia seu impacto na hematologia veterinária<sup>8,21</sup>.

Sob a perspectiva fisiopatológica, a aplasia medular envolve mecanismos complexos que incluem tanto a agressão direta às células-tronco hematopoéticas quanto alterações no microambiente da medula óssea<sup>8,9</sup>. Agentes infecciosos e fatores imunológicos podem desencadear respostas inflamatórias intensas, com liberação de citocinas capazes de inibir a proliferação e a diferenciação celular, além de induzir a apoptose das células progenitoras<sup>17</sup>.

A falência da hematopoiese resulta em pancitopenia, principal achado hematológico da aplasia medular. A redução da série eritrocitária ocasiona anemia não regenerativa, enquanto a diminuição da produção de leucócitos, especialmente neutrófilos, leva à leucopenia e aumenta a suscetibilidade a infecções oportunistas. Paralelamente, a redução da produção de plaquetas resulta em trombocitopenia, favorecendo a ocorrência de petéquias, equimoses, epistaxe e outros distúrbios hemorrágicos decorrentes da deficiência dos mecanismos de hemostasia<sup>8,18</sup>.

De modo laboratorial, a pancitopenia persistente é o principal achado hematológico da doença<sup>8</sup>. O hemograma costuma evidenciar anemia não regenerativa, leucopenia e trombocitopenia, enquanto a avaliação da medula óssea, por meio de mielograma, revela hipocelularidade acentuada, com redução significativa das células precursoras hematopoéticas e aumento do tecido adiposo<sup>9</sup>. Esses achados confirmam a falência da atividade hematopoética e são fundamentais para o diagnóstico diferencial com outras enfermidades hematológicas<sup>8,18</sup>.

O diagnóstico definitivo da aplasia medular baseia-se, portanto, na análise citológica ou histopatológica da medula óssea, que permite avaliar o grau de celularidade e a integridade do tecido hematopoético<sup>9</sup>. Essa avaliação é fundamental não apenas para confirmar o diagnóstico, mas também para auxiliar na determinação do prognóstico e na escolha da abordagem terapêutica adequada<sup>8</sup>.

O prognóstico da aplasia de medula óssea em cães é, de modo geral, reservado a desfavorável, especialmente quando está associada a agentes infecciosos ou quando o diagnóstico ocorre de forma tardia<sup>8</sup>. A evolução clínica varia conforme a causa de base, a extensão do comprometimento da medula e a capacidade de resposta do organismo ao tratamento. As opções terapêuticas incluem o uso de imunossuppressores, transfusões sanguíneas de suporte e, em situações mais complexas, terapias avançadas como o transplante de medula óssea e o uso de células-tronco hematopoéticas<sup>22,26,27,28</sup>.

Além disso, a capacidade de regeneração da medula óssea pode estar severamente comprometida nos casos de aplasia avançada, devido ao esgotamento ou à disfunção das células-tronco hematopoéticas. Esse fator limita a recuperação espontânea da hematopoiese e contribui para a persistência da pancitopenia, aumentando o risco de complicações sistêmicas e mortalidade<sup>8,9</sup>.

Consequentemente, a aplasia de medula óssea é uma condição hematológica complexa, multifatorial e potencialmente fatal, marcada pela falência da hematopoiese e pela consequente pancitopenia<sup>8</sup>. Sua compreensão é essencial para o entendimento das alterações hematológicas observadas em diversas enfermidades, especialmente as de origem infecciosa<sup>10</sup>.

## 2.4 Fisiopatologia da aplasia secundária à erliquiose

A aplasia secundária à erliquiose representa uma das manifestações mais graves, sendo resultado de um processo progressivo e multifatorial que, ao longo do tempo, leva à falência da hematopoiese. Diferente das alterações hematológicas mais leves e transitórias observadas nas fases iniciais da doença, a aplasia medular reflete um estágio avançado, no qual o próprio organismo, ao tentar combater a infecção, acaba contribuindo para o comprometimento da produção celular<sup>1,6,8</sup>.

Após a inoculação, a bactéria invade principalmente monócitos e macrófagos, onde se multiplica no interior de vacúolos citoplasmáticos formando as chamadas mórulas<sup>1,5</sup>. Esse comportamento intracelular favorece a sua permanência no organismo, dificultando a eliminação pelo sistema imune. A partir daí, ocorre disseminação pela corrente sanguínea e sistema linfático, permitindo que o agente alcance diferentes órgãos, incluindo baço, fígado, linfonodos e, de forma importante, a própria medula óssea<sup>6,7</sup>.

A presença do microrganismo nesses tecidos desencadeia uma resposta inflamatória significativa. Inicialmente, essa resposta tem papel protetor, mas, quando se torna prolongada e desregulada, passa a exercer efeitos prejudiciais. Há ativação contínua de células do sistema imune, como linfócitos T e macrófagos, com liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas. Com o tempo, esse ambiente inflamatório deixa de ser apenas uma tentativa de controle da infecção e passa a interferir diretamente na dinâmica da medula óssea<sup>6,7</sup>.

Essas citocinas atuam diretamente sobre as células-tronco hematopoéticas, reduzindo sua capacidade de proliferação e diferenciação. Em outras palavras, a medula óssea vai perdendo gradativamente sua capacidade de produzir novas células sanguíneas. O IFN- $\gamma$ , por exemplo, pode manter essas células em estado de repouso prolongado, enquanto o TNF- $\alpha$  está associado à indução de morte celular programada. Esse conjunto de efeitos cria um ambiente pouco favorável à manutenção da hematopoiese<sup>6,17</sup>.

Além dessa supressão funcional, ocorre também destruição imunomediada. O organismo passa a produzir imunocomplexos que reconhecem e atacam tanto células sanguíneas maduras quanto seus precursores na medula óssea. Isso significa que, ao mesmo tempo em que a produção diminui, há também aumento da destruição celular. Esse mecanismo ajuda a explicar por que, mesmo quando a carga bacteriana já não é tão elevada, as alterações hematológicas podem persistir<sup>6,7,24</sup>.

Outro ponto importante é o comprometimento do chamado nicho hematopoético, que corresponde ao microambiente da medula óssea responsável por sustentar e regular as células-tronco. A inflamação crônica altera esse ambiente, prejudicando a comunicação entre as células e interferindo nos sinais necessários para sua sobrevivência e diferenciação. Com isso, a medula deixa de oferecer condições adequadas para a renovação celular<sup>14,17</sup>.

Paralelamente, observa-se uma substituição progressiva do tecido hematopoético por tecido adiposo, caracterizando a hipocelularidade medular. Esse achado é bastante marcante na aplasia e reflete não apenas a redução da atividade da medula, mas também a dificuldade de reversão do quadro, já que o ambiente passa a ser estruturalmente inadequado para a hematopoiese<sup>8</sup>.

A indução de apoptose das células progenitoras também contribui para esse cenário. Esse processo pode ocorrer tanto por ação direta do agente infeccioso quanto pelos efeitos das citocinas inflamatórias e do estresse oxidativo. A inflamação crônica favorece a produção de espécies reativas de oxigênio, que danificam estruturas celulares importantes, comprometendo ainda mais a viabilidade das células da medula<sup>7,17</sup>.

Outro aspecto relevante é a persistência do agente infeccioso na fase crônica da doença. A incapacidade do organismo em eliminá-lo completamente mantém o estímulo antigênico ativo, perpetuando a resposta inflamatória. Ao mesmo tempo, instala-se um quadro de imunossupressão, que reduz a eficiência do sistema imune e favorece infecções secundárias<sup>1,4,6</sup>.

Como consequência de todos esses mecanismos, ocorre comprometimento das três principais linhagens celulares. A eritropoiese é reduzida, levando à anemia

não regenerativa, a leucopoiese é afetada, resultando em leucopenia e maior susceptibilidade a infecções e, a trombopoiese é prejudicada, causando trombocitopenia persistente<sup>11,12,20,24</sup>. A combinação dessas alterações resulta na pancitopenia, principal marcador da falência medular<sup>8</sup>.

Clinicamente, essa condição se traduz em um quadro complexo: o animal apresenta fraqueza e intolerância ao exercício devido à anemia, maior risco de infecções por conta da leucopenia e tendência a hemorragias em função da trombocitopenia. Em estágios mais avançados, essas alterações podem evoluir para complicações graves e potencialmente fatais<sup>8,10,21</sup>.

A evolução para a aplasia não ocorre da mesma forma em todos os animais. Fatores como a carga parasitária, a duração da infecção, a virulência do agente e, principalmente, a resposta imunológica individual influenciam diretamente esse processo. Animais que não recebem tratamento adequado ou que apresentam resposta imune desregulada têm maior probabilidade de desenvolver formas crônicas graves da doença<sup>1,6</sup>.

Do ponto de vista morfológico, a medula óssea desses pacientes apresenta hipocelularidade acentuada, com redução importante das células precursoras e aumento do tecido adiposo. Esse achado confirma a falência da hematopoiese e representa o estágio final do processo fisiopatológico<sup>8,21</sup>.

Dessa forma, essa afecção pode ser entendida como o resultado de uma interação complexa entre o agente infeccioso e o sistema imune do hospedeiro. A persistência da infecção, a inflamação crônica, a destruição imunomediada das células e o comprometimento do microambiente medular atuam de forma conjunta, criando um ciclo difícil de interromper<sup>1,6,8,21</sup>.

## **2.5 Manifestações clínicas e hematológicas**

A aplasia de medula representa o estágio mais grave associado à infecção, sendo caracterizada pela falência global da hematopoiese e pelo desenvolvimento de pancitopenia persistente<sup>8,21</sup>. Nesse contexto, as manifestações clínicas e

hematológicas observadas não decorrem apenas da presença do agente infeccioso, mas principalmente da incapacidade da medula óssea em manter a produção adequada das linhagens celulares sanguíneas<sup>8,9</sup>.

Do ponto de vista clínico, os sinais apresentados pelos animais acometidos refletem diretamente a deficiência simultânea de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. A anemia não regenerativa constitui uma das alterações mais evidentes e exerce impacto significativo sobre o quadro clínico<sup>12,21</sup>. A redução da capacidade de transporte de oxigênio resulta em hipóxia tecidual crônica, manifestando-se por letargia acentuada, fraqueza progressiva e intolerância ao exercício<sup>9,12</sup>. Em quadros mais avançados, podem ocorrer episódios de síncope, especialmente quando a anemia atinge níveis críticos<sup>8,24</sup>.

A palidez de mucosas é um achado frequente ao exame físico, sendo facilmente observada em mucosa oral, conjuntival e genital. Esse sinal reflete diretamente a diminuição da massa eritrocitária circulante<sup>8,11</sup>. Como mecanismo compensatório, o organismo tenta manter a oxigenação tecidual por meio do aumento da frequência cardíaca e respiratória, sendo comum a presença de taquicardia e taquipneia<sup>19,24</sup>.

Outro componente importante do quadro clínico está relacionado à trombocitopenia severa. A redução acentuada do número de plaquetas compromete a hemostasia primária, favorecendo o aparecimento de hemorragias espontâneas<sup>20,24</sup>. Petéquias e equimoses são frequentemente observadas, principalmente em regiões com menor cobertura pilosa, como abdômen ventral e região inguinal<sup>9,19</sup>. Além disso, sangramentos de mucosas, como epistaxe e gengivorragia, podem ocorrer com certa frequência e, em alguns casos, podem ser recorrentes<sup>8,24</sup>.

Nos quadros mais graves, a deficiência plaquetária pode levar ao desenvolvimento de hemorragias internas, incluindo melena, hematúria e hematoquezia. Essas perdas sanguíneas, associadas à incapacidade da medula óssea em regenerar a linhagem eritrocitária, contribuem para o agravamento da anemia e aumenta significativamente o risco de óbito<sup>11,12,24</sup>.

A leucopenia, especialmente a neutropenia, constitui outro aspecto crítico da aplasia medular<sup>11,21</sup>. A redução da produção de leucócitos compromete de forma significativa a resposta imunológica do organismo, predispondo os animais a infecções oportunistas<sup>9,19</sup>. Clinicamente, isso se traduz pela ocorrência de febre persistente ou intermitente, muitas vezes associada a infecções bacterianas secundárias<sup>11,22</sup>. Pneumonias, infecções cutâneas, processos urinários e até quadros sépticos podem ser observados com maior frequência nesses pacientes<sup>11,20</sup>.

A evolução clínica geralmente é progressiva e debilitante. A perda de peso, a anorexia e, em estágios mais avançados, a caquexia, refletem o caráter sistêmico da doença e o impacto prolongado da falência hematopoética sobre o organismo<sup>12,22</sup>. Diferentemente das fases iniciais da erliquiose, em que pode haver aumento de linfonodos e baço, na aplasia medular esses achados podem ser menos evidentes ou até regredir, em decorrência da exaustão do sistema imune e da redução da atividade hematopoética<sup>8,20</sup>.

Do ponto de vista laboratorial, a pancitopenia persistente constitui o principal achado hematológico da aplasia medular, refletindo o comprometimento simultâneo das linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica<sup>9,11,12</sup>. Essas alterações estão diretamente relacionadas à falência da hematopoiese e contribuem para o agravamento clínico e aumento da suscetibilidade a hemorragias, anemia e infecções secundárias<sup>8,22</sup>.

A leucopenia, com destaque para a neutropenia, é um achado frequente e está diretamente associada ao aumento da susceptibilidade a infecções. A presença de linfopenia também pode ser observada, refletindo o comprometimento global da produção leucocitária. Já a trombocitopenia, geralmente severa, é uma das alterações mais constantes, podendo atingir níveis críticos inferiores a 50.000 plaquetas/ $\mu$ L, o que explica a ocorrência de manifestações hemorrágicas espontâneas<sup>8,9,11,12</sup>.

A avaliação da medula óssea, por meio do mielograma, revela um quadro de hipocelularidade acentuada, com redução significativa das células precursoras das linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica<sup>9,22</sup>. Observa-se, ainda, substituição progressiva do tecido hematopoético por tecido adiposo, característica marcante da

aplasia medular<sup>9</sup>. Esse achado confirma a falência da hematopoiese e está diretamente relacionado ao prognóstico da doença<sup>11,24</sup>.

A persistência da pancitopenia ao longo do tempo indica dano medular severo e, muitas vezes, irreversível, estando associada a elevada taxa de mortalidade. Sem intervenção adequada, a evolução do quadro pode resultar em falência orgânica múltipla e óbito<sup>12,21,22</sup>.

## 2.6 Diagnóstico

O diagnóstico é considerado um desafio clínico, pois exige a integração cuidadosa de informações epidemiológicas, achados clínicos, exames laboratoriais e, principalmente, da avaliação direta da medula óssea para confirmar a falência da hematopoiese. A pancitopenia, principal característica da aplasia medular, também pode ser observada em enfermidades como leishmaniose visceral, babesiose, intoxicações por fármacos mielotóxicos e neoplasias, como leucemia e linfoma, sendo importante considerá-las como diagnósticos diferenciais<sup>8,9,18</sup>.

A investigação inicia-se com anamnese detalhada e exame físico criterioso, o histórico de infestação por carrapatos representa um importante indicativo epidemiológico, sobretudo em regiões endêmicas<sup>3</sup>. Cães com exposição frequente a ectoparasitas apresentam maior risco de infecção e de evolução para formas graves da doença<sup>2,19</sup>. Clinicamente, a suspeita de comprometimento medular torna-se mais consistente diante de sinais como febre persistente, apatia, mucosas pálidas, manifestações hemorrágicas e infecções recorrentes<sup>10,18</sup>. Os sinais refletem o comprometimento progressivo das linhagens hematopoéticas e, quando persistentes, sugerem evolução para a fase crônica, na qual pode ocorrer falência medular<sup>1,6</sup>.

O hemograma é o principal exame de triagem e, frequentemente, o primeiro indicativo da aplasia medular<sup>11,12</sup>. A alteração mais característica é a pancitopenia, definida pela redução simultânea de eritrócitos, leucócitos e plaquetas<sup>8,9</sup>. A anemia

observada costuma ser normocítica normocrômica e não regenerativa, evidenciada pela ausência de reticulocitose, indicando incapacidade da medula óssea em responder à demanda eritropoiética<sup>11,12</sup>. Esse achado é essencial para diferenciar a aplasia medular de condições com resposta regenerativa, como hemorragias agudas ou anemias hemolíticas<sup>18</sup>.

A trombocitopenia frequentemente figura entre os primeiros achados hematológicos e tende a se agravar com a progressão da doença, podendo atingir níveis críticos e levar a hemorragias espontâneas<sup>24,25</sup>. A leucopenia, especialmente a neutropenia, torna-se mais evidente nos estágios avançados e está associada à imunossupressão significativa e maior suscetibilidade a infecções oportunistas<sup>11,12</sup>. A persistência dessas alterações em avaliações seriadas reforça a suspeita de comprometimento medular progressivo e possível evolução para aplasia<sup>8,9</sup>.

A análise do esfregaço sanguíneo complementa o hemograma, permitindo avaliar a morfologia das células circulantes. Alterações como anisocitose e poiquilocitose, que correspondem respectivamente à variação no tamanho e no formato das hemácias, além da ausência ou redução de reticulócitos podem reforçar o diagnóstico de anemia não regenerativa. Embora não sejam específicas da aplasia medular, contribuem para a interpretação do quadro hematológico<sup>13</sup>.

Exames bioquímicos séricos auxiliam na avaliação sistêmica e na exclusão de diagnósticos diferenciais. Alterações hepáticas e renais podem ser observadas, refletindo o caráter sistêmico da doença. Entre os principais achados, destacam-se o aumento das enzimas hepáticas, como ALT e FA, sugestivo de comprometimento hepático. Além disso, alguns animais podem apresentar elevação das concentrações séricas de ureia e creatinina, achados compatíveis com redução da taxa de filtração glomerular e indicativos de comprometimento da função renal, especialmente nos casos mais graves ou de evolução crônica<sup>19,24,25</sup>.

A confirmação da aplasia medular depende da avaliação direta da medula óssea, sendo o mielograma um exame fundamental. O mielograma permite a análise citológica, evidenciando hipocelularidade acentuada, redução significativa das células precursoras hematopoéticas e aumento relativo do tecido adiposo<sup>8,9,21</sup>.

Observa-se diminuição das linhagens eritróide, mielóide e megacariocítica, confirmando a falência da hematopoiese<sup>9</sup>.

Embora o foco do diagnóstico seja a confirmação da falência medular, a associação com a erliquiose deve ser considerada dentro do contexto clínico e epidemiológico do paciente<sup>1,2,5</sup>. A confirmação da infecção por *Ehrlichia spp.* pode ser realizada por sorologia e reação em Cadeia da Polimerase (PCR), sendo este último mais específico para detecção de infecção ativa. Esses exames atuam como ferramentas complementares na determinação da etiologia, mas não substituem a avaliação direta da medula óssea<sup>1,5</sup>.

O diagnóstico diferencial da pancitopenia é uma etapa essencial e deve incluir enfermidades como leishmaniose, anaplasmoses, doenças imunomediadas, intoxicações medicamentosas e neoplasias hematopoéticas. A diferenciação entre essas afecções é baseada na associação entre o histórico clínico, exame físico e exames complementares, incluindo testes específicos para doenças infecciosas e avaliação da medula óssea, quando indicada. Além disso, a investigação do histórico medicamentoso é indispensável, uma vez que a administração de fármacos mielotóxicos pode induzir supressão medular grave e ocasionar um quadro hematológico semelhante ao observado na aplasia medular secundária à erliquiose<sup>29</sup>.

A persistência da pancitopenia associada à hipocelularidade medular constitui o principal critério diagnóstico da aplasia. Quando esses achados se associam a histórico compatível e evidências de infecção por *Ehrlichia spp.*, é possível estabelecer o diagnóstico de aplasia medular secundária à erliquiose<sup>8,9</sup>.

A gravidade das alterações hematológicas e o grau de comprometimento medular possuem importante valor ao prognóstico. Casos com pancitopenia acentuada e ausência de resposta regenerativa apresentam evolução desfavorável e maior risco de mortalidade. A persistência dessas alterações indica dano medular severo e, frequentemente, irreversível<sup>21,22</sup>.

O diagnóstico precoce é determinante para o prognóstico, a identificação da doença em estágios iniciais, antes da instalação da aplasia irreversível, aumenta significativamente as chances de resposta ao tratamento<sup>27,28</sup>. Em contrapartida, o

diagnóstico tardio favorece a progressão da falência hematopoética, reduz as opções terapêuticas e está associado a maior mortalidade<sup>8,10</sup>.

Logo o diagnóstico da aplasia de medula secundária à erliquiose deve ser conduzido de forma integrada e criteriosa, reunindo dados clínicos, alterações hematológicas persistentes e confirmação por exames específicos da medula óssea. Essa abordagem é essencial para estabelecer o diagnóstico correto, definir o prognóstico e orientar as estratégias terapêuticas<sup>8,9</sup>.

## **2.7 Tratamento e prognóstico**

O tratamento representa um dos maiores desafios na clínica de pequenos animais. Isso ocorre porque, nesse estágio da doença, o problema não se limita à presença do agente infeccioso, mas envolve principalmente a falência da hematopoiese, comprometendo de forma generalizada a produção das células sanguíneas. Dessa forma, o tratamento deve ir além do controle da infecção, incluindo suporte intensivo e estratégias voltadas à tentativa de recuperação da função medular<sup>1,8</sup>.

O primeiro passo terapêutico consiste no controle do agente etiológico, uma vez que a persistência da infecção contribui para a manutenção da resposta inflamatória e imunomediada responsável pela supressão da medula óssea<sup>1,6</sup>. A doxiciclina é considerada o fármaco de escolha para o tratamento da erliquiose canina por apresentar elevada penetração intracelular. A dose recomendada é de 10 mg/kg por via oral, uma vez ao dia, ou 5 mg/kg a cada 12 horas, durante 28 dias, período considerado suficiente para reduzir a carga bacteriana, promover a remissão dos sinais clínicos e diminuir o risco de persistência da infecção e de recaídas<sup>1,2,5</sup>.

No entanto, é importante destacar que, quando a aplasia medular já está estabelecida, a eliminação do agente não garante a recuperação da hematopoiese. Em muitos casos, a medula óssea já se encontra severamente comprometida, o que limita a resposta clínica mesmo após o controle da infecção<sup>8</sup>. Quadros semelhantes também são observados em casos de mielossupressão causada por medicamentos, nos quais a retirada do fármaco responsável, associada ao suporte clínico intensivo, é fundamental para que ocorra a recuperação hematológica, ainda que essa resposta possa acontecer de forma gradual e variável<sup>29</sup>.

Diante disso, o suporte clínico intensivo torna-se fundamental para a manutenção da vida do paciente. A transfusão sanguínea é frequentemente necessária, principalmente em casos de anemia severa ou hemorragias ativas, com o objetivo de restabelecer temporariamente a oxigenação tecidual e estabilizar o animal<sup>11,22</sup>. Em situações de pancitopenia grave, pode ser indicada a transfusão de sangue total. Já nos casos de trombocitopenia acentuada associada a sangramentos, a transfusão de concentrado de plaquetas pode ser considerada<sup>8</sup>. Relatos clínicos de pancitopenia grave, o suporte com transfusões sanguíneas aliado ao acompanhamento hematológico periódico mostrou ser fundamental para estabilizar o paciente até que ocorra a recuperação gradual da função medular<sup>29</sup>.

Além da terapia transfusional, alguns medicamentos que estimulam a hematopoiese vêm sendo utilizados como suporte no manejo da aplasia medular. A eritropoetina recombinante humana (EPO) pode ser empregada em casos de anemia não regenerativa grave, buscando estimular a produção de hemácias e diminuir a necessidade de transfusões sanguíneas. Contudo, a resposta ao tratamento nem sempre é satisfatória, principalmente quando o comprometimento da medula óssea já é intenso. Além disso, o uso prolongado pode favorecer a formação de anticorpos contra a própria eritropoetina<sup>31</sup>.

Outro ponto importante no manejo desses pacientes é o controle da resposta imunológica. Quando há suspeita de participação imunomediada na destruição das células hematopoéticas, podem ser utilizados imunossupressores, principalmente corticosteróides como a prednisolona, com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória e a produção de autoanticorpos contra a medula óssea. Em alguns casos mais resistentes ao tratamento, também podem ser empregados fármacos como azatioprina e ciclosporina. No entanto, seu uso deve ser cuidadoso, especialmente em animais neutropênicos, devido ao risco de agravamento da imunossupressão e maior predisposição a infecções secundárias<sup>5,19</sup>.

A neutropenia, por sua vez, representa um dos principais fatores de risco durante a evolução da doença. A redução da capacidade de defesa do organismo favorece o desenvolvimento de infecções secundárias graves, como pneumonias, infecções cutâneas e septicemia<sup>22,11</sup>. Por esse motivo, a antibioticoterapia de amplo

espectro é frequentemente instituída de forma empírica, sendo essencial para aumentar as chances de sobrevida nesses pacientes<sup>8</sup>.

Nos últimos anos, alternativas terapêuticas mais avançadas têm sido investigadas. O uso de células-tronco mesenquimais apresenta potencial promissor, atuando tanto na regeneração do tecido hematopoético quanto na modulação da resposta inflamatória<sup>27,28</sup>. Essas células são capazes de estimular a hematopoiese e contribuir para a reorganização do microambiente medular, favorecendo a recuperação funcional da medula óssea<sup>17,28</sup>.

O transplante de medula óssea também tem sido descrito como uma possível alternativa em casos graves e refratários, permitindo a substituição da medula comprometida por células hematopoéticas saudáveis. Apesar de representar uma abordagem potencialmente curativa, sua aplicação na medicina veterinária ainda é limitada, principalmente devido ao alto custo, à necessidade de compatibilidade entre doador e receptor e à exigência de infraestrutura especializada<sup>22,26</sup>.

O suporte nutricional exerce papel complementar importante no tratamento, garantindo o fornecimento adequado de nutrientes essenciais à hematopoiese, como ferro, ácido fólico e vitamina B12. Embora a suplementação isolada não seja capaz de reverter a aplasia medular, ela contribui para a manutenção do estado geral do paciente e pode auxiliar na recuperação quando há retomada da atividade medular<sup>13</sup>.

A resposta ao tratamento deve ser monitorada por meio de avaliações clínicas e laboratoriais seriadas, especialmente com a realização de hemogramas periódicos. A melhora progressiva dos parâmetros hematológicos indica recuperação da função medular, enquanto a persistência da pancitopenia sugere falência hematopoética contínua e pior prognóstico<sup>8,21</sup>.

De modo geral, o prognóstico da aplasia medular secundária à erliquiose canina é considerado reservado a desfavorável, principalmente nos casos diagnosticados tardiamente ou quando já há comprometimento medular severo. A intensidade da pancitopenia constitui um dos principais indicadores prognósticos, sendo que animais com anemia grave, trombocitopenia profunda e neutropenia

acentuada apresentam maior risco de hemorragias, infecções oportunistas e evolução para óbito<sup>8,9,10</sup>.

A trombocitopenia severa aumenta significativamente o risco de hemorragias espontâneas potencialmente fatais, enquanto a neutropenia favorece o desenvolvimento de septicemia, uma das principais causas de morte nesses pacientes<sup>8</sup>. Além disso, o grau de hipocelularidade da medula óssea, avaliado por mielograma, está diretamente relacionado à possibilidade de recuperação. Casos com substituição extensa do tecido hematopoético por tecido adiposo apresentam menor probabilidade de reversão do quadro<sup>8,9</sup>.

Outro fator determinante é a precocidade do diagnóstico e da intervenção terapêutica. Animais diagnosticados antes da instalação da falência medular irreversível apresentam maior chance de resposta ao tratamento e recuperação da hematopoiese<sup>27,28</sup>. Por outro lado, a demora no diagnóstico favorece a progressão do dano medular e reduz significativamente as possibilidades terapêuticas, aumentando a taxa de mortalidade<sup>8,10</sup>.

Dessa forma, o tratamento deve ser conduzido de maneira integrada, envolvendo controle do agente infeccioso, suporte intensivo, modulação da resposta imunológica e, quando possível, o uso de terapias regenerativas. Ainda assim, a gravidade do quadro reforça que o diagnóstico precoce continua sendo o principal fator determinante para a melhora do prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes acometidos<sup>1,8,27</sup>.

## **2.8 Importância clínica e impacto na medicina veterinária**

A aplasia de medula óssea é uma síndrome potencialmente fatal que exige diagnóstico rápido, tratamento intensivo e acompanhamento contínuo. Sua relevância na medicina veterinária tem aumentado nas últimas décadas, impulsionada pela maior longevidade dos animais de companhia, pela ampliação do acesso a exames laboratoriais avançados e pelo reconhecimento crescente das

doenças infecciosas e imunomediadas como causas importantes de falência medular<sup>8</sup>.

Do ponto de vista clínico, a aplasia medular deve ser considerada uma emergência, já que a falência da produção sanguínea compromete simultaneamente o transporte de oxigênio, a resposta imunológica e a hemostasia. Essa combinação torna o paciente vulnerável a infecções oportunistas, hemorragias espontâneas e hipóxia tecidual, resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade. A aplasia de medula óssea secundária à infecção por *Ehrlichia spp.* representa uma das complicações mais graves da doença, geralmente associada à fase crônica da infecção<sup>1,6,8</sup>. A progressão para esse estágio está relacionada à persistência do agente no organismo e à incapacidade do sistema imune em eliminar a bactéria completamente, resultando em alterações hematológicas progressivas e falência da hematopoiese<sup>6,7,8</sup>.

Na prática, o diagnóstico representa um desafio clínico, pois os sinais iniciais são inespecíficos e facilmente confundidos com outras enfermidades sistêmicas, o que pode atrasar a suspeita diagnóstica e favorecer a progressão da doença<sup>1,2</sup>. Como consequência, muitos casos são identificados apenas em estágios avançados, quando já há comprometimento significativo da medula óssea. Assim, a aplasia medular frequentemente surge como resultado de atraso no diagnóstico ou de intervenção terapêutica tardia<sup>8</sup>.

No contexto laboratorial, a presença de pancitopenia persistente é um dos principais indicativos de falência medular e exige investigação criteriosa<sup>8,9</sup>. Entretanto, como esse achado não é exclusivo da erliquiose, pode ocorrer também em doenças infecciosas, imunomediadas e neoplásicas, é de grande importância integrar dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos para um diagnóstico<sup>8,18</sup>. A avaliação da medula óssea por meio de mielograma assume papel central na confirmação da hipocelularidade e da falência hematopoética<sup>9</sup>. Porém, esses exames nem sempre são realizados prontamente na rotina clínica, seja por limitações estruturais, custos ou dificuldades técnicas, o que pode atrasar o diagnóstico definitivo e comprometer o prognóstico<sup>8</sup>.

Outro aspecto de grande impacto é referente ao manejo terapêutico, que exige hospitalização prolongada, transfusões sanguíneas seriadas, antibioticoterapia de amplo espectro e uso de imunossupressores. O tratamento da aplasia medular associada à erliquiose requer suporte intensivo, incluindo transfusões, controle de infecções secundárias e, em alguns casos, terapias imunomoduladoras e regenerativas. A complexidade do tratamento, somada ao alto custo e à necessidade de acompanhamento prolongado, pode limitar a terapêutica e influenciar diretamente a evolução clínica<sup>22,27</sup>.

A resposta ao tratamento é variável e, em casos avançados, frequentemente insatisfatória, especialmente quando o comprometimento medular já se tornou irreversível. Por isso, o diagnóstico precoce e a intervenção rápida nas fases iniciais são fundamentais para evitar a progressão para falência hematopoética. Do ponto de vista prognóstico, a evolução para a aplasia medular está associada a altas taxas de mortalidade e é considerada um dos principais fatores de pior achado na erliquiose canina. A gravidade da pancitopenia aumenta o risco de hemorragias e infecções oportunistas, que podem levar ao óbito<sup>8,9,10</sup>.

Além do impacto individual sobre os pacientes, a frequência dos casos e a complexidade diagnóstica e terapêutica tornam essa condição um tema de grande relevância para a formação e atualização do médico veterinário. O conhecimento aprofundado da fisiopatologia, das manifestações clínicas e das estratégias de manejo contribui para uma atuação mais assertiva, reduzindo erros diagnósticos e melhorando a qualidade do atendimento<sup>2</sup>.

Medidas como o controle rigoroso de ectoparasitas constituem uma estratégia essencial para reduzir a incidência da doença. Dessa forma, a prevenção continua sendo a maneira mais eficaz de diminuir o impacto da erliquiose na população canina, evitando não apenas a infecção, mas também o desenvolvimento de suas formas mais graves, como a aplasia medular<sup>3</sup>.

Assim, essa condição representa não apenas um desafio clínico, mas também um problema importante para a medicina veterinária. Uma abordagem baseada em diagnóstico precoce, tratamento adequado e medidas preventivas eficazes é

fundamental para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos animais acometidos<sup>8</sup>.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A erliquiose monocítica canina é uma enfermidade frequente na rotina da medicina veterinária e, apesar de muitas vezes apresentar sinais inespecíficos, pode evoluir para complicações extremamente graves, como a aplasia de medula óssea. Ao longo deste trabalho, foi possível observar que a persistência da infecção associada à resposta imunológica desregulada do organismo compromete progressivamente a hematopoiese, levando ao desenvolvimento de pancitopenia e, consequentemente, à ocorrência de anemia não regenerativa, hemorragias e maior susceptibilidade a infecções oportunistas. Dessa forma, a aplasia medular representa um dos estágios mais críticos da erliquiose, com impacto significativo sobre a sobrevivência e a qualidade de vida dos animais acometidos.

Também ficou evidente que o diagnóstico precoce exerce papel fundamental na evolução clínica desses pacientes. A associação entre histórico de exposição a carrapatos, sinais clínicos compatíveis, alterações hematológicas persistentes e avaliação da medula óssea é indispensável para a identificação da doença. Embora existam diferentes possibilidades terapêuticas, como antibioticoterapia, suporte transfusional, imunossupressores e medicamentos estimuladores da hematopoiese, a resposta ao tratamento pode ser limitada quando o comprometimento medular já se encontra avançado, tornando o prognóstico reservado em muitos casos.

Diante disso, conclui-se que a aplasia medular secundária à erliquiose constitui uma condição grave e de difícil manejo, reforçando a importância da prevenção, especialmente por meio do controle adequado de ectoparasitos. Além disso, o reconhecimento precoce da doença e a instituição rápida do tratamento são essenciais para reduzir a progressão do dano medular e aumentar as chances de recuperação dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Aziz MU, Hussain S, Song B, et al. Ehrlichiosis in dogs: comprehensive review. *Vet Sci (MDPI)*. 2022;10(1):21. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2306-7381/10/1/21>
2. CAETANO IR, COSTA BG, PAULINO JUNIOR D. Erliquiose monocítica canina: atualidades sobre a doença. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023;9(9):3198-3218. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11415>
3. NOGUEIRA LR, REGIANNI DG, PINTER A, MORAES FILHO J. Rhipicephalus sanguineus complex: review. *Brazilian Journal of Global Health*. 2021;1(2):28-31. Disponível em: <https://periodicos.unisa.br/index.php/saudeglobal/article/view/219>
4. Souza NG, Cardoso SRA. Canine ehrlichiosis: integrative review of case studies. *Adv Vet Med*. 2025;2025:451-468. Disponível em: <https://periodicos.newsciencepubl.com/editoraimpacto/article/view/7512/9755>
5. MYLONAKIS ME, THEODOROU KN. Canine monocytic ehrlichiosis: an update on diagnosis and treatment. *Acta Veterinaria-Beograd*. 2017;67(3):299-317. Disponível em: [https://www.actaveterinaria.rs/uploads/documents/18885e0d2d73094470ae9cb67d8a0f637567d56c\\_01-Mylonakis.pdf](https://www.actaveterinaria.rs/uploads/documents/18885e0d2d73094470ae9cb67d8a0f637567d56c_01-Mylonakis.pdf)
6. Ferrolho J, Antunes S, Vilhena H, et al. The complexities of canine monocytic ehrlichiosis: immune and clinical perspectives. *Microbiol Res (MDPI)*. 2025;16(4):85. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2036-7481/16/4/85>
7. Castro MB, Machado RZ, Aquino LPCT, et al. Immunopathological changes in experimentally infected dogs. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2022;31(3):e004022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612022020>

8. Costa JNR, Gomes AAD, Santos CRO, Moroz LR. *Aplasia de medula óssea em cães – revisão de literatura*. Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação. 2019;3:66-73. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Ludmila-Moroz/publication/332968155\\_Aplasia\\_de\\_medula\\_em\\_caes\\_-\\_Revisao\\_de\\_literatura\\_Bone\\_marrow\\_in\\_dogs\\_-\\_Literature\\_review/links/5eaadf6892851cb26767a36f/Aplasia-de-medula-em-caes-Revisao-de-literatura-Bone-marrow-in-dogs-Literature-review.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ludmila-Moroz/publication/332968155_Aplasia_de_medula_em_caes_-_Revisao_de_literatura_Bone_marrow_in_dogs_-_Literature_review/links/5eaadf6892851cb26767a36f/Aplasia-de-medula-em-caes-Revisao-de-literatura-Bone-marrow-in-dogs-Literature-review.pdf)
  
9. Moraes LF, Takahira RK. *Aplasia medular em cães*. Rev Ciênc Agrovet. 2010;9(1):99-108. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/8143d055-8149-4391-a36e-3681906074df/content>
  
10. FERREIRA IO, TEIXEIRA MM. Pancitopenia causada pela erliquiose canina: relato de caso. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2024;10(4):1397-1405. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/13665>
  
11. Bothrel JPM, Maciel LA, Oliveira LAT, et al. Achados hematológicos da erliquiose canina: um estudo de casos. Res Soc Dev. 2024;13(6):e3513646021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46021/36570>
  
12. Neves KC, Ribeiro CMS, Silva JA, et al. Hematological effects of *Ehrlichia* infection in shelter dogs. Vet Parasitol Reg Stud Reports. 2021;25:100613. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/5STCxcjNGyqmNzRBzTTm7yK/?lang=pt>
  
13. SILVA MN. Hematologia veterinária. Belém: Universidade Federal do Pará; 2017. Disponível em: <https://livroaberto.ufpa.br/server/api/core/bitstreams/7ab684e2-578c-4eca-bd31-4fc84eec24e4/content>
  
14. 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
  
15. Thrall MA, Weiser G, Allison RW, Campbell TW. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.

16. Sousa BR, Oliveira VC, Pinheiro AO, Ambrósio CE. Caracterização de células-tronco hematopoiéticas do saco vitelino canino. *Animação Reprod.* 2021;18(2):e20210012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2021-0012>
  
17. Aqmasheh S, Shamsasanjan K, Akbarzadehlaleh P, Pashoutan Sarvar D, Timari H. Effects of mesenchymal stem cell derivatives on hematopoiesis and hematopoietic stem cells. *Adv Pharm Bull.* 2017 Jun;7(2):165-177. doi:10.15171/apb.2017.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761818/>
  
18. Moraes LF, Takahira RK. Aplastic bone marrow in dogs. *Revista de Ciências Agroveterinárias.* 2010;9(1):99-108. Disponível em: <https://revistas.udesc.br/index.php/agroveterinaria/article/view/5291>
  
19. Carvalho JPD dos S, Calazans APF, Oliveira GMS de, et al. Epidemiology of *Ehrlichia canis*: hematological and biochemical aspects in healthy dogs in Porto Seguro, Bahia, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias.* 2024;45(3):659-676. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/view/48789>
  
20. MATOS RW, ROCHA-LIMA ABC. Alterações hematológicas em cães diagnosticados com Eritroquiose Monocítica Canina. *Journal of the Health Sciences Institute.* 2021;39(1):24-28. Disponível em: [https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/78541/04V39\\_n1\\_2021\\_p24a28.pdf](https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/78541/04V39_n1_2021_p24a28.pdf)
  
21. Neves CA, Moraes RS, Ogliari K, Severino Neto AC, Ramos DGS, Saturnino KC. Hematological and histopathological changes in medular aplasia resulting from *Ehrlichia canis* infection in a Border Collie dog. *Acta Vet Bras.* 2021;15(4):275-280. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/46021/36570>
  
22. Minuzzo T, Silveira SD. Bone marrow transplant in a dog with bone marrow aplasia secondary to ehrlichiosis: case report. *Rev Ciên Vet Saúde Pública.* 2020. Disponível em: <https://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevCiVet/article/view/51913/751375151058>

23. Espíndola PP, Bellini ML, Vicente PUCV. *Correlação da trombocitopenia canina com Ehrlichia canis durante a rotina laboratorial da clínica veterinária Fullpet*. Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2016;19(4). Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/110366036/3174-libre.pdf>
  
24. Cardoso SP, Honório-França AC, Silva LPS, et al. Hematological and biochemical parameters correlated to hemorheology in canine monocytic ehrlichiosis. Rev Bras Parasitol Vet. 2024;33(4):e003024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/9mHPT3QDJ3hpBNGH7d4tkdQ/?lang=en>
  
25. Rocha CMBM, Menezes LA, Santos ES, et al. Hematological and biochemical parameters in dogs with canine monocytic ehrlichiosis. Rev Bras Parasitol Vet. 2024;33(4):e003024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/9mHPT3QDJ3hpBNGH7d4tkdQ/?lang=en>
  
26. GRAVES SS, STORB R. Evolution of haematopoietic cell transplantation for canine blood disorders and a platform for solid organ transplantation. Veterinary Medicine and Science. 2021;7(6):2156-2171. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/vms3.601>
  
27. Santos EJC, Mazzeo A, Poppi FP, Braga CL. Potencial terapêutico de células progenitoras adultas multipotentes alogênicas no tratamento de aplasia medular secundária à erliquiose canina. Science and Animal Health. 2022;10(1):1-15. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/veterinaria/article/view/24995/18543>
  
28. Amorim VM, Cruz Júnior CAC. *Terapia celular com células-tronco mesenquimais em animais com hipoplasia de medula óssea*. Programa de Iniciação Científica - PIC/Uniceub; 2019. Disponível em: <https://www.gti.uniceub.br/pic/article/view/7652>
  
29. Pinto GOPA, Paiva TRP, Souza GS, Oliveira WJ, Locatelli-Dittrich R. Pancitopenia induzida em um cão pelo uso concomitante de fármacos mielotóxicos. Acta Scientiae Veterinariae. 2021;49(Suppl 1):CR638. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/actavet/49-suple-1/CR\\_638.pdf](https://www.ufrgs.br/actavet/49-suple-1/CR_638.pdf)
  
30. Megid J, Ribeiro MG, Paes AC. Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca; 2018.

31. Pimentel H, Tufic-Garutti S. O uso da eritropoetina recombinante no tratamento de anemia em pacientes com doença renal crônica. Rev Foco. 2025;18:e10655. doi:10.54751/revistafoco.v18n11-180. Disponível em: ResearchGate
32. Violante ACM. Contribuição para o estudo da utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos no manejo de doenças associadas a neutropênia em cães e gatos: estudo retrospectivo de 30 casos clínicos (2011–2016). Lisboa: Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária; 2016. Disponível em: Repositório da Universidade de Lisboa
33. Fielder SE. Intervalos de referência de hematologia. In: Manual MSD de Veterinária. Kenilworth (NJ): Merck & Co., Inc.; 2024. Disponível em: Manual MSD de Veterinária – Intervalos de referência de hematologia
34. Fideles PHC, Reis RPA, Hussar GRS, Silva PEF da, Bittar ER, Bittar JFF. *Erlíquiose monocítica canina: epidemiologia e critérios para preconização de tratamento*. Revista Delos. 2026;19(78):e8928. Disponível em: <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/8928>
35. Sousa KCM, André MR, Herrera HM, et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da erliquiose monocítica canina: revisão. Ciência Animal Brasileira. 2019;20:e47686. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/5STCxcjNGyqmNzRBzTTm7yK/?lang=pt>