



CESAR MARTINS DE SOUZA

**Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: série de casos.**

São Paulo

2021

CESAR MARTINS DE SOUZA

**Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: série de casos.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

**Departamento:**

Clínica Média

**Área de concentração:**

Clínica Veterinária

**Orientador:**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Saretta Schwartz

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 4026  
FMVZ

Souza, César Martins de

Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: série de casos / César Martins de Souza. – 2021.

105 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2021.

1. Lavado bronco-alveolar. 2. Pneumonia. 3. Infecção pulmonar. I.



## Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação microbiológica e citológica de lavado broncoalveolar de cães com infecção bacteriana pulmonar.", protocolada sob o CEUA nº 7772280218 (ID 005898), sob a responsabilidade de **Denise Saretta Schwartz e equipe; Cesar Martins de Souza** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 12/12/2018.

We certify that the proposal "Microbiological and cytological evaluation of bronchoalveolar lavage of dogs with pulmonary bacterial infection.", utilizing 50 Dogs (males and females), protocol number CEUA 7772280218 (ID 005898), under the responsibility of **Denise Saretta Schwartz and team; Cesar Martins de Souza** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 12/12/2018.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa](#)

Vigência da Proposta: de [05/2018](#) a [02/2020](#)

Área: [Clínica Médica Veterinária](#)

Origem: [Animais de proprietários](#)

Espécie: [Cães](#)

sexo: [Machos e Fêmeas](#)

idade: [0 a 20 anos](#)

N: [50](#)

Linhagem: [sem predileção quanto à raça](#)

Peso: [2 a 80 kg](#)

Local do experimento: Hospital Veterinário e Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Comentário da CEUA: *Pendência atendida.*

São Paulo, 03 de janeiro de 2021

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

Camilla Mota Mendes

Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SOUZA, Cesar Martins de

Título: **Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: Série de casos.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

A meus pais, meu irmão e minha esposa,  
Por serem minha base, meu apoio  
E os grandes responsáveis por essa conquista  
Amo vocês. Obrigado por tudo.

## AGRADECIMENTO

À Professora Dra. Denise Saretta Schwartz, minha orientadora na graduação, iniciação científica e agora do mestrado. Pela confiança, pelo aprendizado, pelo apoio e por me ajudar a desbravar uma área na medicina veterinária tão pouco elucidada.

À Juliana, minha esposa, companheira e parceira que sempre me apoiou em todos os momentos e é a grande responsável por me fazer querer crescer e ser cada dia melhor em todas as esferas da minha vida.

A meus pais e meu irmão por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

À Professora Cláudia Momo por toda a ajuda com as análises citológica dos pacientes, sem as quais esse trabalho nunca teria acontecido.

À Claudia Regina, à Maria Helena e à Professora Márcia Mery Kogika, responsáveis pelo laboratório clínico do HOVET-USP, pela ajuda no primeiro processamento das amostras super sensíveis dos lavados bronco-alveolares.

À Professora Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca Pinto, Professora Carla Aparecida, Batista Lorigados, Professor Stefano Carlo Filippo Hagen e MV Silvana Maria Unruh, responsáveis pelo setor de diagnóstico por imagem do HOVET-USP que nos ajudaram a interpretar cada nuance dos exames de nossos pacientes.

À Professora Terezinha Knöbl pelo apoio na cultura, identificação e testagem das culturas bacterianas dos lavados bronco-alveolares.

Ao Dr Fábio Parra Sellera pelas conversas e por todo conhecimento que nos passou sobre bactérias e sobre cultivo.

Ao Professor Archivaldo Reche Junior por nos emprestar a torre para realização de alguns procedimentos endoscópicos e assim, conseguirmos nos desenvolver mais um pouco.

À Kamilla Reis e à Camila Feitas Batista por interromperem suas tarefas para nos ajudar com algumas broncoscopias

## EPÍGRAFE

“Descobrir consiste em olhar para o  
que todo mundo está vendo e  
pensar uma coisa diferente.”

Roger Von Oech

## RESUMO

SOUZA, C. M. **Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: Série de casos.** [Qualitative culture and cytology of non-endoscopic bronchoalveolar lavage from dogs with recurrent or difficult-to-treat bacterial pneumonia diagnosis: A case series]. 2021, 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Pneumonia bacteriana ou infecção do trato respiratório inferior são os termos utilizados para descrever a afecção pulmonar referida quando a virulência de bactérias patogênicas supera as defesas do organismo, levando a uma infecção importante com potencial risco a vida do paciente. Apesar de ser um diagnóstico frequente e comum na clínica médica de pequenos animais, o diagnóstico definitivo e preciso ainda é bastante complicado porque não há um exame considerado “padrão ouro”. A maioria dos clínicos utiliza hemograma e radiografias torácicas para basear seu diagnóstico e justificar o uso de antibióticos de forma empírica. A escolha de qual antimicrobiano utilizar, na maioria das vezes, é feita de forma aleatória, muitas vezes relacionada a opiniões de colegas, propagandas ou até mesmo pelo preço. No entanto, existem diversas doenças inflamatórias pulmonares que podem causar alterações radiográficas ou hematológicas que podem ser confundidas com pneumonia bacteriana que podem levar a um uso desnecessário de antibióticos e, conseqüentemente, a uma baixa resposta terapêutica. O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de análise citológica associada à cultura e antibiograma de lavado bronco-alveolar de cães com doença respiratória inferior, se há alguma bactéria mais comumente encontrada e quais antimicrobianos possuem menor taxa de resistência bacteriana, a fim de otimizar o uso empírico de antibióticos quando se suspeita de pneumonia bacteriana e, nos casos de resposta inadequada ao tratamento antimicrobiano empírico, objetiva-se comprovar a presença de agente bacteriano e identificar a suscetibilidade, ou determinar se existe outra causa para as manifestações clínicas e aspectos radiográficos observados. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo de cães (12 pacientes foram incluídos), sem predileção racial, sexual ou etária com histórico de pneumonias recorrentes ou de difícil controle, que tenham sido submetidos a

coleta de material por lavado bronco-alveolar e avaliados como série de casos. A presença de pneumonia bacteriana foi considerada quando o lavado bronco-alveolar apresentou cultura bacteriana positiva associada a presença de bactérias intracitoplasmáticas na análise citológica. A maioria (11/12) dos cães incluídos no estudo possuíram cultura bacteriana positiva, no entanto, apenas dois deles apresentaram bactérias fagocitadas, sete apresentaram processo inflamatório asséptico, um apresentou infecção por *Candida* sp, um apresentou processo inflamatório crônico e um foi negativo para inflamação ou infecção. Todos os cães incluídos neste estudo foram tratados empiricamente com diferentes tipos de antibióticos devido a recidiva das manifestações clínicas, porém, a análise do lavado bronco-alveolar sugeriu que uma terapia baseada em imunomodulação fosse mais benéfica em pelo menos sete deles. Além disso, o estudo mostrou que 72% das bactérias cultivadas eram da família das *Enterobacterias*, e, que de todas as culturas dos lavados bronco-alveolares(LBA), 77% eram resistentes a cefalexina e 57% a amoxicilina enquanto a norfloxacin foi o antimicrobiano com menor taxa de resistência (23%). A análise microbiológica e citológica do lavado bronco-alveolar se mostrou bastante importante para melhor elucidação e compreensão das doenças pulmonares capaz de reduzir o uso discriminado de antibióticos e, conseqüentemente, o aparecimento de resistência bacteriana.

## ABSTRACT

SOUZA, C. M. **Qualitative culture and cytology of non-endoscopic bronchoalveolar lavage from dogs with recurrent or difficult-to-treat bacterial pneumonia diagnosis: A case series** [Cultura e citologia qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico em cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle: Série de casos]. 2021, 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Bacterial pneumonia or lower respiratory tract infection are commonly used terms to describe lung disease, when pathogenic bacteria virulence overcome pulmonary defenses, and lead to significant infection with life threatening potential. Despite being a common diagnose in small animal practice, definitive and precise diagnose is still challenging due to the lack of a gold standard. Most clinicians make use of complete blood count and thoracic radiography as a diagnosis base, as well as to justify empirical antimicrobial choice. In most cases, antimicrobial use is made randomly, based on opinion of colleagues, advertisements or even on the cost. However, there are many inflammatory lung diseases that can cause hematological and radiographic changes which can be taken as bacterial pneumonia, and lead to unnecessary antimicrobial use, and consequente low therapeutic response, besides the risk of bacterial resistance. The aim of this study was to assess most common bacteria and lower antimicrobial resistance by means of cytological evaluation associated to culture and antimicrobial sensitivity testing of bronchoalveolar lavage (BAL) obtained from dogs with lower respiratory tract disease, in order to optimize the empirical antimicrobial use when bacterial pneumonia is suspected. Additionally, in cases of inadequate response to empirical antimicrobial treatment, we aimed to prove bacterial involvement and identify sensitivity as well as to determine whether there is another possible cause for clinical signs and radiographic findings. Therefore, a series of 12 dogs was retrospectively reviewed, based on having recurrent or persistent pneumonia besides had been submitted to bronchoalveolar lavage. Bacterial pneumonia was considered when BAL rendered positive bacterial culture associated with intracytoplasmatic bacteria findings in BAL cytology assessment. Most dogs (11/12) included in the study had a positive bacterial growth, however, only 2 presented phagocyted bacteria,

7 had aseptic inflammatory cytology process, one had *Candida* sp associated infection, one had chronic inflammatory process description, and one had negative culture and BAL cytology findings. Although all dogs included in the study had had different antimicrobial empirical use because of recurrent clinical signs, BAL analysis suggested that an immunomodulatory therapy could have been more beneficial for at least seven of the cases. Besides, the study showed that 72% of the isolated bacteria were *Enterobacteriaceae*, and among all BAL cultures, 77% were resistant to cephalexin, and 57% resistant to amoxicillin, whilst norfloxacin was the lowest resistance rate antimicrobial (23%). BAL microbiological and cytology analysis were rendered important for pulmonary diseases elucidation and understanding, and potentially able to reduce indiscriminated antimicrobial use and, therefore, bacterial resistance contribution.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Representação ilustrativa do procedimento de lavado bronco-alveolar em cães pela técnica modificada de lavado traqueal descrita por Hawkins 2004. Linha verde representa sonda nasogástrica, as linhas roxas representam a traquéia e brônquios e a linha azul representa o tubo endotraqueal por onde a sonda é inserida.....34
- Figura 2. Fluxograma dos pacientes atendidos com diagnóstico presuntivo de pneumonia resistente ou recorrente avaliados e incluídos no estudo. .... 36
- Figura 3. Citologia de lavado bronco-alveolar caso 2: cão Whippet, 6 anos, macho. A e B: Observa-se marcante quantidade de neutrófilos na maioria íntegros e moderada a marcante quantidade de eosinófilos, entremeados por moderada quantidade de hemácias e material amorfo basofílico fibrilar. As setas indicam eosinófilos (com grânulos rosados). As outras células são neutrófilos. C: Aumento de 20X mostrando a intensa celularidade da amostra. .... 41
- Figura 4. Análise macroscópica pulmonar de um cão, da raça whippet, que veio óbito após procedimento de lavado bronco-alveolar. Nota-se presença de material mucopurulento no interior da traqueia. .... 42
- Figura 5. A- Fragmento pulmonar obtido durante pneumectomia direita realizada em um cão, fêmea, raça pastor alemão. B- secreção mucóide esbranquiçada encontrada no interior de um brônquio pulmonar. .... 48
- Figura 6. Imagem tomográfica de um corte transversal, na altura do 7º Espaço intercostal evidenciando opacificação em vidro fosco com foco consolidativo..... 55
- Figura 7. Citologia de lavado bronco-alveolar caso 7: cão SRD, 9 anos, macho. Aumento de 20X mostrando a intensa celularidade da amostra, com marcante quantidade de neutrófilos. B - A seta indica um neutrófilo com vários bastonetes (bacilos) fagocitados (grânulos azuis) ..... 61
- Figura 8. Foto do material obtido pela pelo lavado bronco-alveolar. Percebe-se coloração turva e material em suspensão. .... 76

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. População dos cães que foram incluídos no estudo. O Tempo até o LBA representa quantos dias (d), aproximadamente, o paciente levou a ser submetido ao lavado bronco-alveolar (LBA) desde o início das manifestações clínicas relacionadas ao sistema respiratório.....77
- Tabela 2. Principais alterações pulmonares detectadas no primeiro exame radiográfico realizado no HOVET-USP de cada paciente incluído no estudo.....78
- Tabela 3. Resultado da cultura e da análise citológica obtida por lavado bronco-alveolar (LBA) de cada paciente incluído no estudo.....79
- Tabela 4. Antibiograma das culturas bacterianas coletadas via lavado bronco-alveolar dos principais antibióticos usados na clínica de pequenos animais.....80
- Tabela 5. Relação de entre número de culturas bacterianas testadas e o número de culturas resistentes.....80
- Tabela 6. Queixa principal, enfermidade de base, número de leucócitos absolutos e temperatura retal obtidos na admissão dos pacientes no HOVET -USP.....81

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1. Sistema respiratório e seus mecanismos de defesa .....	17
2.2. Pneumonia Bacteriana .....	19
2.2.1. Pneumonia por aspiração .....	20
2.2.2. Pneumonia infecciosa canina .....	22
2.2.3. Pneumonia induzida por corpo estranho .....	23
2.2.4. Pneumonia nosocomial .....	25
2.2.5. Pneumonias causadas por disfunção imunológica .....	25
2.3. Antimicrobianos e resistência bacteriana .....	26
2.4. Lavado bronco-alveolar .....	29
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
3.1. Principal .....	32
3.2. Secundários .....	32
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
5.1. Caso 1. - canina, west highland white terrier, macho, 10 anos, 13,8 kg. 36	
5.2. Caso 2. - canina, whippet, macho, 6 anos, 9,8 kg.....	38
5.3. Caso 3. - canina, bernese mountain dog, fêmea, 10 anos, 33,1 Kg.....	42
5.4. Caso 4. - canina, pastor alemão, fêmea, 5 anos, 24 kg. ....	45
5.5. Caso 5. - canina, poodle, macho, 13 anos, 5,9 kg. ....	48
5.6. Caso 6. - canina, bulldog francês, fêmea, 1 ano, 7,2 kg. ....	50
5.7. Caso 7. - canina, SRD, macho, 9 anos, 20 kg. ....	56
5.8. Caso 8. – canina, labrador, macho, 11 anos, 34,3 kg. ....	62
5.9. Caso 9. – canina, chow chow, fêmea, 3 anos, 6,8 kg. ....	68
5.10. Caso 10. – canina, shih-tzu, macho, 10 meses, 5,2 kg.....	70
5.11. Caso 11. – canina, teckel, fêmea, 8 anos, 8 kg.....	74
5.12. Caso 12. – canina, shih-tzu, fêmea, 1 ano, 6,3 kg. ....	75
5.13. Análise descritiva dos resultados .....	76
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>82</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>91</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>92</b>
<b>APÊNDICE I –</b> .....	<b>98</b>



## 1. INTRODUÇÃO

O tratamento empírico da pneumonia em cães e gatos é comum, e muitas vezes é necessário trocar o antibiótico em função de resposta inadequada ao tratamento. Muitos casos recebidos no hospital, já foram tratados com diferentes antimicrobianos, e uma mudança adicional sem um exame específico pode manter o insucesso do tratamento. Sabe-se que a terapia empírica é necessária em algumas situações, principalmente emergenciais, porém ela pode potencialmente retardar o tratamento adequado ou fornecer tratamento antimicrobiano desnecessariamente, o que contribui para o aumento do aparecimento de resistência bacteriana.

Estudos publicados visaram identificar quais patógenos são mais comumente encontrados em infecções no trato respiratório inferior em cães, bem como a susceptibilidade a antimicrobianos. No entanto, seus resultados divergem entre si, e isso pode ser explicado porque os patógenos encontrados em diferentes localizações geográficas bem como a ocorrência de resistência antimicrobiana variam. Não foram encontrados estudos epidemiológicos realizados no Brasil. Frente à dificuldade de realizar um estudo prospectivo padronizado incluindo um número representativo de casos, buscou-se fazer um estudo retrospectivo de uma série de casos atendidos no Hospital Veterinário da FMVZ-USP, no período de fevereiro/2016 a julho/2019, com a finalidade de determinar as causas de recorrência ou persistência de quadro compatível com pneumonia bacteriana. Com base no estudo de uma série de casos, será possível estabelecer metas e planejar estudos prospectivos com intuito de diagnosticar e identificar as bactérias envolvidas nos casos de comprometimento respiratório e suspeita de pneumonia e otimizar a escolha empírica quando necessário.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Sistema respiratório e seus mecanismos de defesa**

O sistema respiratório é, tradicionalmente, dividido em vias superiores (fossas nasais, orofaringe, laringe) e em vias inferiores (traqueia, árvore brônquica e pulmões)(COHN; REINERO, 2007).

Em decorrência da função primordial de troca gasosa, o sistema respiratório é potencialmente vulnerável a patógenos ambientais carregados pelo ar (COHN; REINERO, 2007; LEMESSURIER et al., 2020). Para proteger as vias respiratórias e os espaços aéreos de agentes nocivos como partículas, alérgenos e microrganismos que são constantemente inalados, o sistema respiratório possui mecanismos físicos, defesas imunológicas inatas e específicas (COHN; REINERO, 2007). A resposta do sistema respiratório precisa ser rápida e eficiente, para evitar a entrada e invasão tecidual, bem como de modular a resposta imune a fim de evitar lesões no tecido pulmonar saudável (COHN; REINERO, 2007; LEMESSURIER et al., 2020).

O sistema mucociliar consiste, basicamente, na primeira linha de defesa do sistema respiratório caso as barreiras mecânicas não sejam eficientes na remoção de particulados ou patógenos. O fluxo turbulento resultante do ar passando pelas vias aéreas superiores, na inspiração, faz com que esse material se deposite em uma capa de muco que reveste o epitélio respiratório (CRAPO et al., 2000). Estruturas ciliares presentes no epitélio respiratório, e que apresentam movimento coordenado, propõem o muco em direção à nasofaringe, juntamente com as partículas aderidas, a partir de onde podem ser deglutidas (COHN; REINERO, 2007).

O muco presente no epitélio respiratório não serve apenas para que agentes nocivos fiquem retidos e sejam removidos pelos cílios. Existem diversas células diferentes presentes no epitélio produzindo substâncias como proteínas antimicrobianas (lisozima, defensina, lactoferrina entre outras.), anticorpos neutralizantes, proteínas do complemento, entre outras, que fazem parte do sistema imune inato (LEMESSURIER et al., 2020).

O sistema imune inato possui como principais células fagocíticas, os macrófagos, neutrófilos, e células “Natural Killer” (induzem apoptose). Poucos fagócitos são encontrados no tecido pulmonar saudável, porém, estas células são mobilizadas quando patógenos conseguem superar as primeiras barreiras de defesa e começam a se replicar no epitélio pulmonar (CRAPO et al., 2000). Os macrófagos são as células imunes inatas mais abundantes no parênquima pulmonar, desempenhando importante papel como sentinelas para agentes patogênicos ou poluentes que adentram os espaços aéreos, além de auxiliar no início da resposta imune pulmonar (JOSHI; WALTER; MISHARIN, 2018). Em geral, os macrófagos apreendem, processam e destroem patógenos em potencial sem necessariamente implicar em amplificação da resposta inflamatória, eliminando os antígenos sem provocar lesão na membrana capilar alveolar (CRAPO et al., 2000). Porém, na dependência do potencial patogênico do agente, pode induzir amplificação da resposta inflamatória e recrutar outros fagócitos (neutrófilos), e auxiliar na apresentação de antígenos às células linfóides (JOSHI; WALTER; MISHARIN, 2018).

A terceira linha de defesa do organismo contra patógenos que alcançaram o pulmão por inalação ou por via hematogênica é o sistema imune adaptativo. Incapaz de reconhecer os agentes infecciosos por conta própria, esse sistema depende de células apresentadoras de antígeno para ser ativado (macrófagos e, principalmente as células dendríticas). Esta linha de defesa é mais tardia (demora dias até que haja a completa ativação, maturação, diferenciação e produção de anticorpos), porém é muito mais eficiente e capaz de gerar memória imunológica, que aumenta a eficiência e velocidade na resposta contra o mesmo patógeno em caso de reinfecção posterior (COHN; REINERO, 2007).

Apesar de todos os mecanismos físicos, defesas imunológicas inatas e específicas, pode ocorrer invasão de microrganismos no parênquima pulmonar, causando pneumonia (JOSHI; WALTER; MISHARIN, 2018).

## 2.2. Pneumonia Bacteriana

A pneumonia bacteriana é uma afecção respiratória comum em cães, podendo estar relacionada a doenças respiratórias agudas ou crônicas, como um processo primário ou secundário (DEAR, 2019).

Pode-se definir a pneumonia bacteriana como uma infecção importante que ocorre quando a virulência do patógeno supera os mecanismos de defesa do hospedeiro (HENIG; KAYE, 2017). Pode ser pneumonia adquirida na comunidade, ou ser secundária a comprometimento do sistema imune, inalação de corpo estranho ou aspiração de substância irritante (JOHNSON, 2020).

Na população geral de pessoas adultas, a incidência de pneumonia gira em torno de 1,6 a 13,4 casos a cada 1000 habitantes sendo que, 22-51% necessitam hospitalização com uma taxa de mortalidade de 3-24%. (ALMIRALL et al., 2017). Em pessoas acima de 65 anos o risco de pneumonia é mais de quatro vezes maior quando comparado a pessoas abaixo de 45 anos (BAIK et al., 2000). Tal levantamento não foi encontrado em cães.

As bactérias *Bordetella bronchiseptica* e *Streptococcus zooepidemicus* são comumente encontradas em casos de pneumonia bacteriana primária em cães (BUONAVOGLIA; MARTELLA, 2007), ou seja pneumonia adquirida na comunidade. Na maior parte dos casos a pneumonia bacteriana é secundária, ou seja, ocorre infecção oportunista em decorrência de alterações primárias que interferem com a defesa local. Uma ampla variedade de bactérias também pode causar pneumonia bacteriana sendo *Escherichia coli*, *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Moraxella*, *Klebsiella* e anaeróbios obrigatórios são as mais comumente isoladas em culturas além da *B. bronchiseptica* (COHN, 2010).

A presença de bactérias no epitélio respiratório estimula a quimiotaxia de neutrófilos que liberam enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio na tentativa de eliminar os microorganismos invasores. Esse processo instala um ambiente inflamatório pulmonar que, em alguns casos, agrava as lesões pulmonares, resultando em dificuldade de troca gasosa e, posteriormente, em falência respiratória (JOHNSON, 2020).

Embora não exista um exame definitivo para diagnóstico de pneumonia bacteriana (PEETERS et al., 2000), é preconizado que qualquer cão ou gato que apresente tosse, inapetência, febre, letargia seja submetido a um detalhado exame físico, além de hemograma e radiografias torácicas, pela possibilidade de existência de pneumonia. Caso seja identificado um padrão alveolar e os achados clinicopatológicos corroborem com a hipótese diagnóstica de pneumonia bacteriana, deve ser realizadas citologia, cultura bacteriana (incluindo cultura para *Mycoplasma spp*) com teste de resistência a antimicrobianos de material coletado por via transtraqueal, endotraqueal ou por lavado bronco-alveolar (LAPPIN et al., 2017).

Uma classificação das pneumonias bacterianas foi sugerida (DEAR, 2019), e inclui pneumonia por aspiração, pneumonia infecciosa canina, pneumonia induzida por corpo estranho, pneumonia nosocomial e pneumonias causadas por disfunção imunológica.

### **2.2.1. Pneumonia por aspiração**

Pneumonia por aspiração ocorre quando há inalação indevida de suco gástrico, secreções da orofaringe e/ou restos de alimentos (DEAR, 2019). Trata-se de um diagnóstico comum e pode estar associada a diversos fatores e condições clínicas, sua taxa de mortalidade se aproxima de 25% (WILSON; MONNET, 2016; SHERMAN; KARAGIANNIS, 2017).

Em cães, o termo “pneumonia aspirativa” (ou por aspiração) pode referir-se tanto a pneumonite, que é quando a aspiração causa inflamação, ou a pneumonia aspirativa verdadeira, que é quando ocorre infecção bacteriana associada a inflamação (MARIK, 2001).

A fisiopatologia da pneumonia por aspiração é complexa, de alta importância clínica e potencial risco à vida do paciente. A presença de suco gástrico no tecido pulmonar altera a função do surfactante com subsequente perda da tensão superficial alveolar e atelectasia. A lesão no epitélio não só facilita a fixação e proliferação bacteriana como também expõe raízes nervosas levando ao broncoespasmo. Posteriormente, o excesso de muco produzido pela

inflamação e a proliferação bacteriana causam obstrução de vias respiratórias menores dificultando a respiração, levando à hipoxemia (JOHNSON, 2020).

A gravidade da afecção está intimamente relacionada à quantidade e ao tipo de material aspirado (SHERMAN; KARAGIANNIS, 2017). A lesão tecidual pode ocorrer mesmo se o material aspirado não for ácido. Bactérias presentes em conteúdos esofágicos, bem como restos de alimentos podem incitar a resposta inflamatória (com lesão microvascular e edema) da mesma maneira (MUKHOPADHYAY; KATZENSTEIN, 2007);(SHERMAN; KARAGIANNIS, 2017).

A pneumonia por aspiração pode ser atribuída a uma doença de base, porém deve-se considerar a presença de diversos fatores de risco como: disfunção esofágica ou megaesôfago, êmese, alterações neurológicas associadas a decúbito prolongado ou perda de consciência, disfunção laringiana ou eventos aspirativos após cirurgia ou anestesia (SCHULZE; RAHILLY, 2012; SHERMAN; KARAGIANNIS, 2017; DARCY; HUMM; TER HAAR, 2018).

Um estudo retrospectivo, demonstrou que cães de raças braquicefálicas (Pugs, bulldogues franceses e bulldogues ingleses) apresentam 3,77 mais vezes mais chance de desenvolverem pneumonia por aspiração do que qualquer outra raça sendo que 66% desses pacientes apresentavam histórico de distúrbios gastrointestinais (DARCY; HUMM; TER HAAR, 2018).

O diagnóstico da pneumonia por aspiração, na maioria das vezes é presuntivo de leva em consideração o histórico do paciente (fatores de risco), achados radiográficos e de exame de sangue (MANDELL; NIEDERMAN, 2019). No entanto, a falta de características específicas torna o diagnóstico dessa afecção bastante desafiador (MARIK, 2001).

Na medicina, para se definir o tratamento adequado, diversas avaliações e ponderações devem ser tomadas como por exemplo: se a pneumonia foi adquirida dentro ou fora do âmbito hospitalar, se o paciente apresenta maior risco de infecção causada por bactérias super resistentes, entre outros (MANDELL; NIEDERMAN, 2019).

Na veterinária, não existe ainda um padrão ou protocolo a ser seguido para o tratamento da pneumonia por aspiração. A maioria dos profissionais utiliza um “tratamento padrão” de pneumonia bacteriana. O uso de antibióticos normalmente é feito, porém seu uso é controverso já que nem todos os pacientes com pneumonia por aspiração possuem infecção concomitante em vias respiratórias. Devido a possibilidade de broncoespasmo estar associado ao quadro, o uso de broncodilatador pode ser indicado. Manter as vias áreas hidratadas com fluidoterapia endovenosa e nebulização também é importante, porém, como muitas vezes a pneumonia aspirativa é secundária a uma desordem de trato gastrointestinal a tapotagem não é indicada. Como alguns pacientes apresentarão quadros mais severos da doença, pode ser necessária a suplementação de oxigênio ou até mesmo ventilação mecânica (JOHNSON, 2020).

O prognóstico é bom, com uma taxa de sobrevivência de 75 a 80% e, ao contrário do que se imagina, um estudo demonstrou ausência de relação da sobrevida com a magnitude de comprometimento nas radiografias torácicas ou com a duração da hospitalização(KOGAN et al., 2008).

### **2.2.2. Pneumonia infecciosa canina**

Pneumonia infecciosa canina ou pneumonias comunitárias frequentemente se iniciam com colonização e infecção das vias respiratórias superiores por diversos vírus e bactérias (PRIESTNALL et al., 2014; DEAR, 2019). Apesar desse tipo de infecção normalmente ser auto limitante, em alguns casos a inflamação que ocorre, neutraliza o sistema imune do hospedeiro e permite que ocorra uma infecção secundária bacteriana oportunista (RADHAKRISHNAN et al., 2007).

A doença respiratória infecciosa canina (DRIC), também conhecida como “tosse canina” e “tosse dos canis”, é uma doença de distribuição global, de etiologia múltipla e altamente contagiosa que acomete até mesmo, ocasionalmente, cães vacinados (MOCHIZUKI et al., 2008; LAVAN; KNESL, 2015). Afeta a laringe, traquéia, brônquios, mucosa nasal e, eventualmente, o

trato respiratório inferior (BUONAVOGLIA; MARTELLA, 2007). Os principais agentes causadores da DRIC são: vírus da parainfluenza canina, adenovírus canino tipo 2, herpes vírus canino, coronavírus respiratório canino, vírus influenza canino, pneumovírus canino, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma spp.*, *Streptococcus equi sp. Zooepidemicus* (VIITANEN; LAPPALAINEN; RAJAMÄKI, 2015).

Em humanos, existem diversas evidências que deixam bem estabelecido que doenças respiratórias virais predisõem ao desenvolvimento de infecções secundárias. Existem diversos mecanismos para isso ocorrer, como a destruição do epitélio respiratório, que facilita a adesão bacteriana, a infecção viral pode aumentar a expressão de moléculas que bactérias utilizam como receptores e imunossupressão induzida pelo agente viral, permitindo uma infecção bacteriana local (HAMENT et al., 1999; PELTOLA; MCCULLERS, 2004; JOSEPH; TOGAWA; SHINDO, 2013).

Em um estudo realizado no Norte da Europa em cães domiciliados, as viroses respiratórias foram frequentemente observadas em cães com diagnóstico de pneumonia bacteriana, sendo que o vírus da parainfluenza canina foi o mais comumente detectado (VIITANEN; LAPPALAINEN; RAJAMÄKI, 2015). Foi demonstrado que aproximadamente 79% dos animais diagnosticados com DRIC, na Alemanha, possuíam teste de PCR positivo para *B. bronchiseptica* (SCHULZ et al., 2014).

A infecção viral pulmonar normalmente afeta cães jovens e, normalmente, apenas tratamento suporte é o bastante para a resolução do quadro. Como alguns cães são muito afetados, podem necessitar de fluidoterapia e umidificação de vias aéreas. Muitas vezes é realizado antibioticoterapia para tratar infecções secundárias. Na maioria das vezes o prognóstico é bom (JOHNSON, 2020).

### **2.2.3. Pneumonia induzida por corpo estranho**

Aspiração de materiais pode resultar em tosse ou dispneia aguda ou crônica, dependendo do tipo ou tamanho do material aspirado, bem como a

subsequente inflamação/ infecção causada pelo corpo estranho (TENWOLDE et al., 2010).

Um estudo retrospectivo com 38 animais com pneumonia induzida por corpo estranho (sendo que os materiais mais comumente descritos são plantas, plásticos ou aristas) descreveu pneumopatia focal intersticial a alveolar (ao exame radiográfico) em 26 pacientes sendo que os lobos caudais e acessórios foram os mais acometidos. O estudo sugere uma maior sensibilidade do exame tomográfico em relação ao radiográfico (SCHULTZ; ZWINGENBERGER, 2008; TENWOLDE et al., 2010).

A pneumonia induzida por corpo estranho é uma doença que pode ser grave, principalmente se o diagnóstico for muito tardio, podendo trazer complicações sérias ao paciente. Um relato em medicina humana descreve a destruição do pulmão esquerdo de uma mulher que aspirou uma tampa de caneta 25 anos antes da retirada do órgão. Ela foi tratada com um diagnóstico presuntivo de tuberculose cavitária erroneamente (CHENG et al., 2019).

A inalação de um corpo estranho pode carrear microorganismos como bactérias e fungos para o interior do pulmão levando a um quadro de pneumonia responsiva a antibioticoterapia, porém que tende a recidivar assim que o tratamento é interrompido (WORKMAN et al., 2008; DEAR, 2019).

Vale ressaltar que radiografias normais podem ser encontradas em pacientes que aspiraram material estranho, e até mesmo a tomografia pode não apontar exatamente qual o brônquio está afetado, dificultado planejamento cirúrgico (SCHULTZ; ZWINGENBERGER, 2008).

O tratamento consiste na retirada do material inalado cirurgicamente ou por broncoscopia. O objeto aspirado causa uma inflamação importante que pode gerar um importante remodelamento das vias respiratórias e bronquiectasia (TENWOLDE et al., 2010; DEAR, 2019).

#### **2.2.4. Pneumonia nosocomial**

Pneumonia associada a ventilação (PAV) mecânica é muito conhecida e descrita em medicina humana, porém faltam estudos sobre esse assunto em medicina veterinária (DEAR, 2019). Existem alguns estudos que utilizam animais (em especial suínos) como modelo de pesquisa sobre a PAV (LUNA et al., 2009).

A intubação retira grande parte das barreiras físicas naturais que o sistema respiratório possui e facilita que colônias bacterianas patogênicas presentes na orofaringe alcance regiões pulmonares e predispõem o paciente a um quadro infeccioso (COHN; REINERO, 2007; DEAR, 2019).

Em humanos, sabe-se que o uso de ventilação mecânica aumenta de 6 a 20 vezes o risco de pneumonia nosocomial. Possui uma incidência de aproximadamente 2,7 a 10% e mortalidade de 20 a 50% (CRAVEN; HJALMARSON, 2010).

Não foram encontrados estudos em medicina veterinária que relatem sobre incidência de PAV, no entanto um estudo demonstrou que cães e gatos sob ventilação mecânica mais comumente apresentam infecções bacterianas causadas por agentes com resistência antimicrobiana aos fármacos mais utilizados empiricamente para o tratamento de pneumonias (EPSTEIN; MELLEMA; HOPPER, 2010).

#### **2.2.5. Pneumonias causadas por disfunção imunológica**

O sistema respiratório possui diversas formas de se proteger contra microrganismos. Barreiras físicas como a anatomia das vias aéreas superiores, reflexos como tosse e espirro e o funcionamento do mecanismo mucociliar são alguns exemplos. Além disso, também possui o sistema imunológico inato (p ex. neutrófilos, células “natural killer”, sistema complemento, etc) e o sistema imunológico adaptativo (Anticorpos, linfócito, etc.) (COHN; REINERO, 2007).

Qualquer causa de imunossupressão congênita (p.ex. discinesia ciliar primária) ou adquirida (p.ex. quimioterapia, corticoterapia) nesses sistemas

diminui a capacidade de defesa do sistema respiratório e predispõe o animal a infecções pulmonares (DEAR, 2019).

### **2.3. Antimicrobianos e resistência bacteriana**

Os antimicrobianos causaram um enorme impacto na saúde animal e humana. Com eles, o tempo e a qualidade de vida aumentaram drasticamente, bem como a possibilidade de produzir alimentos de uma forma rentável e segura (WEESE et al., 2015). No entanto, o próprio sir Alexander Fleming, vencedor do prêmio Nobel pela descoberta da penicilina em 1945, já alertava sobre a possibilidade de desenvolvimento de resistência a antimicrobianos caso não fossem usados de maneira adequada (FLEMING, 1945).

Pouco depois que os antimicrobianos se tornaram disponíveis na medicina, percebeu-se que a susceptibilidade a esses fármacos não é universal entre todas as espécies de bactérias e algumas poderiam ser naturalmente resistentes (resistência intrínseca)(SPRATT; CROMIE, 1988), e a eficácia desse tipo de fármaco é desigual dentre as cepas existentes em uma mesma espécie desses microrganismos (MORLEY et al., 2005).

O uso de qualquer antimicrobiano, independentemente de haver ou não indicação para seu uso, ou até mesmo se foi utilizado de forma adequada, expõe não só os patógenos, mas também toda microbiota comensal a uma dose variada. Isso gera uma pressão de seleção que pode fazer com que surja resistência bacteriana ou até mesmo favorecer um pequeno grupo de bactérias resistentes a aumentar sua quantidade significativamente (WEESE et al., 2015). Essas bactérias resistentes, não necessariamente irão causar mal ao próprio hospedeiro, porém podem causar consequências sérias em outros organismos ou até mesmo servir de reservatórios genéticos (MORLEY et al., 2005).

Apesar de muitos microrganismos serem encontrados frequentemente em diferentes espécies (humanos, cães, gatos, etc), e existirem algumas evidências mostrando que o uso de antimicrobianos em animais pode gerar resistência bacteriana em organismos com potencial zoonótico (DUTIL et al., 2010), acredita-se que a principal causa da resistência bacteriana seja o uso de

antibióticos dentro de uma mesma espécie, embora a transmissão interespecífica não possa ser desprezada (WEESE et al., 2015).

Um estudo feito no Reino Unido evidenciou que antimicrobianos frequentemente usados em animais de companhia são também corriqueiramente ministrados a pacientes humanos (BUCKLAND et al., 2016). Existem evidências que bactérias multirresistentes podem se disseminar facilmente entre animais domiciliados e humanos, porém não é fácil mostrar a direção da transferência (POMBA et al., 2017). Há relato de caso que sugere transmissão zoonótica de bactéria resistente, isto é, de paciente humano após alta hospitalar para o cão domiciliado (FERNANDES et al, 2018)

A importância da disseminação de bactérias multirresistentes entre as espécies é muito importante quando se pensa no conceito de “saúde única” já que infecções por organismos resistentes é uma preocupação mundial emergente (IANNINO et al., 2019). É fácil compreender a razão por detrás desse receio já que já foi demonstrado que pessoas (33% a 67%) que estão expostas a fazendas de galinhas poedeiras carregam enterobactérias resistentes a carbamazepínicos muito similares às isoladas nos estabelecimentos (KÖCK et al., 2018).

Infecções causadas por bactérias resistentes aparentam ser muito mais agressivas do que por bactérias susceptíveis aos antimicrobianos utilizados, mas isso não está relacionado à maior virulência dos patógenos e sim ao maior tempo que se leva para iniciar a terapia adequada para aqueles microrganismos (WEESE et al., 2015).

Basicamente, bactérias podem ser resistentes aos antimicrobianos por fatores intrínsecos (resistência constitutiva) ou desenvolver mecanismos capazes de se proteger (resistência adquirida) da ação deste tipo de droga, através de mutação ou aquisição de elementos genéticos. O contato com um antibiótico não é tido como um estímulo para que a bactéria comece a realizar mutações em seu DNA ou desenvolva outras formas de resistência. Na verdade, a mutação é um evento comum já que a taxa de replicação normalmente é bastante elevada. Na maior parte das vezes as mutações que ocorrem são prejudiciais e até deletérias às bactérias, porém existem chances aleatórias de

alguma mutação gerar algum tipo de favorecimento às sobrevivências de algumas cepas que acabam sendo selecionadas quando expostas a determinados antibióticos (MORLEY et al., 2005).

Algumas medidas podem ser tomadas a fim de diminuir o impacto da resistência bacteriana ao uso de antimicrobianos na agropecuária e na saúde (humana e animal), ou seja, utilizar medidas de prevenção da ocorrência de algumas doenças, reduzir o uso indiscriminado de antimicrobianos e fomentar seu uso consciente. Se o número de animais que adoecem diminui, naturalmente o número de animais que necessitam receber tratamento também diminui e assim a pressão de seleção de resistência reduz proporcionalmente. Muitas infecções podem ser evitadas com atitudes simples como vacinação (vírus podem facilitar a infecção bacteriana secundária) ou boas práticas de higiene e antissepsia (WEESE et al., 2015).

A fim de incentivar e promover o uso consciente de antimicrobianos, algumas diretrizes para o uso desse tipo de medicação em alterações específicas em cães e gatos foram publicadas (WEESE et al., 2011, 2015; HILLIER et al., 2014; LAPPIN et al., 2017).

Apesar dos esforços em padronizar e otimizar o uso de antimicrobianos, foram encontrados dois levantamentos (um dos Estados Unidos e o outro da Suíça) que avaliaram os protocolos usados em mais de 2500 cães e ambos concluíram que a adesão e compreensão dessas diretrizes é baixa quando é decidido iniciar terapia antimicrobiana (LUTZ et al., 2020; ROBBINS et al., 2020).

Se houver suspeita de pneumonia bacteriana instalada, é recomendada, sempre que possível, coleta de material biológico por lavado traqueobrônquico ou lavado bronco-alveolar para identificar o patógeno e escolher adequadamente o melhor agente antimicrobiano para o caso. A indicação de antibioticoterapia empírica fica reservada apenas para quadros graves que não podem esperar pelo resultado da cultura (LAPPIN et al., 2017).

## 2.4. Lavado bronco-alveolar

No termo pneumonia bacteriana, está implícita a presença de conteúdo séptico em vias aéreas respiratórias inferiores e pulmões. (DEAR, 2019) Sendo assim, o diagnóstico definitivo é feito pela análise citológica e cultura bacteriana (positiva) de lavado bronco-alveolar (LBA) ou transtraqueal (DEAR, 2019; JOHNSON; VERNAU, 2019). Diversos estudos relatam valores de normalidade para lavados bronco-alveolares. À princípio, a contagem de células nucleadas nas amostras coletadas via LBA em cães devem estar abaixo de 500 células/ $\mu$ l (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990), e, alguns autores, realizam a contagem diferencial de 200 células/ $\mu$ l e consideram normal uma contagem próxima de 80% de macrófagos, 7% de linfócitos, 5% de neutrófilos, 6% de eosinófilos, 1% de mastócitos e 1% de células epiteliais em cães (HAWKINS; DENICOLA; KUEHN, 1990; JOHNSON; VERNAU, 2019).

É sempre preferível, quando possível, coletar material por lavado bronco-alveolar ao invés de obtê-lo por lavado transtraqueal porque a traquéia podem, nem sempre, ser estéril. Além disso, o LBA consegue uma amostra muito mais rica para análise citológica em pacientes sépticos, com bronquite crônica ou outras doenças respiratórias (HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995; DEAR, 2019).

Apesar de manifestações clínicas e laboratoriais como febre, alterações hematológicas ou radiográficas serem preconizadas para diagnóstico da pneumonia bacteriana, elas não conseguem ser tão acuradas quanto o LBA já que a febre só ocorre em 16 a 50% dos casos, nem sempre leucocitose está presente no hemograma e alterações causadas por infecções, alergias, parasitas ou até mesmo metástases pulmonares podem apresentar padrões radiológicos similares (RADHAKRISHNAN et al., 2007; PAVELSKI et al., 2017; DEAR, 2019).

A realização do lavado bronco-alveolar é um procedimento bem tolerado, que pode ser realizado diversas vezes no mesmo paciente, com intervalo de 5 a 7 semanas entre cada uma, para acompanhar a evolução da doença e a eficácia de tratamento, se for preciso. Um estudo comparou a amostra citológica obtida

por seis lavados bronco-alveolares em cães saudáveis com intervalo médio de seis semanas e não observou diferença entre elas (RAJAMÄKI et al., 2001).

O lavado bronco-alveolar é realizado com o paciente sob anestesia geral e isso causa uma enorme preocupação aos veterinários e, principalmente, aos tutores, porque acreditam que o paciente possuirá um maior risco à vida, já que o animal apresenta uma alteração respiratória. Assim, acabam optando por um tratamento empírico que muita vez apresenta-se ineficaz, como por exemplo, usar um antimicrobiano cuja bactéria que está colonizando os pulmões seja resistente, ou até mesmo se a alteração pulmonar seja inflamatória e não infecciosa (BIANCO et al., 2020).

Existe pouca informação a respeito de riscos causados pela realização do lavado bronco-alveolar, no entanto, um estudo retrospectivo mostrou uma taxa de mortalidade de 2% em 101 cães que foram submetidos ao exame. Os dois cães que foram a óbito apresentavam sepse e metástase pulmonar grave antes do diagnóstico, então a complicação provavelmente não foi causada em função da realização do exame, mas sim pela condição presente (HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995). Outro estudo mostrou baixa taxa de complicação e nenhuma morte relacionada à realização do exame. Os pacientes submetidos à eutanásia ou que foram a óbito, apresentaram este desfecho em decorrência da característica não-tratável da enfermidade, não em função do procedimento diagnóstico realizado (BIANCO et al., 2020).

Embora, na maioria dos estudos, seja preconizada a realização do lavado bronco-alveolar com o uso de um fibroscópio, existem diversos trabalhos que demonstram a viabilidade de se coletar o material sem o auxílio do desse tipo de equipamento e que a correlação entre os dois métodos é muito boa (HAWKINS et al., 1994; KHILNANI et al., 2011; PAVELSKI et al., 2017; JOHNSON, 2020).

Apesar da realização de coleta de material biológico por meio do lavado bronco-alveolar ser indicada na maioria das alterações pulmonares, principalmente na pneumonia, deve-se ter em mente que nem todo líquido que for infundido é recuperado. Sendo assim, o líquido que permanece no interior dos pulmões pode interferir em outros exames de imagem como radiografias e a tomografia computadorizada. Cães saudáveis apresentaram normalidade em

seus exames radiográficos e tomográficos após 2 horas e 24 horas respectivamente após a realização do lavado bronco-alveolar (LIM et al., 2018). Desta forma, recomenda-se a realização do LBA após a obtenção das imagens tomográficas.

Existem diversas evidências que demonstram aumento da morbidade, mortalidade e no período de hospitalização em humanos afetados por pneumonia, cujo tratamento antimicrobiano empírico não foi adequado porque os patógenos apresentavam resistência (RUIZ et al., 1998).

Alguns estudos foram realizados visando identificar quais patógenos são mais comumente encontrados em infecções no trato respiratório inferior em cães, bem como sua suscetibilidade a antimicrobianos (JOHNSON et al., 2013; PROULX et al., 2014; RHEINWALD et al., 2015). No entanto, seus resultados obviamente divergem entre si, e isso pode ser explicado por que os patógenos encontrados em diferentes localizações geográficas, bem como sua resistência a antimicrobianos diferem. Não foram encontrados estudos epidemiológicos realizados no Brasil.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Principal**

Objetiva-se avaliar os dados clínicos, resultados de cultura/antibiograma e análise citológica qualitativa de lavado bronco-alveolar não-endoscópico de cães com histórico de pneumonia recorrente ou de difícil controle a fim de identificar agentes bacterianos envolvidos, a susceptibilidade e resistência antimicrobiana, bem como a real necessidade de instituir o uso de agentes antimicrobianos, frente aos achados do exame citológico do lavado bronco-alveolar e cultura bacteriana de rotina. Nos casos de resposta inadequada a tratamento antimicrobiano empírico, objetiva-se comprovar a presença de agente bacteriano e identificar a suscetibilidade, ou determinar se existe outra causa para as manifestações clínicas e aspectos radiográficos observados.

#### **3.2. Secundários**

Confrontar os resultados das culturas e antibiograma das bactérias encontrada com os descritos em outros estudos realizados em outras regiões do mundo.

Avaliar se existe associação entre os achados da cultura do exame citológico, bem como entre estes e os achados clínico-laboratoriais e radiográficos.

Avaliar o desfecho clínico após tratamento recomendado com base nos resultados do exame citológico e da cultura.

#### 4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de série de casos de cães sem predileção racial, etária ou de peso, atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-FMVZ-USP), que possuíam suspeita diagnóstica de pneumonia bacteriana primária, ou secundária a doenças crônicas pulmonares ou a outra condição predisponente, independente se já estivessem recebendo tratamento antimicrobiano, quando a evolução do tratamento empírico foi desfavorável que tenham sido submetidos a coleta de material por lavados bronco-alveolares. Foram excluídos os animais que apresentavam contraindicação ao procedimento anestésico, e aqueles animais para os quais o responsável não concordou com a realização dos procedimentos indicados.

Os lavados bronco-alveolares foram realizados sem o auxílio de um broncoscópio, seguindo técnica previamente descrita (HAWKINS, 2004). Para isso, foram utilizadas, sondas nasogástricas (tipo Levine), que possuem diferentes diâmetros e comprimentos, que foram escolhidos conforme o porte de cada paciente. Para cada animal, a sonda foi adaptada, de modo que, a ponta distal foi cortada (em ambiente estéril) a fim de retirar qualquer orifício lateral e manter um comprimento aproximado correspondente à entrada da sonda endotraqueal até a última costela do cão.

Os animais foram submetidos à anestesia geral para realização do exame. Após administração de um anestésico de curta duração (propofol 5mg/kg), os pacientes foram entubados com sondas endotraqueais estéreis e mantidos em plano anestésico por anestesia inalatória com isoflurano além de receberem fornecimento de oxigênio 100%. As sondas endotraqueais utilizadas foram as com maior calibre possível para cada paciente, para permitir a passagem da sonda Levine adaptada pelo seu interior, sem causar obstrução ao fluxo de ar.

Após anestesia e intubação dos cães, eles foram posicionados em decúbito esternal, hiperventilados, a fim de otimizar sua saturação, e, em seguida, foram desconectados do ventilador, e então, a sonda Levine adaptada foi gentilmente introduzida por dentro da sonda endotraqueal até encontrar

resistência. Com isso, espera-se alcançar regiões mais profundas das ramificações pulmonares (após a carina) conforme ilustrado na Figura 1. Então, a sonda foi discretamente removida (cerca de 1 centímetro) e o lavado foi iniciado. Foram introduzidos, utilizando duas seringas e uma torneira de três vias, cerca de 20 a 40 ml de solução fisiológica estéril e aproximadamente 5 ml de ar pela sonda Levine e em seguida, realizada sucção manual para aspirar o fluido previamente instilado. O processo foi repetido por no máximo três vezes em cada paciente (respeitando limite máximo infundido de 5ml/kg) conforme necessidade, até conseguir aspirar pelo menos 5 ml de volta.

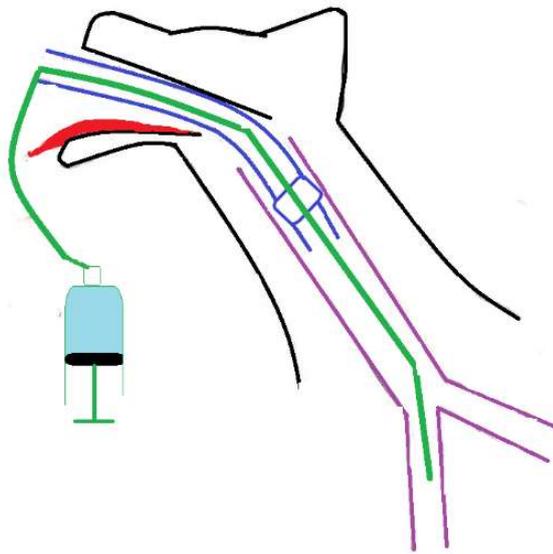


Figura 1. Representação ilustrativa do procedimento de lavado bronco-alveolar em cães pela técnica modificada de lavado traqueal descrita por Hawkins 2004. Linha verde representa sonda nasogástrica, as linhas roxas representam a traquéia e brônquios e a linha azul representa o tubo endotraqueal por onde a sonda é inserida.

Das amostras coletadas, 1 ml foi colocado em meio de cultura Hemobac Trifásico Pediátrico NA®, um conjunto de laminocultivo e caldo enriquecido, com adição de neutralizadores de antibióticos (NA), destinado à hemocultura, hemocomponentes, líquidos corpóreos e nutrição parenteral. Por se tratar de um material altamente sensível e com alta velocidade de degradação, as alíquotas coletadas foram levadas em até uma hora para o laboratório de análises clínicas do Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo nas próprias seringas que foram aspiradas. O material foi então centrifugado a 2000 rotações por minuto

por 5 minutos e o material do fundo do frasco foi fixado em lâmina de vidro e corado por Panótico®, para análise quantitativa e qualitativa dos tipos celulares, bactérias e outros agentes. A cultura e o antibiograma das amostras coletadas no HOVET foram realizados utilizando o equipamento VITEK® 2 Compact (*Biomériux*).

O resultado da cultura e antibiograma foi analisado e confrontado com os tratamentos instituídos de forma empírica e com a evolução do quadro clínico do paciente, verificando assim, se o uso do antimicrobiano foi adequado ou não e qual seu impacto no prognóstico.

Foi realizada análise descritiva dos dados demográficos, dos resultados do exame citológico, cultura e antibiograma.

## 5. RESULTADOS

Os resultados obtidos foram dispostos em uma série de casos, para melhor compreensão de cada caso.

No total, foram atendidos 24 pacientes que haviam sido encaminhados para avaliação por possuírem doenças respiratórias recidivantes, recorrentes ou resistentes. No entanto, somente doze pacientes foram incluídos no estudo. Dos pacientes excluídos, quatro eram gatos, dois vieram a óbito antes de serem estabilizados o suficiente para serem submetidos ao procedimento e, em seis casos, o tutor não autorizou o procedimento e preferiu realizar tratamentos empíricos. A descrição da população de cães incluída no presente estudo, está presente na Figura 2.

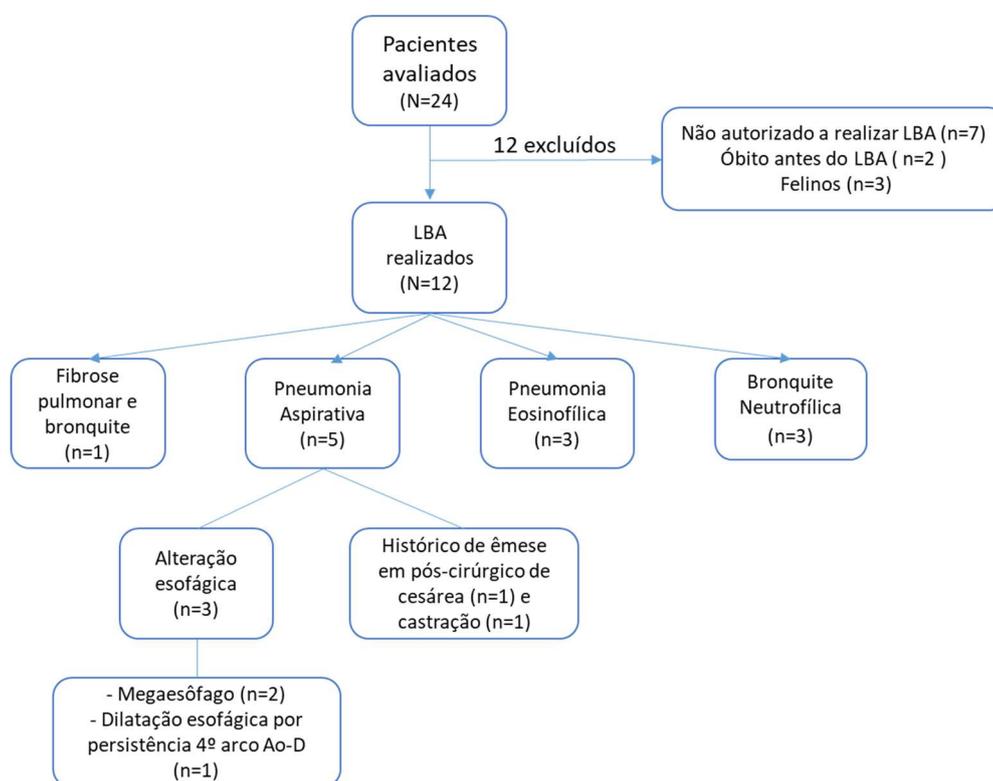


Figura 2. Fluxograma dos pacientes atendidos com diagnóstico presuntivo de pneumonia resistente ou recorrente avaliados e incluídos no estudo.

### 5.1. Caso 1. - Cão, west highland white terrier, macho, 10 anos, 13,8 kg.

O cão ficou internado em hospital veterinário particular por apresentar prostração intensa associada a hipertermia e onde recebeu diagnóstico de pneumonia bacteriana. Passados 15 dias da internação, foi encaminhado para atendimento no HOVET – USP porque apesar de ter apresentado melhora clínica segundo o tutor, ainda possuía cansaço fácil e dispnéia. Durante a anamnese, o tutor referiu que a primeira crise respiratória aconteceu seis meses antes da internação mencionada e foi tratado por colega com enrofloxacin e posteriormente com cefalexina (embora tutor não lembrasse a frequência e as doses dessas medicações). Também estava recebendo tratamento de dermatite atópica com maleato de oclacitinib há mais de um ano. Os tutores relataram que a crise respiratória que levou à internação do paciente ocorreu após ficarem uma semana sem administrar o oclacitinib.

Ao exame físico o paciente apresentou uma dispnéia expiratória marcante, algumas áreas de alopecia em membros torácicos e o abdômen abaulado. À auscultação cardiopulmonar, o paciente possuía crepitação bilateral audível em toda a extensão do tórax.

Foram realizados diversos exames laboratoriais – hemograma, sorologia para erliquiose, dirofilariose além de dosagem de albumina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) uréia, creatinina, triglicérides e colesterol – que não apresentaram nenhuma alteração marcante e radiografias de tórax que evidenciaram opacificação difusa dos campos pulmonares de padrão brônquico e intersticial. Frente ao quadro clínico e radiográfico, suspeitou-se de bronquite crônica e possível fibrose pulmonar. Foi decidido estabilizar o paciente antes da realização do lavado bronco-alveolar e foi prescrito: acetilcisteína na dose de 6 mg/kg a cada 12 horas, prednisona 0,5 mg/kg a cada 24 horas por 10 dias e, após esse período, a mesma dose a cada 48 horas por mais 10 dias e teofilina 7,2 mg/kg a cada 12 horas até novas recomendações.

Após 27 dias foi realizado o lavado bronco-alveolar e o material coletado foi enviado para análise citológica e para cultura bacteriana e antibiograma. A análise citológica do material revelou baixa celularidade concentrada nos bordos da lâmina, composta predominantemente por células mononucleares, incluindo linfócitos reativos, plasmócitos e macrófagos ativados. Os macrófagos, por

vezes, exibiram citoplasma amplo, com microvacúolos e contendo restos celulares intracitoplasmáticos. Além de raros eosinófilos e neutrófilos íntegros e raras células epiteliais colunares ciliadas sendo compatível com processo inflamatório crônico (não supurativo). A cultura foi positiva para *Burkholderia cepacia*. Foi preconizado uso contínuo de teofilina, acetilcisteína e inalação com solução fisiológica.

Paciente se manteve estável por mais nove meses com menor intensidade de manifestações como tosse e indisposição, quando voltou ao HOVET com recidiva do quadro de tosse. Foram solicitados novos exames laboratoriais e de imagem, porém o paciente não retornou mais ao hospital para acompanhamento.

## **5.2. Caso 2. - Cão, whippet, macho, 6 anos, 9,8 kg.**

O paciente foi encaminhado com histórico de tosse crônica e pneumonia recorrente há um ano sendo que foi tratado pelo menos três vezes nesse período. Foi tratado com amoxicilina associada a clavulanato de potássio (tutora não lembrou a dose nem a frequência de administração) há um ano sem melhora no quadro, doxiciclina na dose de 9 mg/kg a cada 24 horas por pelo menos 30 dias e, por último, enrofloxacin 8,3 mg/kg a cada 24 horas por 20 dias, sendo que a última dose foi realizada quatro dias antes do atendimento.

O cão havia sido adotado há quatro anos com diagnóstico de cinomose confirmado por PCR e alteração respiratória, porém tutora não se recordava como conduziu o tratamento na época.

Durante a anamnese a tutora referiu tosse produtiva, secreção nasal purulenta, cianose e dispnéia com piora 20 dias antes de comparecer ao HOVET quando levou o animal para uma internação particular para estabilização clínica. No momento do atendimento, paciente estava sendo medicado apenas com teofilina na dose de 10 mg/kg a cada 12 horas e acetilcisteína na dose de 13 mg/kg quando tutora percebia piora no quadro de tosse. Tutora relatou também, que administrou prednisona, por conta própria, na dose de 1 mg/kg a cada 24 horas por 2 dias antes de passar em consulta no HOVET com melhora no padrão

respiratório e na tosse. Apesar das alterações respiratórias, o paciente não apresentava outras alterações clínicas

Ao exame físico o paciente apresentava mucosas róseas, porém com discreta cianose além de dispnéia mista com marcante componente expiratório. A temperatura retal foi 38,1°C e à auscultação cardiopulmonar, foram detectados sibilos ocasionais além de crepitação bilateral, mais importante em hemitórax esquerdo. Paciente apresentou tosse produtiva durante o atendimento.

Ao hemograma observou-se discreta leucocitose (15120 leucócitos) por eosinofilia e basofilia. Os parâmetros bioquímicos não apresentaram alterações dignas de nota. Foi agendado exame ecodopplercardiográfico para verificação de hipertensão pulmonar e exame eletrocardiográfico que seriam realizados dois dias após o atendimento, como avaliação pré anestésica para realização do lavado bronco-alveolar. No entanto, no dia seguinte ao atendimento, o paciente apresentou uma piora no quadro respiratório e diminuição no apetite. Quando se apresentou para os exames pré anestésicos, o animal estava mais dispneico. Foram realizados os exames cardiológicos, que não identificaram sinais de hipertensão arterial pulmonar e foi decidido submeter o paciente ao lavado bronco-alveolar, principalmente, pelo histórico recente de tratamento com enrofloxacin sem melhora no quadro.

Durante o procedimento de lavado, percebeu-se abundante secreção mucopurulenta presente no trato respiratório inferior e decidiu-se tentar aspirar o excesso de secreção. Subitamente o paciente apresentou importante cianose e a saturação de oxigênio caiu para 35%, apesar de estar sendo ventilado. Após diversas manobras ventilatórias, o paciente voltou a apresentar saturação superior a 95%, e, apesar de ser mantido na ventilação mecânica, foi a óbito em poucas horas.

O exame citológico do lavado bronco-alveolar revelou abundante celularidade, com presença de marcante quantidade de neutrófilos, os quais apresentaram-se 90% íntegros e moderada a marcante quantidade de eosinófilos (figura 3). Essas células apresentaram-se entremeadas por moderada quantidade de hemácias e material amorfo basofílico fibrilar, frequentemente de aspecto granular (muco) caracterizando assim, processo

inflamatório agudo asséptico. A cultura foi positiva para *Klebsiella oxytoca* resistente a beta lactâmicos.

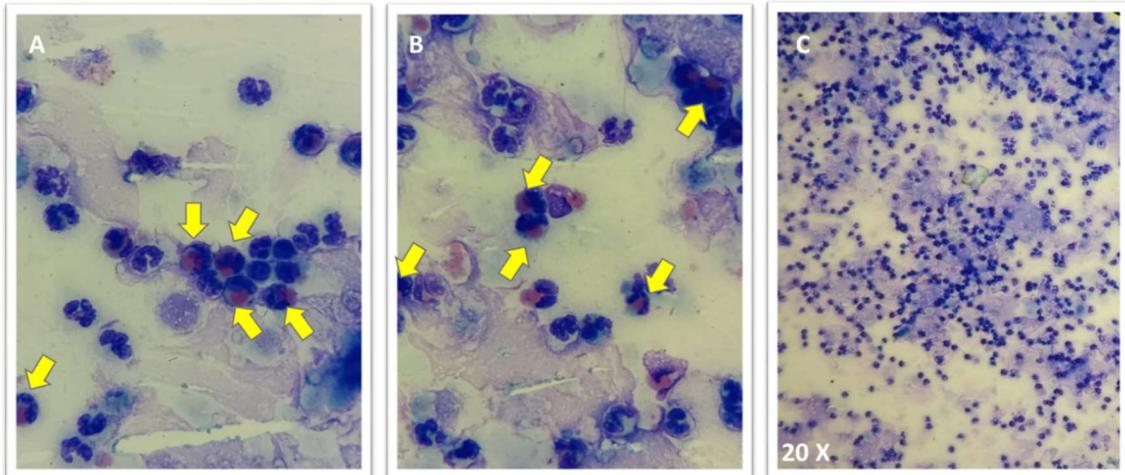


Figura 3. Citologia de lavado bronco-alveolar caso 2: cão Whippet, 6 anos, macho. A e B: Observa-se marcante quantidade de neutrófilos na maioria íntegros e moderada a marcante quantidade de eosinófilos, entremeados por moderada quantidade de hemácias e material amorfo basofílico fibrilar. As setas indicam eosinófilos (com grânulos rosados). As outras células são neutrófilos. C: Aumento de 20X mostrando a intensa celularidade da amostra.

Foi realizado exame necroscópico nesse paciente. À abertura da cavidade torácica, observaram-se lobos pulmonares aumentados, predominantemente vermelho-escuros, mais firmes do que o habitual, com áreas multifocais crepitantes, amareladas. A pleura apresentava espessamento multifocal. Após a abertura da traquéia, destacou-se grande quantidade de material mucoso branco-amarelado, que estendia-se aos brônquios principais (figura 4). A análise histopatológica pulmonar revelou incremento da celularidade pulmonar associada a processo inflamatório eosinofílico e macrofágico, multifocal a coalescente, acentuado, preferencialmente ocupando luz bronquiolar e interstício. Acompanham células epiteliais cilíndricas esfoliativas em grande quantidade em lúmen de bronquíolo. Destacou-se hipertrofia da musculatura lisa e acentuada fibrose peribronquiolar. Em interstício havia o mesmo processo inflamatório supracitado dissociado, acompanhado de fibrose e colagenólise. Em luz alveolar, havia presença de material fibrilar fracamente acidofílico, distribuído de forma multifocal pelo órgão. Ainda, havia processo hemorrágico multifocal, acentuado. Eventual substituição da parede alveolar por pneumócitos tipo II. A pleura se apresentava espessada e edemaciada em múltiplos focos, com eosinófilos em discreta quantidade e depósitos de fibrina. A traquéia apresentou processo inflamatório eosinofílico, multifocal a coalescente, moderado a acentuado, em meio a um interstício edemaciado.

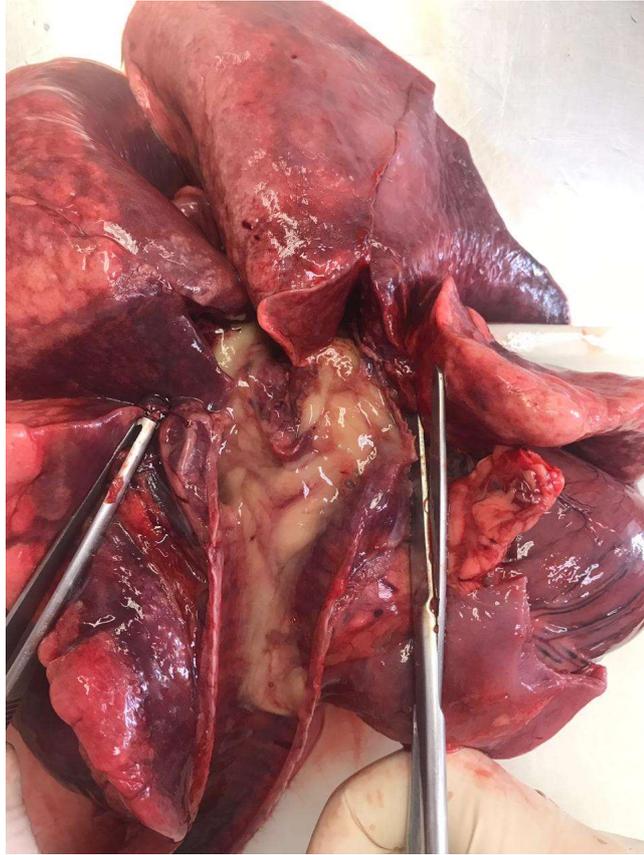


Figura 4. Análise macroscópica pulmonar de um cão, da raça whippet, que veio à óbito após procedimento de lavado bronco-alveolar. Nota-se presença de material mucopurulento no interior da traqueia.

### **5.3. Caso 3. - Cão, *bernese mountain dog*, fêmea, 10 anos, 33,1 Kg.**

Animal foi diagnosticado com pneumonia 43 dias antes de ser atendido no HOVET-USP. Foi atendido por uma clínica particular com histórico de cansaço e colega solicitou diversos exames (hemograma, bioquímicos, ultrassonografia abdominal, radiografias de tórax, cervical e coluna além de exame de urina). Ao hemograma, apresentava uma leucocitose (27 mil leucócitos) por neutrofilia sem desvio a esquerda. Nas radiografias torácicas, ficou evidenciada uma formação nodular de aproximadamente 2,6 cm em lobo pulmonar caudal esquerdo (10º espaço intercostal), além de uma opacificação pulmonar difusa e padrão tendendo a alveolar em porção ventral de lobos craniais. Fora tratado com amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 26mg/kg duas vezes ao dia durante 10 dias, enrofloxacina na dose de 6,8 mg/kg a cada 12 horas por 10 dias, prednisona (0,6 mg/kg a cada 24 horas

por 10 dias) e meloxicam (0,12 mg/kg uma vez ao dia por 4 dias) e realizado exames de imagem controle em 27 dias que mostraram as mesmas alterações, além de discretas incisuras interlobares em lobos craniais. O hemograma mostrou uma redução no hematócrito (de 47% para 28%), porém, uma leucocitose por neutrofilia mais intensa (31700 leucócitos) sem desvio a esquerda, e com linfócitos reativos. Por fim, o hemograma foi repetido após 13 dias e ainda mostrava anemia (30% de hematócrito) e uma leucocitose ainda mais marcante (46 900 leucócitos), por neutrofilia com desvio a esquerda e com eosinofilia.

Foi atendido no HOVET com queixa de taquipneia, sialorreia, apatia e hiporexia. Não foram encontradas alterações à auscultação cardiopulmonar e a temperatura retal foi de 38.5°C. Foram realizados hemograma, creatinina, uréia, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina, eletrólitos e radiografias de tórax. O hemograma demonstrou anemia (hematócrito: 29%) regenerativa e leucocitose (28600 leucócitos) por neutrofilia sem desvio a esquerda. Ao exame radiográfico foi identificada opacificação de paredes brônquicas em região hilar e perihilar com padrão intersticial difuso, nódulo de aproximadamente 2 cm superposto a área pulmonar e hepática (8º espaço intercostal), associado a nódulo cutâneo e discreta opacificação de fissuras interlobares. Foi instituído tratamento com prednisona na dose de 0,6 mg/kg a cada 12 horas por 5 dias e após esse período, a mesma dose, porém, a cada 24 horas, amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 22,6 mg/kg a cada 12 horas, além de analgésicos, protetores gástricos e estimulantes de apetite.

Após 7 dias, a paciente foi reavaliada e o tutor referiu, na ocasião, melhora de 80% no quando clínico, paciente estava mais ativa, porém ainda apresentava taquipneia. Ao exame físico não foram encontradas alterações dignas de nota e à auscultação cardiopulmonar, os campos pulmonares estavam sem alterações. Foi coletado sangue para um novo hemograma e realizada a ultrassonografia de tórax. O hemograma mostrou que a anemia ainda persistia (hematócrito: 29%) mas ainda era regenerativa, os leucócitos aumentaram marcadamente (46 200 leucócitos) com neutrofilia, sem desvio a esquerda, porém com eosinofilia e monocitose além de trombocitose (803 mil plaquetas). O exame

ultrassonográfico evidenciou apenas presença de linhas B, que representam um “pulmão úmido” (porém não foi possível definir a etiologia do líquido presente no parênquima pulmonar). O tratamento prescrito previamente foi mantido nesse momento.

Foi realizada uma nova reavaliação do paciente após uma semana. O tutor referiu que o animal estava em bom estado geral, porém mais taquipneico. Foi realizado um novo hemograma e radiografias de tórax para controle. O exame físico, assim como os outros, não mostrou nenhuma alteração digna de nota. Foi realizado mais um hemograma e radiografia torácica. O eritrograma mostrou melhora da anemia (hematócrito: 34%) e o leucograma apresentou discreta leucocitose (17220 leucócitos) por neutrofilia, sem desvio à esquerda, e monocitose além de trombocitose (771 mil plaquetas). As radiografias de tórax apresentaram as mesmas alterações descritas na avaliação realizada previamente.

Tutor retornou 30 dias após a última reavaliação. Durante a anamnese, revelou que a paciente se mantinha ativa e estável e que não apresentava manifestações clínicas como tosse, espirro, sialorreia ou cianose. Havia interrompido a administração de prednisona, por conta própria, dois dias antes da consulta e estava administrando apenas suplemento nutricional e analgésicos. Mais uma vez, não foram detectadas alterações em exame físico, a temperatura retal era de 39°C. Foram realizados novos exames de sangue, e, como o hemograma ainda mostrava leucocitose (27200 leucócitos) por neutrofilia, apesar de menor intensidade, e monocitose, foi indicada a realização de lavado bronco-alveolar. Como animal vinha sendo medicado com prednisona há muito tempo, foi indicado iniciar o desmame com uma dose de 0,3 mg/kg a cada 24 horas por 5 dias, após esse período, a cada 48 horas por mais cinco dias.

A exame citológico do lavado mostrou escassa celularidade, composta por células degradadas, cuja morfologia foi sugestiva de células inflamatórias mononucleares (predominantemente macrófagos) além de raras células epiteliais colunares ciliadas e raras células redondas com grânulos de mucina intracitoplasmáticos (células caliciformes) e foi classificada como negativa para processos infecciosos ou inflamatórios. A cultura foi positiva para *Acinetobacter*

*iwoffi*, com sensibilidade para a maioria dos antimicrobianos. Foi instituído tratamento com azitromicina 500 mg a cada 24 horas por 10 dias. O tutor não retornou ao HOVET.

#### **5.4. Caso 4. - Cão, pastor alemão, fêmea, 5 anos, 24 kg.**

Paciente foi acompanhado por mais de 2 anos em atendimento privado com histórico de pneumopatia crônica antes de ser encaminhado (sem o resultado dos exames, apenas a carta de encaminhamento) para o HOVET-USP. O responsável pelo paciente procurou colega porque o animal apresentava apatia, hiporexia, hipertermia (acima de 40°C) e hemoptise. Naquele momento, foi instituído tratamento com duas aplicações de penicilina benzatina com intervalo de 48 horas entre elas, além de amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 22mg/kg a cada 12 horas por 21 dias. Quinze dias após o início do tratamento, o animal foi reavaliado e foi decidido iniciar metronidazol a 15mg/kg a cada 12 horas porque o paciente ainda apresentava apatia, hiporexia e hipertermia. Após 25 dias, ambos os antimicrobianos foram suspensos e iniciado tratamento com doxiciclina na dose de 5mg/kg a cada 12 horas. Depois de 28 dias, de acordo com o encaminhamento, o paciente estava em bom estado geral, porém, apresentava taquipneia e hipertermia e com isso, iniciou-se o uso de prednisolona (0,5 mg/kg 1 vez ao dia) e aminofilina com resolução total das manifestações clínicas e foi dada alta clínica.

Um ano após ao primeiro atendimento, o animal retornou com êmese, apatia, hiporexia, histórico de ixididiose e hipertermia (maior que 40°C), porém, sem queixa de alterações respiratórias. Optou-se por iniciar, empiricamente, tratamento para erliquiose com doxiciclina na dose de 5mg/kg a cada 12 horas e corticoide. Paciente retornou após 3 meses apresentando taquipneia, tosse, secreção ocular, temperatura retal de 41°C e prostração. Foi prescrito enrofloxacina (5mg/kg a cada 12 horas) inicialmente por 21 dias. No entanto, animal recebeu esse tratamento por dois meses e mesmo assim, apresentou quadros recidivantes.

Quatro meses depois, segundo o encaminhamento, foi realizado exame radiográfico torácico que evidenciou opacificação alveolar do lobo pulmonar médio e caudal direito, no hemograma e nos bioquímicos não foram encontradas alterações dignas de nota. Havia sido indicada a realização de cultura e antibiograma de lavado bronco-alveolar que apresentou crescimento bacteriano de *Streptococcus sp* sensível a diversas classes de antibióticos. Com esses resultados, foi prescrita doxiciclina, na dose de 5mg/kg, a cada 12 horas e mucolítico por 60 dias. De acordo com o relato do colega que encaminhou o paciente, ele retornou para reavaliação 20 dias após o término do uso da doxiciclina sem manifestações clínicas, porém, com alteração radiográfica (não descrita pelo colega). Nesse momento, optou-se por realizar a imunização anual profilática (não foram descritas quais foram usadas), porém alguns dias depois da vacinação, paciente voltou a apresentar alterações respiratórias, apatia e hipertermia. Foi instituída terapia com ciprofloxacina na dose de 15 mg/kg a cada 12 horas por 4 meses.

Três meses depois, conforme descrito no encaminhamento, foi realizado punção de estrutura em lobo pulmonar esquerdo, porém não há descrição de tal alteração, muito menos o exame radiográfico que a identificou. A amostra citológica mostrou escassa celularidade, composta por raros macrófagos reativos em um fundo repleto por elementos sanguíneos, substância proteinácea homogênea e restos celulares (necrose). Após dois meses, paciente ainda apático e com perda de peso, segundo a responsável, o veterinário havia iniciado “pulsoterapia” de ciprofloxacina (na dose de 20,8 mg/kg em dias alternados) e encaminhou para atendimento clínico no HOVET – USP.

Paciente chegou ao Serviço de Clínica Médica de pequenos animais do HOVET – USP com o histórico mencionado acima, e informou ao ser questionada sobre a cronologia de aparecimento do quadro, que o início do quadro pulmonar ocorrera três dias após a realização de castração, quando apresentou episódio emético no pós-cirúrgico. Ao exame físico, a temperatura retal era de 38,8°C, não apresentava alteração em linfonodos e mucosas. À auscultação cardiopulmonar, apresentava sons cardíacos mais audíveis do lado direito. Havia grande área de silêncio em hemitórax direito, e aumento de propagação do som laringo-traqueal e bronco-conquiolar em hemitórax

esquerdo. Foi realizado um hemograma, que demonstrou trombocitopenia (121 mil plaquetas) como única alteração, radiografias de tórax que evidenciaram área de opacificação alveolar homogênea com visualização de broncograma aéreo hilar, redução volumétrica importante do campo pulmonar médio direito, opacificação interstício-alveolar difusa em campo pulmonar cranial direito com redução volumétrica parcial, hiperinsuflação dos campos pulmonares esquerdo e padrão de opacificação broncointersticial difuso em região hilar e perilar esquerdas. Além disso, frente ao histórico de longa duração, recomendou-se tomografia computadorizada (TC) de tórax e foi realizada avaliação pré-anestésica.

A tomografia de tórax revelou importante restrição volumétrica do lobo pulmonar médio e porção do lobo cranial direito com deslocamento à direita do mediastino. Esses lobos apresentaram realce heterogêneo ao meio de contraste intravenoso. Foram observadas coleções gasosas, áreas de mineralização e conteúdo fluido de permeio nestes lobos. Demais lobos do pulmão direito apresentaram-se com restrição volumétrica, todavia, com densidade inferior quando comparada ao lado esquerdo. O brônquio principal direito apresentou-se dilatado, com espessamento de suas paredes e trajeto tortuoso além de aprisionamento aéreo em lobos pulmonares caudal e acessório direito. Também foi identificada hiperinsuflação dos lobos pulmonares de hemitórax esquerdo e discretas opacidades em vidro fosco heterogeneamente distribuídas nos demais lobos pulmonares.

Com isso, o paciente foi encaminhado ao Setor de Cirurgia de Pequenos Animais do HOVET – USP para realização de pneumectomia direita. Uma amostra do órgão (figura 3) excisado foi enviada para avaliação histopatológica e para cultura e antibiograma. O relatório anatomopatológico demonstrou bronquite crônica com trechos de exsudação fibrinoneutrofílica associado a hiperplasia de epitélio e edema. Já as culturas foram realizadas de fragmentos e secreções pulmonares dos quais apresentarem crescimento de leveduras. Dos fragmentos de linfonodo, houve crescimento de duas culturas bacterianas *Staphylococcus pseudintermedius* e *Ganulicatella elegans*, ambas resistentes a ciprofloxacina e sensíveis a amoxicilina associada ao clavulanato de potássio. Também foi realizado exame citológico da secreção obtida, que demonstrou

celularidade alta, composta, predominantemente por neutrófilos íntegros e hipersegmentados com moderada quantidade de macrófagos ativados e discreta quantidade de linfócitos reativos, além de poucas células epiteliais displásicas. Foi prescrito fluconazol 11,3 mg/kg a cada 24 horas por 30 dias e amoxicilina associado a clavulanato de potássio na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas por 25 dias.



Figura 5. A- Fragmento pulmonar obtido durante pneumectomia direita realizada em um cão, fêmea, raça pastor alemão. B- secreção mucosa esbranquiçada encontrada no interior de um brônquio pulmonar.

Paciente retornou após 40 dias da intervenção cirúrgica e o tutor referiu bom estado geral, ausência de alterações respiratórias ou diminuição de apetite. Ao exame físico também não foram encontradas alteração dignas de nota e a temperatura retal foi de 39,3°C. Foi solicitada reavaliação em 2 meses, porém, paciente não retornou mais ao hospital. Responsável entrou em contato por telefone 12 meses após a cirurgia e referiu estar bem de estado geral, com ganho de peso e maior disposição.

##### **5.5. Caso 5. - Cão, poodle, macho, 13 anos, 5,9 kg.**

Tutor relatou que a primeira manifestação clínica relativa ao sistema respiratório ocorreu 8 meses antes de comparecer para atendimento no Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HOVET-USP. Na ocasião, tutora percebeu maior indisposição enquanto caminhava com o paciente, levou para avaliação por colega que realizou radiografias torácicas, diagnosticou com

bronquite crônica e instituiu tratamento com aminofilina e um antibiótico que o tutor não soube dizer qual foi e, nem a dose utilizada.

Vinte e dois dias antes do atendimento, paciente apresentou esforço respiratório e foi levado mais uma vez para avaliação de colega mais uma vez que administrou furosemida endovenosa e prescreveu o diurético na dose de 3,3 mg/kg a cada 24 horas, porém com discreta melhora no quadro respiratório. Como não houve melhora significativa no quadro, a tutora retornou ao colega que aplicou cefovecina e, mais uma vez, sem nenhuma melhora. No dia seguinte, foi prescrita amoxicilina associada a clavulanato de potássio por 3 dias ainda sem melhora. Então, a tutora levou o paciente para uma internação em clínica veterinária particular onde paciente foi mantido em oxigenioterapia e sob terapia suporte, antimicrobiana e com diuréticos por 9 dias.

Durante a internação foram realizados diversos exames complementares. Foi realizado um exame radiográfico torácico que demonstrou estruturas nodulares e ovaladas, de radiopacidade água/tecidos moles, dispersos pelos campos pulmonares, de tamanhos variados, medindo entre 1,0 e 5,0 cm de diâmetro, além de extensa estrutura de aspecto semelhante de limites parcialmente definidos, localizada na região dorsal média/caudal do tórax, causando deslocamento ventral da traqueia e brônquios além de compressão da base cardíaca. O exame radiográfico foi repetido 4 dias depois, porém os achados radiográficos foram opacificação perihilar de paredes brônquicas e discreta evidência de incisuras interlobares. Foi realizado um hemograma que mostrou leucocitose (25800 leucócitos) por neutrofilia, eosinofilia (8%) e monocitose (13%). Além disso, foi realizado exame ecodopplercardiográfico e avaliação cardiológica. O ecocardiograma evidenciou dilatação de câmaras direitas e de artéria pulmonar, gradiente de insuficiência tricúspide de pelo menos 54 mmHg e pseudohipertrofia de ventrículo esquerdo, achados característicos de hipertensão arterial pulmonar pré-capilar. Com esses achados, paciente foi encaminhado ao Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HOVET-USP.

Paciente foi admitido com protocolo terapêutico de enrofloxacina e doxiciclina na dose de 8,5 mg/kg uma vez ao dia cada uma, prednisona na dose de 0,42 mg/kg uma vez ao dia, sildenafil, mucolítico e protetores gástricos.

Paciente foi liberado da internação com uma sonda nasal para oxigenioterapia domiciliar porque sem suplemento de oxigênio paciente apresentava grande piora na dispnéia e cianose. Ao exame físico, o animal possuía crepitação bilateral inspiratória, dispnéia persistente e cianose ao mínimo esforço físico. Não foram detectadas alterações em mucosas, linfonodos, hidratação ou de temperatura retal. Foi realizado hemograma, ELISA para erliquiose e dirofilariose, radiografias de tórax e bioquímicos.

Ao hemograma detectou-se discreta anemia (hematócrito 33%) com anisocitose e policromasia, leucocitose (31870 leucócitos) por neutrofilia e monocitose sem desvio à esquerda. Nos exames bioquímicos a única alteração foi um discreto aumento na concentração de uréia (106 mg/dL). O exame sorológico foi negativo para todas as doenças testadas. As radiografias torácicas demonstraram opacificação difusa dos campos pulmonares de padrão intersticial e focos de padrão alveolar em lobo caudal esquerdo e médio direito. A terapia foi reajustada e as doses de enrofloxacina e de prednisona foram dobradas e o lavado bronco-alveolar foi realizado quatro dias após o atendimento. Infelizmente, três dias após a realização do lavado bronco-alveolar o paciente apresentou importante piora do quadro respiratório e foi à óbito.

O exame citológico revelou moderada celularidade, composta predominantemente por neutrófilos íntegros e degradados; e em menor quantidade havia macrófagos ativados. Células colunares ciliares dispostas em paliçada, sem atipias. Ao fundo, havia grande quantidade de material amorfo eosinofílico fibrilar (muco) e material granular eosinofílico (proteináceo), sendo classificado como processo inflamatório piogranulomatoso asséptico. Na cultura do lavado bronco-alveolar houve crescimento de *Klebsiella pneumoniae* spp *pneumoniae* com alto perfil de resistência a antimicrobianos (Apêndice I).

#### **5.6. Caso 6. - Cão, bulldog francês, fêmea, 1 ano, 7,2 kg.**

Paciente foi atendido de maneira emergencial no serviço de atendimento no Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HOVET-USP com um histórico de pneumonia recorrente (quatro episódios nos últimos 6 meses)

diagnosticadas e tratadas por colega sendo que o mais recente tratamento, ocorreu 20 dias antes da admissão e foi utilizado pentabiótico -Benzilpenicilina benzatina, Benzilpenicilina procaína, Benzilpenicilina potássica, Dihidroestreptomicina, Estreptomicina - em dias alternados por 6 dias, tratou previamente com amoxicilina associada a clavulanato de potássio e dexametasona, porém tutor também não se recordou das doses e da duração do tratamento. Tutor relatou também que 20 dias antes de procurar o serviço do HOVET – USP, paciente foi submetida a procedimento de cesariana e castração que transcorreu sem nenhuma complicação. Ao exame físico, animal apresentou temperatura retal de 39,3°C, escore de condição corporal 2/9, frequência respiratória de 48 movimentos por minuto e à auscultação foi identificado aumento de murmúrio vesicular no hemitórax esquerdo e estertores no direito. A única alteração dos exames de sangue (hemograma e bioquímico) identificada foi trombocitose (641 mil plaquetas), já o exame radiográfico demonstrou radiopacidade predominantemente alveolar na extensão do lobo pulmonar cranial e médio direitos e região perihilar ventral no lobo pulmonar caudal direito e suavemente em região perihilar do lobo caudal esquerdo com evidência de espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perihilar e suave padrão intersticial difuso em campos pulmonares esquerdos. Paciente foi internado para estabilização do quadro clínico, e foi instituído protocolo terapêutico com ceftriaxona na dose de 30 mg/kg a cada 12 horas por via endovenosa e acetilcisteína na dose de 3 mg/kg a cada 8 horas pela mesma via.

Após dois dias internada, paciente apresentou melhora no padrão respiratório, voltou a se alimentar e solicitou-se reavaliação clínica em 3 dias. Durante o retorno, o tutor referiu apenas episódios de tosse paroxística, porém sem cianose ou alteração de apetite. Nessa ocasião, a temperatura retal era de 38,6°C e, na auscultação cardiopulmonar, não foi detectada crepitação. Com isso, foram realizadas novas radiografias torácicas que evidenciou remissão parcial e favorável da opacificação restando padrão predominantemente bronco-intersticial difusa em região hilar e perihilar caudal e cranial e evidência de área nodular de radiopacidade água medindo cerca de 2,6 cm de diâmetro em região perihilar/periférica de lobo pulmonar médio direito e opacificação de fissura interlobar mediocaudal direita. Paciente foi liberado com prescrição de

ceftriaxona, por via subcutânea, azitromicina na dose de 10 mg/kg a cada 24 horas, prednisolona na dose de 0,5 mg/kg uma vez ao dia e aminofilina na dose de 7 mg/kg a cada 8 horas além de mucolítico e inalação a cada 8 horas e foi solicitado mais um retorno em 3 dias.

Nessa segunda reavaliação, o tutor referia melhora de 60% no quadro geral e que paciente apresentava períodos de taquipneia ao decorrer do dia, porém não apresentava mais tosse. Foram realizadas novas radiografias torácicas que evidenciaram remissão parcial e favorável da opacificação de padrão predominantemente bronco-intersticial difusa com maior evidência do espessamento de paredes de brônquios em região hilar e perihilar caudal e cranial e evidência de pelo menos uma área nodular de radiopacidade água medindo cerca de 2,2 cm de diâmetro em região perihilar/periférica do lobo pulmonar médio direito e opacificação de fissura interlobar mediocaudal direita. O tratamento prescrito previamente foi mantido e solicitada reavaliação após três dias onde o tutor relatou remissão total das manifestações clínicas, a temperatura retal foi de 38,8°C e não foram detectadas outras alterações em exame físico. Mais um estudo radiográfico foi realizado e esse demonstrou remissão parcial e favorável da opacificação de padrão predominantemente bronco-intersticial difuso com maior evidência do espessamento de parede de brônquios em região hilar e perihilar caudal e cranial e pouca evidência da área nodular, da radiopacidade água referida anteriormente e suave opacificação de uma fissura interlobar mediocaudal direita. Com isso o tratamento prescrito foi reajustado da seguinte maneira: a ceftriaxona foi prescrita por mais 5 dias, a azitromicina foi mantida uma vez ao dia na dose de 3,5 mg/kg, a prednisolona foi mantida na dose de 0,2 mg/kg em dias alternados enquanto a acetilcisteína, aminofilina e inalação foram mantidas e dessa vez foi agendada uma reavaliação após 20 dias.

Quando a paciente retornou, o tutor referiu quadro estável sem nenhuma alteração de respiração, tosse ou apetite. Ao exame físico apresentava bom estado geral com ganho de peso (+1,9Kg) e também não foi encontrada nenhuma alteração importante à auscultação de campos pulmonares. Tutor trouxe radiografias torácicas realizadas por um colega, que evidenciaram opacificação de padrão intersticial difuso em campos pulmonares, com

visibilização de algumas paredes brônquicas espessadas associadas à discreto infiltrado peribronquial, especialmente perihilar em hemitórax direito e incisura interlobar direita. O tratamento foi mantido e solicitada uma reavaliação após 21 dias em que a paciente se mantinha sem alteração de seu estado clínico, segundo o tutor, e não foram encontradas alterações dignas de nota. Foram solicitados exames de sangue (hemograma e bioquímicos) que não apresentaram nenhuma alteração e o tutor trouxe radiografias torácicas realizadas em colega que demonstraram opacificação difusa de padrão intersticial em campos pulmonares, com visibilização de algumas paredes brônquicas espessadas associadas à discretíssimo infiltrado peribronquial, especialmente perihilar em hemitórax direito e incisura interlobar direita (evolução favorável em relação ao quadro radiográfico anterior). Com isso foi suspenso o uso da azitromicina, aminofilina e realizado desmame da prednisolona, porém mantido o uso da acetilcisteína e inalação e solicitado retorno em 30 dias.

Após um mês, paciente retornou e o tutor alegou ausência de qualquer alteração e referiu excelente quadro geral. Ao exame físico, a temperatura retal foi de 39,2°C e sons pulmonares normais à auscultação. Foi realizada radiografia controle que mostrou opacificação evidente das paredes de brônquios na região hilar e perihilar e suave padrão intersticial difuso e mais evidente em hemitórax direito além de opacificação de algumas fissuras interlobares. Com esses achados, foi optado por manter inalação e acetil cisteína por mais 15 dias e dar alta clínica ao paciente.

No entanto, quarenta dias após receber alta, paciente foi readmitido no serviço de atendimento no setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET -USP. O tutor referiu dispnéia persistente (respiração abdominal) nos últimos 4 dias com piora durante a noite além de tosse, hiporexia e um episódio de cianose. Ao exame físico, foi identificada secreção ocular purulenta, a temperatura retal foi de 38,4 °C e a frequência respiratória foi de 64 movimentos por minuto. Foram realizados exames de sangue (hemograma, hemogasometria arterial e bioquímica sérica) cuja única alteração foi uma discreta leucocitose (16.250 leucócitos ) por neutrofilia sem desvio à esquerda, porém, o estudo radiográfico demonstrou uma evolução desfavorável do quadro com

opacificação evidente das paredes de brônquios na região hilar e perihilar e maior intensidade do padrão intersticial não estruturado, principalmente na região hilar e mais suave com distribuição periférica adjacente a área cardíaca no hemitórax direito e esquerdo além de algumas pequenas opacidades estruturadas nodulares ventralmente e opacificação de algumas fissuras interlobares. Foi instituído tratamento com ceftriaxona 30mg/kg a cada 12 horas, prednisona na dose de 0,5 mg/kg uma vez ao dia por 5 dias, azitromicina 13 mg /kg a cada 12 horas e de inalação.

Doze dias após essa nova admissão, tutor trouxe o animal para nova reavaliação e realização de exame radiográfico controle que demonstrou as mesmas alterações do exame realizado previamente. Porém, o tutor referiu melhora do quadro clínico da paciente sendo que nesse instante ela não apresentava mais alterações como dispneia, cianose, tosse ou diminuição do apetite. Ao exame físico também não foram detectadas alterações dignas de nota. Optou-se por manter o tratamento clínico previamente prescrito exceto a ceftriaxona que foi interrompida após mais 3 dias de tratamento.

Tutor retornou 5 meses depois com a paciente novamente com histórico de tosse, prostração, hiporexia e dispnéia. A temperatura retal era de 39,8°C, porém não apresentava alterações à auscultação de campos pulmonares. Foram realizados novos exames de sangue (hemograma e bioquímicos) cuja única alteração detectada foi uma discreta monocitose (1410 monócitos) sem leucocitose. Foi realizada nova avaliação radiográfica que evidenciou evolução desfavorável no quadro pulmonar, com opacificação evidente das paredes de brônquios na região hilar e perihilar bem como opacificação interstícioalveolar difusa adjacente aos trajetos brônquicos e evidência de algumas opacidades estruturadas nodulares dispersas medindo cerca de 1,0 centímetro e opacificação de algumas fissuras interlobares. Desta vez o responsável concordou com a realização de tomografia de tórax e lavado bronco-alveolar. A tomografia detectou nódulo localizado em pulmão direito, próximo ao sétimo espaço intercostal (Figura 6), e então, foi realizada punção por agulha fina da estrutura para avaliação citológica

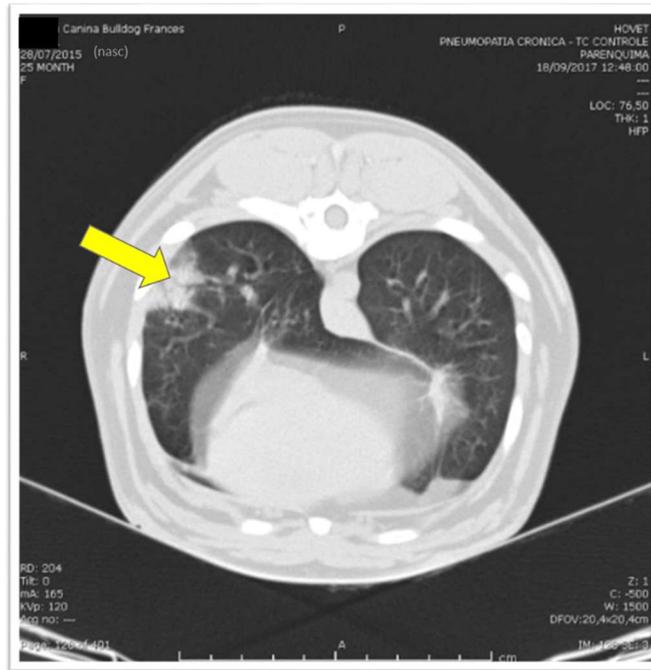


Figura 6. Imagem tomográfica de um corte transversal, na altura do 7º Espaço intercostal evidenciando opacidade em vidro fosco com foco consolidativo.

A cultura do lavado bronco-alveolar não apresentou crescimento bacteriano. A análise citológica do material coletado, tanto por lavado bronco-alveolar quanto via aspiração por agulha fina guiada pela tomografia, demonstrou moderada a alta celularidade, composta por grande quantidade de macrófagos ativados, neutrófilos íntegros e degenerados, discreta quantidade de linfócitos e moderada quantidade de hemácias e, foi classificada, como processo inflamatório piogranulmatoso asséptico.

Com isso, optou-se por interromper o uso de qualquer antimicrobiano e foi instituído tratamento com prednisona na dose de 1,1 mg/kg a cada 12 horas, além de acetilcisteína e inalação com solução fisiológica por 10 dias, quando seria realizada uma nova reavaliação radiográfica. Após esse período, o tutor retornou referindo remissão total de todas as manifestações clínicas da paciente, porém com um aumento em seu apetite. Foi realizado um estudo radiográfico de tórax que evidenciou evolução favorável com redução importante do quadro de opacificação com melhora de radiotransparência pulmonar geral, evidência de espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perihilar, suave padrão intersticial não estruturado difuso e pequena área nodular de contorno pouco

definido e irregular na porção dorsal do campo pulmonar caudal direito com cerca de 1,4 cm de diâmetro além de discreta opacificação de algumas fissuras interlobares. Então, a dose utilizada de prednisona foi mantida, porém a frequência de administração passou a ser uma vez ao dia e foi solicitada mais uma avaliação em mais uma semana.

Na reavaliação, o tutor relatou que a paciente se mantinha estável, sem tosse, cianose ou dispnéia. Ao exame físico, a temperatura retal foi de 38,6°C e não foram detectadas alterações dignas de notas, nem mesmo à auscultação cardiopulmonar. Foram realizadas novas radiografias torácicas que demonstraram evolução não favorável com aumento da evidência de espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perihilar associado a padrão intersticial não estruturado e mais evidente em hemitórax direito além de discreta opacificação de algumas fissuras interlobares. O tratamento foi mantido sem alterações por mais 9 dias quando houve uma outra reavaliação. Assim como na última consulta, o tutor relatou que a paciente continuava sem nenhuma manifestação clínica digna de nota. O exame físico também foi semelhante ao da ocasião anterior e as novas radiografias mostraram quadro estável e manutenção da evidência de espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perihilar, mais acentuado em hemitórax direito e suavização do padrão intersticial não estruturado além da opacificação de algumas fissuras interlobares. O tratamento foi mantido novamente.

O tutor retornou após um mês para reavaliação. De acordo com seu relato, na ocasião não estava administrando nenhuma medicação à paciente e ela se mantinha com um bom estado geral sem manifestações clínicas como tosse, cianose ou dispnéia. Mais uma vez o exame físico não detectou nenhuma alteração digna de nota e o novo estudo radiográfico demonstrou quadro estável e alterações idênticas ao exame prévio. O paciente foi liberado com solicitação para retornar em 20 dias, porém não compareceu para uma nova reavaliação.

#### **5.7. Caso 7. - Cão, SRD, macho, 9 anos, 20 kg.**

Paciente foi encaminhado para atendimento no setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET -USP por apresentar leucocitose persistente, apesar do uso de antimicrobianos. Três meses antes de comparecer ao hospital, paciente foi avaliado por colega que realizou análises sanguíneas (hemograma e bioquímicos) que como única alteração apresentou leucocitose (27200 leucócitos) por neutrofilia sem desvio a esquerda, porém, com neutrófilos tóxicos e hiposegmentados. Segundo relato do tutor, paciente foi tratado por 21 dias com amoxicilina associada a clavulanato de potássio, ele não soube informar a dose e a frequência utilizada. Cerca de 60 dias após esses primeiros exames, o colega veterinário repetiu o hemograma que evidenciou, mais uma vez, leucocitose (32300 leucócitos) por neutrofilia, linfocitose e monocitose com neutrófilos tóxicos, linfócitos reativos e monócitos ativados. Com esse resultado colega iniciou tratamento com ciprofloxacina por 10 dias, porém, tutor não soube informar a dose e a frequência de administração. Após o período de administração do antimicrobiano, foi repetido o hemograma que, desta vez, mostrou leucocitose de 36200 leucócitos por neutrofilia, sem desvio a esquerda, porém com neutrófilos tóxicos, linfócitos reativos e monócitos ativados.

Duas semanas após o último exame sanguíneo realizado por colega, paciente chegou ao HOVET-USP. Durante a primeira consulta, tutor relatou que paciente havia sido diagnosticado com megaesôfago desde filhote. Referiu que paciente possuía artrite, artrose, estava hiporéxico e apresentava tosse, espirro e cansaço fácil. Ao exame físico, paciente apresentou temperatura retal de 39,2°C, estertores em todos os campos pulmonares, além de apresentar apoio de membros torácicos em metacarpos. Foi realizado hemograma, bioquímicos e exames radiográficos de tórax, região cervical e das articulações (bilaterais) radiocárpica, metacarpofalangeana e femorotibiopatelar. Os bioquímicos não apresentaram alterações dignas de nota, porém o hemograma demonstrou discreta anemia (32% de hematócrito) e leucocitose (47700 leucócitos) por neutrofilia e monocitose, sem desvio à esquerda, porém, com neutrófilos tóxicos além de discreta trombocitopenia (151 mil plaquetas). Os estudos radiográficos da região cervical e do tórax evidenciaram dilatação gasosa total do esôfago cervicotorácico medindo cerca de até 8,5 cm de diâmetro, opacificação interstício-alveolar difusa e associada ao espessamento de paredes de

brônquios difusamente em região perihilar e ventral de campos pulmonares direitos e esquerdos, e, das articulações mostrou moderado aumento de volume de partes moles de radiopacidade água intra-articular e moderada esclerose e irregularidade óssea subcondral difusa, mantendo as correlações ósseas, compatível com poliartrite. Com isso, foi instituído tratamento com amoxicilina associado a clavulanato de potássio na dose de 25 mg/kg a cada 8 horas durante 30 dias, prednisona na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas por 3 dias, acetilcisteína na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas por uso contínuo, analgésicos e inalação com solução fisiológica além de manejo de megaesôfago (alimentação pastosa em pequena quantidade e elevada) e foi solicitada uma reavaliação em 1 semana.

Porém, após 3 dias, paciente foi levado para reavaliação porque na madrugada anterior, apresentou piora no quadro com dispnéia, agitação e episódios de regurgitação. A temperatura retal era de 38,3°C e embora estivesse taquipneico, não foram detectadas alterações durante a auscultação. Paciente foi estabilizado, recebeu fluidoterapia e as medicações prescritas previamente por via injetável. Após três dias, animal foi trazido novamente para avaliação e o tutor relatou melhora no quadro geral e na disposição do paciente. Embora ainda apresentasse tosse, o paciente estava mais disposto e com menos dor articular, sendo assim, paciente foi liberado para retornar em 8 dias com resultado de novas radiografias torácicas (realizadas por colega).

Conforme acordado, tutor trouxe novas radiografias torácicas que mostraram, além do megaesôfago, discreta opacificação difusa de campos pulmonares de padrão misto (intersticial e alveolar) sendo o padrão alveolar visibilizado em porção cranial e média de hemitórax direito com evolução favorável do quadro. Segundo o tutor, o paciente apresentava bom estado geral com episódios de tosse associados à regurgitação. A tosse passou a ser produtiva (era seca anteriormente) e paciente apresentava menos dor para se locomover. Ainda estava sendo medicado com prednisona, acetilcisteína, amoxicilina associada a clavulanato de potássio além de analgésicos e inalação. Não foram detectadas alterações dignas de notas além de uma discreta desidratação. Nesse momento, foi indicado colocação de tubo gástrico e

realização e lavadobronco-alveolar, porém tutor optou por não realizar nenhum dos dois procedimentos.

Paciente foi trazido após 20 dias para uma reavaliação clínica. Tutor referiu que paciente apresentou grande melhora da tosse e apresentava apenas poucos episódios durante a noite. Relatou também que desde a última consulta, paciente não havia regurgitado nenhuma vez e que não apresentava mais alterações locomotoras. Ao exame físico, não foram identificadas alterações dignas de nota e a temperatura retal era de 38,5°C. Foram realizados hemograma e análises bioquímicas. Apresentava marcante leucocitose (40700 leucócitos) por neutrofilia (84%), monocitose (4%) e eosinofilia (6%), porém, sem desvio a esquerda. Os exames bioquímicos não demonstraram nenhuma alteração digna de nota. Foi realizado um estudo radiográfico de tórax para acompanhamento que identificou suavização da opacificação interstício-alveolar difusa e associada ao espessamento de parede de brônquios difusamente em região perihilar e ventral dos campos pulmonares direitos e esquerdos. Com isso, o tratamento foi mantido sem alterações e foi solicitado um retorno em 4 dias para realização de lavado traqueobrônquico.

Durante a reavaliação, o tutor relatou que o paciente apresentou grande piora nos episódios de tosse com notável piora durante a noite. Segundo informado, as medicações foram administradas conforme prescritas previamente. Ao exame físico, a temperatura retal foi de 38,4°C e nenhuma alteração foi identificada, e assim, foram solicitadas novas radiografias torácicas que evidenciaram evolução desfavorável do quadro pulmonar com intensificação da opacificação interstício-alveolar difusa e associada ao espessamento de paredes de brônquios difusamente em campos pulmonares direitos e mais discretamente nos esquerdos. Nessa ocasião, foi realizado o lavado traqueobrônquico e a antibioticoterapia foi alterada, de modo que, a amoxicilina foi substituída por enrofloxacina na dose de 20 mg/kg por via subcutânea.

Após 10 dias, o tutor trouxe o paciente ao serviço de atendimento de clínica médica de pequenos animais do HOVET USP para uma nova reavaliação referindo episódios de esternutação com secreção purulenta com início há um dia, porém, sem mais crises de tosse. O exame citológico demonstrou moderada celularidade, composta por macrófagos e neutrófilos degenerados com

leveduras basofílicas predominante encapsuladas, dispostas isoladamente ou em grupo e pseudohifas. A cultura do lavado bronco-alveolar teve crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* com alta frequência de resistência antimicrobiana. Foi mantido tratamento prescrito previamente associado com lavagem das narinas com solução fisiológica a cada 12 horas. Após uma semana, paciente foi reavaliado e o tutor informou quadro estável, porém, com aumento das esternutações. Exceto uma desidratação discreta, não foram detectadas alterações importantes. Foi realizado um novo estudo radiográfico que demonstrou opacificação alveolar em região ventral de lobos craniais e médio direito, demais campos pulmonares com discreta opacificação bronco-intersticial.

Mais um retorno foi solicitado após dez dias. O tutor relatou que paciente apresentava dispnéia com episódios de tosse (produtiva, de acordo com o tutor) desde 5 dias antes de voltar ao HOVET USP. Referiu também aumento dos episódios de esternutação principalmente um dia antes de comparecer ao hospital. Ao exame físico, a temperatura retal foi de 38,2°C e campos pulmonares com estertores e crepitações. Com essa apresentação clínica, foi realizado hemograma que mostrou anemia (31%) regenerativa e leucocitose (45 300 leucócitos) por neutrofilia e monocitose sem desvio à esquerda, porém, com neutrófilos tóxicos. Os exames bioquímicos não demonstraram nenhuma alteração digna de nota. Também foram realizadas novas radiografias torácicas que demonstraram evolução desfavorável do quadro pulmonar com aumento da opacificação bronco-intersticial difusamente em campos pulmonares e padrão alveolar em campo pulmonar médio direito com dilatação de lúmen brônquico. Mais uma vez foi sugerido colocação de tubo gástrico, porém o tutor ainda se apresentou reticente, foi solicitada uma reavaliação em 15 dias.

No entanto, uma semana depois, o tutor trouxe o paciente mais uma vez relatando deterioração do quadro clínico. Referiu que o paciente estava com maior quantidade de secreção nasal amarelada, esforço inspiratório e regurgitação, porém com poucos episódios de tosse. Relatou estar dando as mesmas medicações prescritas previamente sem alterações no protocolo terapêutico. Ao exame físico, não foram encontradas alterações dignas de nota, salvo discreta crepitação pulmonar em hemitórax direito à auscultação

cardiopulmonar. Na ocasião, foi recomendado realizar lavagem nasal com soro fisiológico e colírio antibiótico (gentamicina) por 7 dias a cada 12 horas e foi interrompido a administração de enrofloxacin.

Uma semana depois, tutor trouxe o paciente para realização de novas radiografias torácicas relatando estabilidade do quadro clínico. Os achados de exame físico também não sofreram alterações desde a última consulta. O exame radiográfico mostrou quadro pulmonar praticamente estável com discreta melhora mantendo a opacificação bronco-intersticial difusamente em campos pulmonares e padrão alveolar em campo pulmonar médio direito e menor dilatação de lúmen brônquico. Foi realizado mais um lavado bronco-alveolar, no qual foi observada mostrava intensa celularidade da amostra, com marcante quantidade de neutrófilos, e presença de bactérias intracelulares (Figura 7). Mais uma vez, apresentou crescimento positivo, porém desta vez para duas colônias bacterianas diferentes: *Pseudomonas aeruginosa* (com padrão de resistência muito similar à cultivada previamente) e *Escherichia coli* (Apêndice I). Com esse resultado, foi indicada aplicação de cefovecina e solicitada uma nova reavaliação em uma semana.

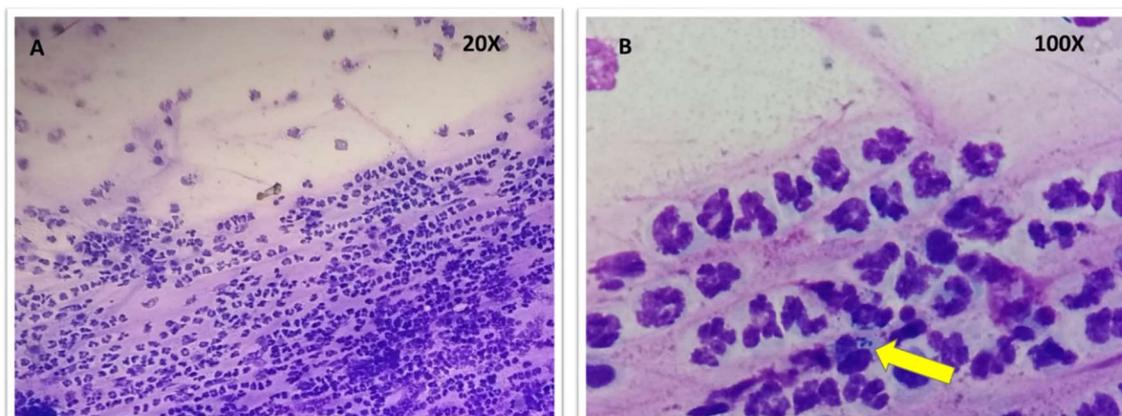


Figura 7. Exame citológico de lavado bronco-alveolar caso 7: cão SRD, 9 anos, macho. A - Aumento de 20X mostrando a intensa celularidade da amostra, com marcante quantidade de neutrófilos. B - A seta indica um neutrófilo com vários bastonetes (bacilos) fagocitados (grânulos azuis). Aumento de 1000X. Panótico

Quando retornou, o tutor referiu uma melhora no quadro geral do paciente, diminuição da tosse e melhora do padrão respiratório. No entanto após apresentar tosse, o tutor percebeu secreção nasal com conteúdo alimentar em

algumas ocasiões. Ao exame físico não houve alterações dignas de nota exceto crepitação discreta em lobos caudais direitos. Foi prescrito cefovecina e marbofloxacin na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas e solicitado que retornasse em 15 dias além das outras medicações que foram mantidas. Quando retornou, tutor informou que, por motivos pessoais, optou por não realizar a administração de cefovecina. Apesar disso, relatou que a tosse diminuiu ainda mais e que além disso paciente não apresentava episódios de espirros, apenas espirros reversos. O exame físico permanecia sem alterações dignas de notas e até mesmo a crepitação pulmonar não foi identificada e o tratamento foi mantido. Foi realizado mais um controle radiográfico que demonstrou quadro pulmonar com evolução favorável e redução satisfatória da opacificação em campos pulmonares direitos e suavização do padrão brônquico e intersticial difuso e um hemograma controle que mostrou anemia (28%) arregenerativa, normocítica e normocrômica, leucocitose (35500 leucócitos) por neutrofilia e monocitose sem desvio a esquerda, porém com neutrófilos tóxicos e trombocitose (785 mil plaquetas).

Após 13 dias, tutor trouxe mais uma vez o paciente para reavaliação referindo recidiva da tosse 10 dias antes do retorno. O exame físico do paciente continuava apresentando-se sem alterações dignas de nota. Para acompanhamento do paciente, foi realizado um novo hemograma que demonstrou anemia (25%) normocítica e normocrômica além de leucocitose (25600 leucócitos) por neutrofilia e monocitose sem desvio a esquerda, porém com neutrófilos tóxicos e trombocitose (633 mil plaquetas) e um novo estudo radiográfico de tórax que evidenciou quadro pulmonar estável com opacificação brônquica e intersticial difusa, espessamento de parede e dilatação de luz brônquica focal em lobo médio direito. O tratamento foi continuado e foi solicitado retorno em 10 dias. Infelizmente o tutor não retornou ao hospital para acompanhamento e fomos informados posteriormente que o animal foi a óbito.

#### **5.8. Caso 8. – Cão, labrador, macho, 11 anos, 34,3 kg.**

Paciente estava sendo acompanhando pelo setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET -USP há 6 meses diagnosticado com

megaesôfago e obesidade. No entanto, em uma de suas reavaliações clínicas, tutor notou que o paciente apresentava cansaço fácil, ofegante e cianose. Relatou episódios de regurgitação. Ao exame físico, paciente apresentava um ruído respiratório que impossibilitou a auscultação cardiopulmonar, a temperatura retal foi de 38,8°C e nenhuma outra alteração digna de nota foi encontrada. Foram realizadas radiografias torácicas em coleção que demonstraram opacificação difusa dos campos pulmonares de padrão intersticial tendendo a alveolar com visibilização de discretos broncogramas aéreos. Com isso, foi instituído tratamento com amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 27 mg/kg a cada 8 horas além de mucolíticos, manejo para megaesôfago e inalação com soro fisiológico.

Após 23 dias, paciente foi trazido para reavaliação, porém, o tutor havia interrompido a administração de todas as medicações após 2 semanas de uso. Relatou discreta melhora no quadro geral, episódios curtos de perda de consciência (associada pelo tutor a histórico de convulsão) que quando terminavam, o paciente voltava a seu estado normal. Referia também que o paciente ainda apresentava episódios de regurgitação, porém não foram detectadas alterações dignas de notas durante o exame físico. Um novo estudo radiográfico evidenciou campos pulmonares com pouca insuflação. Discreta opacificação de paredes de brônquios em região hilar, suave padrão intersticial difuso com alguns pontos de mineralização dispersos em parênquima. Foi solicitado que o paciente retornasse ao hospital após um mês.

Quando retornou, tutor referiu que os episódios de regurgitação persistiam, que teve um episódio convulsivo e que apresentava também episódios de tosse após a agitação e cansaço fácil. Foi indicada realização radiográfica, porém o tutor optou por não aguardar uma vaga no serviço de imagem do HOVET-USP. Agendou e voltou após 17 dias para realização de novo exame de imagem. Nessa ocasião, tutor referiu persistência de episódios de regurgitação, respiração abdominal com piora progressiva nos últimos dias. Mais uma vez não foram detectadas alterações importantes ao exame físico e o exame radiográfico mostrou campos pulmonares pouco insuflados com moderado padrão bronco-intersticial difuso não estruturado. O tratamento foi

instituído sem antimicrobianos, apenas com broncodilatador, mucolítico e corticóide e foi solicitada uma nova reavaliação clínica em três semanas.

Passados os vinte e um dias, o tutor trouxe o paciente ao hospital com uma ferida em membro pélvico esquerdo e continuidade dos quadros de regurgitação e tosse. O exame físico não trouxe informações adicionais exceto aumento de linfonodo poplíteo esquerdo. Um novo exame radiográfico demonstrou espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perihilar direita e opacificação interstício-alveolar difusa em região perihilar direita e ventralmente e, mais discretamente em região perihilar esquerda. Foi instituído tratamento com ceftriaxona na dose de 30 mg/kg a cada 12 horas, corticoide inalatório, mucolíticos e inalação com soro fisiológico. Após uma semana, paciente foi levado para reavaliação e, segundo o tutor, não apresentava alterações clínicas respiratórias ou locomotoras. O exame físico também não evidenciou alterações dignas de notas, as radiografias torácicas indicaram evolução favorável do quadro pulmonar e o tratamento foi mantido.

Foi solicitada uma nova reavaliação em um mês, no entanto o paciente só foi levado ao hospital após 3 meses, referindo episódios esporádicos de regurgitação (quando o manejo não era realizado adequadamente), tosse e taquipneia. Ao exame físico não foi identificada nenhuma alteração e a temperatura retal era de 38,5°C. Foi realizado um exame radiográfico externo ao hospital que identificou opacificação intersticial difusa de campos pulmonares com paredes brônquicas espessadas. Sendo assim, foi instituído tratamento com amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas, mucolítico, inalação e tapotagem.

Após dez dias, tutor levou o animal para reavaliação e relatou que não houve melhora dos quadros de tosse. O exame físico não trouxe alterações específicas mais uma veze e foi repetido o exame radiográfico que evidenciou piora no quadro pulmonar (quando comparado ao exame realizado 4 meses antes), opacificação brônquica e padrão alveolar difuso com visualização de broncogramas aéreos. Foi indicada coleta de material biológico por lavado bronco-alveolar, porém tutor optou por não realizar o procedimento. A antibioticoterapia foi alterada para ceftriaxona 30mg/kg a cada 12 horas via subcutânea associada a corticóide, mucolítico, além de inalação e tapotagem.

Quinze dias depois, o paciente voltou para uma reavaliação, porém o proprietário referiu que não houve melhora da tosse nem do padrão respiratório. Ao exame físico observou-se taquipneia persistente sem outras alterações dignas. Foram obtidas radiografias controle que demonstraram evolução desfavorável com evidência de área focal de opacificação alveolar em campo pulmonar cranial direito e médio direito, ventralmente, além da manutenção da opacidade de paredes de brônquios em região hilar e perihilar e a opacificação intersticial difusa com alguns pontos radiopacos dispersos. O tratamento foi mantido porque o tutor decidiu agendar realização de lavado bronco-alveolar.

Como parte da avaliação pré anestésica, foram realizados hemograma e exames bioquímicos (função renal e hepática). A única alteração observada foi leucocitose (19.720 leucócitos) por neutrofilia com discreta monocitose e basofilia. Foi interrompido o uso da ceftriaxona três dias antes da realização do lavado bronco-alveolar. Até o resultado do exame coletado, foi mantido tratamento com ceftriaxona além de mucolítico (injetável) e inalação. O exame citológico do material coletado revelou moderada celularidade, composta por células arredondadas isoladas ou em pequenos grupamentos. Tais células apresentaram citoplasma moderado, núcleo arredondado a ovalado e periférico (macrófagos). Também foram observadas pequena quantidade de linfócitos, plasmócitos e macrófagos ativados, bem como raras células mesenquimais, macrófagos com pigmento acastanhado intracitoplasmático e restos celulares além de raros bastonetes extra citoplasmáticos e hemácias e, por isso, sugeriu processo inflamatório crônico asséptico, no entanto, a cultura foi positiva para *Escherichia coli* resistente a Beta lactâmicos.

Foi realizada mais uma reavaliação uma semana após realização do lavado bronco-alveolar. Nessa ocasião, o tutor referiu piora no quadro geral mesmo com o uso da ceftriaxona. Animal apresentava-se mais indisposto, com tosse, taquipneico e com diminuição do apetite. O exame físico não evidenciou alterações dignas de notas (temperatura retal foi de 38,9°C), salvo crepitação grosseira em região cranial bilateral. Foram coletadas novas amostras de sangue para exames (hemograma, função renal e glicemia) que não evidenciou nenhuma alteração importante, apenas uma discreta anemia (32% de hematócrito). O novo exame radiográfico evidenciou evolução desfavorável no

quadro pulmonar com maior extensão das áreas de opacificação alveolar em campos pulmonares direitos e caudal esquerdo com dilatação de lúmen brônquico além da manutenção da opacifidade de paredes de brônquios em região hilar e perihilar e a opacificação intersticial difusa com alguns pontos radiopacos dispersos. Foi instituído tratamento injetável com enrofloxacina na dose de 20 mg/kg a cada 24 horas, dexametasona e acetilcisteína e solicitado um novo retorno em 10 dias.

Após esse período, paciente apresentava-se sem melhora no quadro geral, com secreção nasal e esputo esverdeado, prostrado e com várias crises de tosse além de um episódio de síncope convulsiva que durou alguns segundos. O exame físico se manteve similar ao realizado previamente, porém o paciente apresentava-se mais prostrado. Foi realizada novamente radiografia torácica que evidenciou evolução favorável do quadro pulmonar com opacificação difusa dos campos pulmonares de padrão intersticial e brônquico em região hilar e perihilar, com alguns pontos radiopacos dispersos pelo parênquima. Tendo em vista a dificuldade de realizar alimentação adequada e medicamento por via oral, paciente foi encaminhado para colocação de tubo gástrico que ocorreu sem nenhuma complicação. Foi prescrito manter a enrofloxacina na dose de 20 mg/kg uma vez ao dia, prednisona e mucolítico (acetilcisteína) a serem administrados via tubo gástrico.

Uma semana após colocação do tubo, paciente voltou para mais uma reavaliação sendo que desta vez, o tutor relatou melhora no quadro geral. O animal apresentava-se cansado, sem regurgitações, porém ainda com tosse e secreção nasal e esputo, porém, dessa vez se apresentava esbranquiçada. Não foram encontradas alterações dignas de nota em exame físico, a temperatura retal estava 38,6°C, e foi realizado hemograma que mostrou uma discreta anemia (hematócrito de 36%) e marcante leucocitose (32.700 leucócitos) por neutrofilia e monocitose, porém sem desvio a esquerda. O estudo radiológico evidenciou evolução desfavorável do quadro pulmonar com evidência de discreta intensificação da opacificação interstício-alveolar e bronquial difusa em campos pulmonares direitos, região perihilar e principalmente em lobo médio, e inalterado em relação a opacificação bronco-intersticial em lobos pulmonares

esquerdos. Foi adicionado ao tratamento, um comprimido de azitromicina a cada 24 horas até novas recomendações para substituir a enrofloxacin.

Após quinze dias, o paciente foi levado mais uma vez para reavaliação e o tutor relatou melhora na tosse e diminuição da secreção expectorada. Foi realizado mais um estudo radiográfico para reavaliação da pneumonia secundária ao megaesôfago que demonstrou evolução favorável do quadro pulmonar com redução do padrão alveolar ventral em campos pulmonares direitos e manutenção de opacificação bronco-intersticial difusa em campos pulmonares direitos e esquerdos. A partir desse exame, foi decidido reduzir a frequência da administração da azitromicina para uma vez a cada 72 horas e manter o uso da prednisona e da acetilcisteína.

Aproximadamente um mês depois, paciente retornou ao hospital com histórico de estabilidade em seu quadro geral. Paciente não apresentava mais episódios de tosse e nem secreção nasal. Proprietário estava administrando alimentação por via oral em algumas ocasiões, porque o tubo gástrico parecia não estar bem fixado segundo o tutor, e ainda estava mantendo as prescrições prévias. Foi realizado mais um estudo radiológico que evidenciou evolução favorável do quadro pulmonar com boa insuflação dos campos pulmonares, menor espessamento das paredes de brônquios e redução praticamente completa do padrão intersticial difuso. Foi optado por retirar o tubo gástrico e manter as prescrições prévias.

Apesar de ter sido solicitada uma nova reavaliação em 20 dias, o paciente só foi levado ao hospital após dois meses para acompanhamento. Não apresentava tosse, mas tutor referiu dispnéia persistente. O exame físico não trouxe informações dignas de notas, porém foi realizado hemograma que detectou discreta anemia (hematócrito de 30% como única alteração), bioquímicos (sem alterações dignas de nota) e radiografia torácica que demonstrou boa insuflação dos campos pulmonares, manutenção do espessamento das paredes de brônquios em região hilar e perihilar e suave padrão intersticial difuso em campos pulmonares.

Foi solicitada uma nova reavaliação em dois meses, no entanto, 30 dias depois, animal foi levado ao hospital por apresentar anorexia, ataxia,

gastroenterite hemorrágica além de tosse esporádica. Foram realizados novos exames: hemograma, perfis renal e hepático e radiografias de tórax. O hemograma apresentou anemia (Ht=36%), leucocitose (35.300 leucócitos) por neutrofilia com discreto desvio a esquerda e monocitose. A análise bioquímica detectou hipoalbuminemia (1,86 mg/dl), aumento da fosfatase alcalina (790 mg/dl), creatinina (2,95 mg/dl) e da uréia (135 mg/dl). As novas radiografias evidenciaram evolução desfavorável do quadro pulmonar com extensa área de predomínio de padrão alveolar em porção ventral de campos pulmonares esquerdos, adjacente a área de predomínio e áreas focais de padrão alveolar em região perihilar e ventral de campos pulmonares médio e caudal direitos e mantendo a opacificação de paredes de brônquios. Com o agravamento do quadro clínico, paciente foi internado para protocolo de antibiótico injetável, porém foi realizada eutanásia durante a internação por apresentar importante piora do estado geral. Não foi realizada análise necroscópica.

#### **5.9. Caso 9. – Cão, chow chow, fêmea, 3 anos, 6,8 kg.**

Paciente foi encaminhado ao HOVET- USP com o diagnóstico de dilatação esofágica secundária à persistência do 4º arco aórtico direito e pneumonia aspirativa. Tutor referiu que paciente apresentava hiporexia e regurgitação há uma semana, porém, não apresentava tosse, secreção nasal ou dispnéia. O exame físico não detectou alterações dignas de nota, a temperatura retal era de 38,6°C e não havia alterações à auscultação cardiopulmonar. Foram realizados exames de sangue que demonstraram apenas uma discreta leucocitose (17.400 leucócitos) por neutrofilia sem desvio à esquerda. A bioquímica sérica não evidenciou nenhuma alteração e as radiografias de tórax mostraram, além do megaesôfago, opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar e opacificação alveolar na porção ventral dos campos pulmonares médio direito e cranial esquerdo, adjacentes à área cardíaca. No dia seguinte, a paciente foi submetida a procedimento cirúrgico para colocação de tubo gástrico e realização de lavado bronco-alveolar. O procedimento correu sem complicações e a análise da citológico do lavado demonstrou moderada celularidade, composta por neutrófilos íntegros e degenerados e macrófagos em

menor quantidade. Elevada quantidade de bactérias cocóides, bacilos, de diferentes tamanhos, frequentemente encontradas dentro de citoplasma de neutrófilos, caracterizando processo inflamatório agudo séptico. A cultura e antibiograma do lavado broncoalveolar apresentaram crescimento positivo para *Escherichia coli* com baixo padrão de resistência a antimicrobianos.

Uma semana depois, paciente retornou ao hospital para outro procedimento de gastrotomia pois o tubo gástrico havia se soltado por completo. Mais sete dias após a troca do tubo, paciente voltou para reavaliação clínica. Desde o procedimento estava sendo medicado com ceftriaxona na dose de 30 mg/kg por duas vezes ao dia e metronidazol na dose de 5mg/kg a cada 8 horas, além de inalação e tapotagem. Na ocasião o tutor negou alterações como tosse, dispneia e o exame físico também não obteve dados dignos de nota. Foi realizado um estudo radiográfico do tórax para reavaliação que demonstrou opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar, sem evidências de alterações no parênquima (resolução do quadro de pneumonia aspirativa). A ceftriaxona foi substituída por amoxicilina associada a clavulanato de potássio na dose de 22mg/kg a cada 12 horas e foi prescrito mucolíticos e inalação.

Após um mês, o tutor levou o paciente ao hospital para realização de exame radiográfico controle que demonstrou menor expansão dos campos pulmonares direitos e suave opacificação intersticial difusa mais evidente em campos pulmonares direitos e opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar. Como o tutor não referiu nenhuma alteração digna de nota na anamnese e o exame físico não identificou alterações dignas de nota (Temperatura retal era de 39,2°C) foi decidido interromper a antibioticoterapia e realizar mais um estudo radiográfico após dez dias. Nessa reavaliação, paciente continuava em bom estado geral, segundo o tutor, e o único tratamento que estava sendo instituído era inalação com soro fisiológico e limpeza da ferida (sonda gástrica). O exame físico também não trouxe informações importantes (temperatura retal foi de 39°C). O hemograma realizado nessa ocasião demonstrou leucocitose (20.820 leucócitos) por neutrofilia e eosinofilia sem desvio a esquerda. A radiografia evidenciou boa expansão dos campos pulmonares direitos, opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar e suave opacificação intersticial esquerda, adjacente à área cardíaca,

ventralmente. Paciente recebeu alta clínica, e, posteriormente realizou correção da anomalia vascular e não apresentou maiores complicações.

#### **5.10. Caso 10. – Cão, shih-tzu, macho, 10 meses, 5,2 kg.**

Tutor levou o paciente para ser avaliado no setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET-USP para avaliação porque já tinha realizado diversas avaliações por colegas há mais de 5 meses para tratamento de pneumonia persistente (diagnosticada por colegas), tosse matinal e noturna e secreção nasal purulenta. Trouxe em seu histórico, tratamento prévio com antifúngicos, antibióticos (azitromicina, pentabiótico, amoxicilina associada a clavulanato de potássio), porém sem melhora do quadro clínico. Não foi relatada nenhuma outra alteração clínica como diminuição do apetite, síncope ou cianose. Ao exame físico, os parâmetros estavam normais, a temperatura retal era de 38,2°C e o cão apresentou tosse durante o atendimento. Foi coletado sangue para exames (hemograma, perfil renal e perfil hepático) e radiografias de tórax. Ao hemograma observou-se leucocitose (30.500 leucócitos) por neutrofilia sem desvio a esquerda, enquanto não houve alterações nas análises bioquímicas. Já o exame radiográfico mostrou opacificação bronco-intersticial difusa em região hilar e perihilar com padrão alveolar em lobo pulmonar médio direito e mais discretamente na margem ventral do lobo caudal direito com discreta opacificação da fissura interlobar local, além de área de aumento de volume de radiopacidade água, abaulada, correspondente a topografia do espaço pleural cranial esquerdo entre o primeiro e terceiro espaços intercostais com superposição e/ou afastamento do lobo pulmonar adjacente, porém não se exclui alteração de neoformação do próprio parênquima, e, no decúbito lateral direito, aparência de aumento de volume abaulado do linfonodo esternal em cerca de até 1,8 cm de extensão. Com isso, foi decidido realizar lavado bronco-alveolar para melhor avaliação do quadro e foi instituído tratamento apenas com acetilcisteína e inalação. Durante o lavado, foi coletada uma amostra da secreção nasal também.

O exame citológico do lavado bronco-alveolar revelou abundante celularidade, composta por neutrófilos íntegros e degenerados. Presença de

moderada quantidade de bacilos livres, por vezes encontradas dentro do citoplasma de neutrófilos, além de muco. A cultura do lavado bronco-alveolar foi positiva para *Bordetella bronchiseptica*. Já a análise citológica da secreção nasal mostrou moderada celularidade, composta por moderada quantidade de células epiteliais colunares livres e sem atípicas. Presença de moderada quantidade de neutrófilos íntegros e degenerados e discreta a moderada quantidade de macrófagos, nos quais encontraram-se por vezes bacilos intracitoplasmáticos. A cultura da secreção nasal coletada profundamente com auxílio de sonda uretral, foi positiva para *Escherichia coli*. Com isso foi prescrito tratamento com enrofloxacina na dose de 19 mg/kg uma vez ao dia até o retorno, prednisolona na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas por 5 dias, mucolítico e inalação

A tutora retornou após um mês, porém sem melhora do quadro. Relatou que a tosse parecia ter piorado e ainda apresentava secreção amarelada nasal. Durante o exame físico, não foi detectado nenhuma alteração digna de nota (temperatura retal era de 37,5°C), sendo assim, foi realizado um exame radiográfico controle que revelou evolução favorável do quadro inicial. Mostrou remissão do padrão alveolar em lobo médio e persistência da opacificação brônquica na região hilar e perihilar e suave padrão intersticial difuso no parênquima pulmonar do hemitórax direito e esquerdo. Além disso, não havia evidências de alterações em espaço pleural, topografia dos linfonodos intratorácicos e em luz de traquéia cervicotorácica. Foi decidido então interromper o uso da enrofloxacina, foi prescrito doxiciclina na dose de 10mg/kg a cada 24 horas por 10 dias, enquanto as outras prescrições foram mantidas.

Paciente foi levado para reavaliação 17 dias após, apresentando, segundo o tutor, intensa prostração, anorexia há um dia, cansaço fácil, tosse paroxística e espirros com eliminação de material catarral amarelado. Mais uma vez o exame físico não detectou alterações dignas de notas, salvo discretos estertores bilateralmente. Foram realizados novos exames bioquímicos que não evidenciaram nada digno de nota e um hemograma que mostrou uma leucocitose (18.130 leucócitos) por neutrofilia e monocitose sem desvio a esquerda. As radiografias torácicas mostraram opacificação de padrão alveolar em lobo caudal direito além da opacificação das paredes brônquicas em região hilar e perihilar. Foi prescrita enrofloxacina na dose de 10 mg/kg, uma vez ao dia

por via subcutânea por sete dias, e, após esse período por via oral até novas recomendações. Além disso, foi prescrito prednisona na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas por 5 dias além da manutenção do mucolítico, tapotagem e inalação.

O paciente foi levado um mês depois para uma nova reavaliação e o quadro clínico apresentava-se praticamente inalterado assim como seu exame físico. Foi realizado um novo exame radiográfico que revelou evolução desfavorável com nova área focal da opacificação alveolar em campo pulmonar esquerdo adjacente a área cardíaca ventral do quarto ao sexto espaços intercostais. Foi realizado também um hemograma controle que mostrou leucocitose (19.960 leucócitos) por neutrofilia, monocitose e eosinofilia sem desvio a esquerda. Foi prescrito então amoxicilina associada a clavulanato de potássio e prednisona na dose de 1 mg/kg a cada 24 horas por 7 dias seguido de metade da dose por mais 7 dias.

Após 10 dias paciente retornou com o relato que não apresentou melhora na tosse ou na secreção (esverdeada), porém, com uma melhora no quadro geral quando estava sendo medicada com dose maior de corticóide. O exame físico não trouxe informações dignas de nota e foram realizados mais um hemograma, que, mais uma vez mostrou leucocitose (20.800) por neutrofilia, monocitose e eosinofilia sem desvio a esquerda além de trombocitose (724 mil plaquetas) e uma avaliação radiográfica do tórax que mostrou discreta opacificação de parede de brônquios em região hilar, remissão completa da área de opacificação em campo pulmonar médio direito.

Após uma semana paciente foi levado por estar pior do quadro de tosse (produtiva). Foi realizado mais um exame radiográfico que não evidenciou alterações em cavidades nasais e discreta opacificação de paredes de brônquios em região hilar, sem alterações em relação ao parênquima pulmonar. Foi mantido tratamento com prednisona em dias alternados, inalação, mucolíticos e havia sido adicionado hidroxizine 1,2 mg/kg a cada 12 horas e spray de budesonida por via nasal. Após sete dias, paciente foi levado mais uma vez por apresentar piora no quadro clínico com mais tosse e maior quantidade de secreção nasal esverdeada. O exame físico revelou discreta crepitação bilateral e a temperatura retal era de 38,2°C. Foi realizada uma nova avaliação

radiográfica que mostrou piora do quadro pulmonar, com opacificação intersticial em região perihilar e ventral dos lobos pulmonares caudais, médio direito e porção caudal do lobo pulmonar cranial esquerdo. Com isso, foi mantido o tratamento anterior, exceto o hidroxizine que foi descontinuado.

Dez dias passados, o paciente foi levado para reavaliação porque além do quadro de tosse produtiva e secreção nasal, paciente apresentou tremores e episódios convulsivos. Ao exame radiográfico, demonstrou-se evolução favorável do quadro pulmonar com remissão da opacificação alveolar, porém, com evidência de opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar associada a suave padrão intersticial difuso. Foi interrompido o uso da acetilcisteína e prescrito fenobarbital e salmeterol associado a fluticasona por via inalatória. Após mais dez dias, animal foi reavaliado. Apresentava menos episódios convulsivos, no entanto, a tosse e a secreção esverdeada se mantinham. Foi realizado mais um exame radiográfico que demonstrou manutenção da evidência da opacificação de paredes de brônquios na região hilar e perihilar associada a suave padrão intersticial difuso. Também foi realizado um hemograma controle que evidenciou leucocitose (24100 leucócitos) por neutrofilia, linfocitose e eosinofilia sem desvio a esquerda. Foi realizado PCR para cinomose que deu positivo. Foi prescrito azitromicina na dose de 10 mg/kg a cada 72 horas.

Após um mês, paciente voltou para uma nova reavaliação. Apresentava alguns episódios de convulsão, alguns episódios de tremores e ainda apresentava tosse com secreção esverdeada. Foi realizado um novo hemograma que evidenciou leucocitose (28.900 leucócitos) por neutrofilia, linfocitose e eosinofilia sem desvio a esquerda enquanto os exames bioquímicos não trouxeram alterações dignas de nota. O exame radiográfico controle mostrou discreta opacificação das paredes brônquicas em região hilar e suave opacificação de padrão intersticial em lobo caudal direito. O animal foi vermifugado mais uma vez e o tratamento foi mantido. O paciente não retornou mais ao hospital para novas reavaliações.

### **5.11. Caso 11. – Cão, teckel, fêmea, 8 anos, 8 kg.**

Paciente atendido no setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET-USP, com histórico de atopia diagnosticada há 3 anos e tosse seca e produtiva (com episódios de eliminação de secreção esbranquiçada) há um ano sendo que 6 meses antes da consulta, após uma crise de tosse, paciente eliminou secreção esbranquiçada com estrias de sangue. Tratamento já havia sido prescrito por colegas com prednisolona na dose de 0,6 mg/kg a cada 12 horas, com discreta melhora no quadro de tosse e além de amoxicilina associada a clavulanato de potássio e teofilina, porém sem melhora clínica. Ao o exame físico, a temperatura retal era de 38,5°C, os linfonodos poplíteos apresentaram-se discretamente aumentados e auscultação cardiopulmonar detectou um sopro sistólico em foco mitral grau I (de I até VI) e discretas crepitações finas em hemitórax esquerdo.

Foram realizados exames de sangue (hemograma e bioquímicos), que não apresentaram alterações em seus valores de referência e radiografias torácicas que evidenciaram espessamento de paredes de brônquios na região hilar e perhilar associado a padrão intersticial difuso no parênquima, algumas paredes de brônquios apresentavam discreta tortuosidade da parede e alguns lúmens apresentaram radiopacidade água. Foi prescrito acetilcisteína na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas até a realização de lavado bronco-alveolar. O exame citológico do lavado bronco-alveolar revelou alta celularidade representada principalmente por polimorfonucleares com destaque para incremento de eosinófilos. Os neutrófilos apresentaram-se íntegros e, eventualmente, degenerados, os macrófagos foram raros. Com isso foi classificado com processo inflamatório neutrofílico e eosinofílico asséptico. A cultura da amostra coletada apresentou crescimento bacteriano para duas bactérias: *Staphylococcus pseudointermedius* e *Streptococcus mitis/oralis* com baixo perfil de resistência a antimicrobianos.

O paciente não retornou mais ao hospital para novas reavaliações.

### **5.12. Caso 12. – Cão, shih-tzu, fêmea, 1 ano, 6,3 kg.**

Animal foi atendido no setor de clínica médica de pequenos animais do HOVET-USP com histórico de tosse intensa e produtiva há mais de um mês. O tutor havia levado o paciente para avaliação por colega que realizou um exame radiográfico que evidenciou opacificação de paredes brônquicas de região hilar e perihilar com grande estrutura nodular de radiopacidade água homogênea localizada em lobo pulmonar cranial direito entre segundo e terceiro espaços intercostais ventrolateralmente ao trajeto traqueal torácico além de discreto abaulamento de porção cranioventral de tórax dorsalmente à segunda e terceira esternébras por radiopacidade água. Com isso, o médico veterinário diagnosticou broncopneumonia e prescreveu amoxicilina associada a clavulanato de potássio por 10 dias, porém, o tratamento não gerou melhora no quadro clínico.

Além desse histórico, o tutor não relatou, em anamnese, nenhuma outra alteração digna de nota como cianose, síncope ou alterações do apetite. Ao exame físico o paciente apresentava bom estado geral com mucosas róseas e nenhuma alteração foi detectada nem mesmo na auscultação cardiopulmonar. Foram realizados exames de sangue e adquiridas novas imagens radiográficas do tórax. O hemograma revelou como única alteração, leucocitose (29.400 leucócitos) por linfocitose, uma marcante eosinofilia de 6468 eosinófilos (normal até 1300) e monocitose. As análises bioquímicas do soro não mostraram nenhum a alteração. O novo exame radiográfico evidenciou evidente espessamento difuso das paredes brônquicas na região hilar e perihilar associado a suave padrão intersticial não estruturado difuso e evidência de pelo menos dois nódulos de radiopacidade água em campos pulmonares, sendo um, entre o segundo e terceiro espaços intercostais e na altura ventral da região traqueal e afastada da parede torácica (medindo ~1,7 x 1,3cm), e o outro, dorsal a região da carina, no quinto espaço intercostal do decúbito lateral direito (medindo ~1,4 x 1,2 cm). Foi realizado lavado bronco-alveolar para análise microbiológica e citológica do material coletado e prescrito prednisona na dose de 1,6 mg/kg a cada 12 horas por dois dias, e, após esse período, redução da dose para 1,2 mg/kg a cada 24 horas até novas recomendações. Além disso,

também foi prescrito acetil cisteína na dose de 6,3 mg/kg a cada 8 horas e inalação com solução fisiológica também até o retorno.



Figura 8. Foto do material obtido pela pelo lavado bronco-alveolar. Percebe-se coloração turva e material em suspensão.

A análise citológica do lavado bronco-alveolar mostrou predominância de população eosinofílica, em menor quantidade neutrofílica e de macrófagos e foi classificada como processo inflamatório eosinofílico, asséptico. Na cultura houve crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* com alto padrão de resistência a antimicrobianos (Apendice I).

Quando paciente foi reavaliado, após 17 dias, tutor referiu melhora clínica total após o tratamento instituído, porém apresentando poliúria, polidipsia e polifagia. O exame físico não detectou nenhuma alteração digna de nota. Foram solicitados novos exames sanguíneos e novas radiografias de tórax para que tutor trouxesse os resultados quando fosse passar em reavaliação. Foi decidido então, manter o tratamento com acetilcisteína e reduzir a dose de prednisona para 0,8 mg/kg a cada 24 horas por mais 7 dias e, em seguida, para 0,6 mg/kg uma vez ao dia até novas recomendações. O paciente não foi levado ao hospital para uma nova reavaliação do quadro clínico.

### **5.13. Análise descritiva dos resultados**

A tabela 1 mostra a população de cães incluídas no estudo. 91% (11/12) dos pacientes possuíam alguma raça definida, 58% (7/12) eram machos e a idade dos cães variou de 10 meses a 13 anos com uma média de aproximadamente 6,5 anos. A variação entre os dias que cada paciente levou para ser encaminhado para realização do lavado bronco-alveolar desde o início das manifestações respiratórias como tosse, dispneia, cianose etc. também apresentou uma grande amplitude, variando de 1 a 460 dias, com uma média de 214 dias e uma mediana de 227 dias. O peso médio dos pacientes foi de aproximadamente 14,8 kg (variação de 5,9 a 36,7 kg).

<b>CASO</b>	<b>Raça</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade(m)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Tempo até LBA (d)</b>
1	West highland white terrier	Macho	120	13,8	207
2	Whippet	Macho	72	9,9	365
3	Bernese mountain dog	Fêmea	96	33,1	87
4	Pastor alemão	Macho	60	24	275
5	Poodle	Macho	156	5,9	240
6	Bulldog francês	Fêmea	12	7,2	460
7	Srd	Macho	108	20	77
8	Labrador	Macho	144	36,7	240
9	Chow chow	Fêmea	36	6,8	1
10	Shih tzu	Macho	10	5,8	215
11	Dachshund	Fêmea	96	8	365
12	Shih tzu	Fêmea	12	6,3	37
	Média		76,8	14,8	214
	Mediana		84	8,9	228

Tabela 1. População dos cães que foram incluídos no estudo. O Tempo até o LBA representa quantos dias (d), aproximadamente, o paciente levou a ser submetido ao lavado bronco-alveolar (LBA) desde o início das manifestações clínicas relacionadas ao sistema respiratório. SRD – Sem raça definida; m – meses.

A tabela 2 mostra a distribuição radiográfica das alterações pulmonares, de cada um dos pacientes, encontradas no primeiro exame radiográfico realizado no Hospital Veterinário da FMVZ-USP, bem como alterações em região hilar e perihilar.

Caso	Distribuição das alterações radiográficas	Padrão radiográfico predominante	Alterações radiográficas em região hilar/perihilar
1	Difusa	Brônquico e intersticial	Nada digno de nota
2	Difuso	Alveolar	Nada digno de nota
3	Difuso	Intersticial	Espessamento brônquico
4	Lobo médio Direito; lobo cranial Direito	Opacificação alveolar homogênea; opacificação interstício-alveolar	Broncograma aéreo
5	Difuso; focal lobos caudais E e D	Intersticial; alveolar	Nada digno de nota
6	Lobos cranial, médio e parte do caudal D;	Alveolar;	Espessamento brônquico (lobos esquerdos)
7	Difusa	Interstício- alveolar	Espessamento brônquico
8	Difusa	Interstício- alveolar com broncogramas aéreos	Nada digno de nota
9	Porção ventral dos campos médio direito e cranial esquerdo	Alveolar	Espessamento brônquico
10	Campo pulmonar médio direito	Alveolar	Opacificação interstício-bronquial
11	Difuso	Intersticial	Espessamento brônquico
12	Difuso; próximo à traqueia e a carina	Intersticial; dois nódulos pulmonares.	Espessamento brônquico

Tabela 2. Principais alterações pulmonares detectadas no primeiro exame radiográfico realizado no HOVET-USP de cada paciente incluído no estudo.

Das 12 coletas de amostras por meio do lavado bronco-alveolar, 91% (11/12) apresentaram cultura bacteriana positiva. Duas das culturas foram positivas para mais de uma espécie bacteriana, que foram consideradas apenas como colonização por *Staphylococcus pseudintermedius* já que as culturas de *Ganulicatella elegans* e *Streptococcus mitis/oralis* provavelmente sejam contaminantes orais. Enterobactérias foram isoladas em 75% (9/12) dos pacientes sendo que os microrganismos mais prevalentes foram a *Escherichia coli* isolada em 18% (2/11) das culturas bacterianas positivas, *Pseudomonas aeruginosa* em 18% (2/11) e por bactérias *Klebsiella Sp.* em 18% (2/11). *Staphylococcus pseudintermedius* também foi isolada em dois pacientes (18%),

*Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter lwoffii* e *Bordetella bronchiseptica* foram isoladas em um paciente, cada uma (9%). Enquanto um paciente não apresentou cultura bacteriana positiva. A distribuição das culturas bacterianas de cada paciente pode ser vista na Tabela 3.

<b>Caso</b>	<b>Cultura Bacteriana</b>	<b>Exame citológico do LBA</b>
1	<i>Burkholderia cepacia</i>	Processo inflamatório crônico (não supurativo)
2	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Processo inflamatório agudo asséptico
3	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	análise negativa para inflamação ou infecção
4	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> / <i>Ganulicatella elegans</i>	Processo inflamatório agudo
5	<i>klebsiela pneumoniae</i>	processo inflamatório piogranulomatoso asséptico
6	não houve crescimento	processo inflamatório piogranulomatoso asséptico
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infecção por <i>Candida sp</i>
8	<i>Escherichia coli</i>	Processo inflamatório crônico
9	<i>Escherichia coli</i>	Processo inflamatório agudo séptico
10	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Processo inflamatório agudo séptico
11	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> / <i>Streptococcus mitis/oralis</i>	processo inflamatório piogranulomatoso asséptico
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	processo inflamatório eosinofílico, asséptico

Tabela 3. Resultado da cultura e da análise citológica obtida por lavado bronco-alveolar (LBA) de cada paciente incluído no estudo.

As tabelas 4 e 5 mostram os padrões de resistência aos antimicrobianos mais comumente utilizados na clínica de pequenos animais, encontradas nos microorganismos cultivados a partir das amostras coletadas pelo lavado bronco-alveolar e a taxa de resistência calculada pelas culturas testadas. Em nosso estudo, 77% (7/9) das culturas bacterianas eram resistentes a cefalexina, e 57% (4/7) foram resistentes a ceftriaxona. Das colônias cultivadas, 64% (4/11) eram sensíveis à amoxicilina associada clavulanato de potássio à enrofloxacin.

Antibióticos	Caso											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Amoxicilina + clavulanato de potássio</b>	S	R	S	S	R	0	R	R	S	S	S	NT
<b>Amoxicilina</b>	NT	R	NT	S	R	0	R	NT	S	NT	S	R
<b>Cefalexina</b>	S	R	S	NT	R	0	R	R	R	R	NT	R
<b>Ceftriaxona</b>	NT	NT	R	S	R	0	R	NT	S	NT	S	R
<b>Enrofloxacin</b>	S	S	S	R	R	0	I	S	S	S	S	I
<b>Doxiciclina</b>	S	S	S	R	NT	0	R	R	R	S	S	NT
<b>Norfloxacin</b>	S	S	S	R	R	0	I	S	S	S	S	S
<b>Sulfa + trimetoprim</b>	S	S	S	R	NT	0	R	S	S	I	S	NT

Tabela 4. Antibiógrama das culturas bacterianas coletadas via lavado bronco-alveolar dos principais antibióticos usados na clínica de pequenos animais. S- sensível; R - resistente; I resistência intermediária; NT não testado.

Antibióticos	Culturas Resistentes	Culturas Testadas	%
<b>Amoxicilina + clavulanato de potássio</b>	4	11	36
<b>Amoxicilina</b>	4	7	57
<b>Cefalexina</b>	7	9	77
<b>Ceftriaxona</b>	4	7	57
<b>Enrofloxacin</b>	4	11	36
<b>Doxiciclina</b>	4	9	44
<b>Norfloxacin</b>	3	11	27
<b>Sulfa + trimetoprim</b>	3	9	33

Tabela 1. Relação de entre número de culturas bacterianas testadas e o número de culturas resistentes. A coluna ilustrada com "%" representa a porcentagem de culturas resistentes.

Os padrões de resistência de todas as culturas bacterianas obtidas pelos lavados bronco-alveolares deste presente estudo podem ser consultados no Anexo I.

A tabela 6 mostra as principais manifestações clínicas que os tutores apresentaram na admissão dos pacientes, bem como sua temperatura retal e o número de leucócitos contados no primeiro hemograma realizado no HOVET-USP. A tosse foi a manifestação clínica mais comum, relatada por 8 tutores. Nenhum paciente apresentou hipertermia na admissão. O Apêndice II reúne os

resultados de exames de hemograma e bioquímicos de todos os pacientes no momento da admissão e antes da realização do lavado bronco-alveolar.

<b>Caso</b>	<b>Queixa Principal na admissão</b>	<b>Enfermidade de base</b>	<b>Leucócitos totais (Normal até 15.000)</b>	<b>Temperatura retal (°C)</b>
<b>1</b>	Tosse e dispnéia	Fibrose intersticial + bronquite crônica	10110	38,6
<b>2</b>	Tosse, hiporexia e dispnéia	Broncopneumonia eosinofílica	15120	38,1
<b>3</b>	Apatia e taquipnéia	Bronquite aguda?	28600	38,5
<b>4</b>	Hiporexia, perda de peso	Pneumonia crônica por aspiração	14990	38,8
<b>5</b>	Tosse, dispnéia e síncope	Broncopatia neutrofílica	25800	*
<b>6</b>	Tosse, hiporexia e dispnéia	Pneumonia por aspiração / broncopneumonia criptogênica	13570	39,3
<b>7</b>	Tosse, espirro e cansaço fácil, poliartrite	Pneumonia por aspiração secundária a megaesôfago	47700	39,2
<b>8</b>	Regurgitação, cianose e dispnéia	Pneumonia por aspiração secundária a megaesôfago	23000	38,8
<b>9</b>	Anorexia, perda de peso	Pneumonia por aspiração(dilatação esofágica /P4AAoD)	17400	38,6
<b>10</b>	Tosse e secreção nasal purulenta	Pneumonia infecciosa canina/cinomose	30500	38,2
<b>11</b>	Tosse	Bronquite neutrofílica	17400	38,5
<b>12</b>	Tosse	Broncopneumopatia neutrofílica/eosinofílica	29400	38,4

Tabela 6. Queixa principal, enfermidade de base, número de leucócitos absolutos e temperatura retal obtidos na admissão dos pacientes no HOVET -USP. \* não foi aferida a temperatura retal na admissão.

## 6. DISCUSSÃO

Ainda não há um exame considerado padrão ouro para diagnóstico definitivo de pneumonia bacteriana. Estudos mais recentes sugerem uma avaliação conjunta de diversos exames associados às condições clínicas do paciente. Hemograma e exames radiográficos torácicos devem ser os primeiros exames a serem realizados, e, se a suspeita clínica continuar, deve ser coletado material por meio de lavado bronco-alveolar para realização de cultura bacteriana e análise citológica, em busca de bactérias intracelulares em leucócitos (HAWKINS et al., 1994; LAPPIN et al., 2017; DEAR, 2019; JOHNSON, 2020).

Apesar de existirem fortes recomendações para coleta de material das vias respiratórias antes de se iniciar antibioticoterapia (LAPPIN et al., 2017; JOHNSON, 2020), o presente estudo mostrou que a realização do lavado bronco-alveolar ainda é um obstáculo na clínica médica de pequenos animais. Todos os animais atendidos, até mesmo os pacientes que não foram incluídos no presente estudo, foram atendidos por colegas e tratados com antibióticos antes de ser coletado material por lavado bronco-alveolar. Na maioria das vezes, os pacientes foram submetidos a diversos tipos de tratamento e, por não se obter um bom resultado, encaminhados. Isso fica evidenciado pela mediana do tempo desde o início das manifestações respiratórias até a realização do lavado bronco-alveolar (227 dias). O único paciente que teve o lavado bronco-alveolar prontamente realizado foi o animal descrito no Caso 9, mas, isso porque o paciente foi encaminhado ao HOVET-USP para colocação de um tubo gástrico e correção da anomalia vascular (persistência do 4º arco aórtico direito) causadora de dilatação esofágica cranial ao coração e, como já ia ser submetido a um procedimento anestésico, o responsável concordou que fosse realizado o lavado bronco-alveolar.

A maior parte das bactérias cultivadas, 72% (8/11 das culturas positivas), faziam parte da família das Enterobactérias. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e do gênero *Klebsiella* foram as mais comumente encontradas em nosso estudo. Existem diversas publicações sobre bactérias mais comumente encontradas em pacientes com suspeita de infecção do trato respiratório inferior.

Alguns autores relatam a família das Enterobactérias como microrganismos mais comumente encontrados em pneumonias secundárias a doenças pulmonares crônicas (HAWKINS, 2004) assim como foi encontrado no presente estudo. Esse é um dado extremamente importante, caso haja necessidade de iniciar o tratamento com antimicrobianos de forma empírica, já que essa família de bactérias possui uma resistência intrínseca à alguns antibióticos como algumas penicilinas (SPRATT; CROMIE, 1988). No entanto, um estudo realizado na Califórnia (Estados Unidos), avaliou a cultura bacteriana de mais de 100 lavados bronco-alveolares em cães e identificou o *Mycoplasma spp.* como bactéria mais comumente encontrada em pacientes com infecção do trato respiratório inferior, seguida pela *Pasteurella sp*, *Bordetella sp*, entetrobactérias e bactérias anaeróbicas (JOHNSON et al., 2013). Outro grupo, na Pensilvânia (RADHAKRISHNAN et al., 2007), encontrou *Bordetella bronchiseptica* como microorganismo mais prevalente (49% das culturas positivas) em pacientes com suspeita de pneumonia bacteriana, nos outros 51% estão presentes diversas outras bactérias como *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outras. Esse estudo foi realizado em filhotes com pneumonia comunitária (primária) e, em nosso estudo, nenhum paciente com esse perfil foi admitido. Outro viés dessa publicação, é que as amostras obtidas e descritas nesse estudo, foram coletadas via lavado transtraqueal, método de coleta que se dá pela inserção de um cateter pela traquéia, sem avançar profundamente pelas ramificações pulmonares e essa é uma região na qual naturalmente podem ser encontradas algumas bactérias, por não ser uma área estéril (HAWKINS; DENICOLA; PLIER, 1995; DEAR, 2019). Em Québec (Canadá) foi conduzido outro estudo que usou resultado de lavado transtraqueal, que relatou *Bordetella bronchiseptica* como bactéria mais comumente encontradas em pneumonias comunitárias, enquanto *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Streptococcus sp* e *Stapholococcus sp* foram os microrganismos mais encontrados em cães com pneumonias bacterianas por outras causas, incluindo aspiração (PROULX et al., 2014). Exceção feita ao estudo da Califórnia, os outros estudos que descrevem resistência e prevalência de microrganismos em infecções do trato respiratório inferior, valem-se apenas de uma cultura positiva obtida por coleta de material via lavado transtraqueal, não sendo realizada uma avaliação citológica da amostra obtida, sendo assim, a confirmação da pneumonia bacteriana ainda

mais difícil. No presente estudo, não foi realizada cultura específica para *Mycoplasma spp*, que é um tipo de cultura de maior complexidade e que não é realizada no HOVET- USP, sendo assim, não é possível estimar a participação deste microorganismos nos casos descritos previamente.

Alguns casos tiveram o isolamento de bactérias menos comumente isoladas, mas que são encontradas na flora normal da cavidade oral e que podem estar presentes na cultura como contaminantes, podendo, também, ser oportunistas e causar infecção por biofilme, como é o caso da *Granulicatella elegans* (GONZALEZ MORENO et al., 2019) e do *Streptococcus mitis/oralis*, que pode estar envolvida em bacteremia em pacientes humanos imunocomprometidos. Em humanos, causam bacteremia e endocardite bacteriana, com possibilidade de desenvolvimento de resistência a antimicrobianos (ADAMS et al., 2017). A bactéria *Burkholderia cepacia* (encontrada no paciente do caso 1) causa infecção oportunista (MAHENTHIRALINGAM; BALDWIN; DOWSON, 2008) em pacientes humanos com fibrose cística, provocando exacerbação do quadro pulmonar (LORD et al., 2020) e o animal do caso 1 tem fibrose pulmonar confirmada pela descrição da tomografia – o achado desta bactéria sugere que esta raça ou eventualmente outros cães com fibrose pulmonar possam ser susceptíveis a infecção por esta bactéria oportunista. A *Acinetobacter iwoffii*, isolada no caso 3, é amplamente distribuída na natureza e presente na flora oral/nasal de cães (SAPHIR; CARTER, 1976). Há relatos de infecções nosocomiais por *Acinetobacter sp* e ocorrência de resistência a múltiplos antimicrobianos (BAILIE et al., 1978).

Apesar de quase todos os pacientes que foram submetidos ao lavado bronco-alveolar neste estudo terem apresentado cultura bacteriana positiva (11/12) não é possível afirmar, somente com esse dado, que todos eles possuíam pneumonia bacteriana. Isso porque ainda não há um padrão definitivo para essa afecção (JOHNSON et al., 2013). Um estudo sugere uma contagem quantitativa de bactérias de  $1,7 \times 10^3$  unidades formadoras de colônia(UFC)/mL para diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior (PEETERS et al., 2000). No entanto, em nenhum dos casos presentes neste estudo foi realizada esse tipo de contagem. Outro achado que precisa ser considerado quando se suspeita de infecção do trato respiratório inferior é a presença de bactérias

intracitoplasmáticas (JOHNSON et al., 2013) e tal achado só foi encontrado em apenas dois dos casos descritos (caso 9 e caso 10).

Além disso, acreditava-se que as regiões mais distais do sistema respiratório, isto é, as vias aéreas menores (bronquíolos, bronquíolos respiratórios) e os alvéolos eram estéreis. No entanto, estudos recentes sugerem a presença de uma microbiota pulmonar em cães e em humanos saudáveis (MAN; DE STEENHUIJSEN PITERS; BOGAERT, 2017; FASTRÈS et al., 2019; VIENTÓS-PLOTTS et al., 2019). Tais dados sugerem que se deve realizar uma avaliação mais rigorosa e padronizada das amostras coletadas por lavado bronco-alveolar para melhor condução de casos suspeitos de infecção do trato respiratório inferior.

A análise citológica do lavado bronco-alveolar de 66% (8/12) dos pacientes atendidos neste estudo mostrou um processo primariamente asséptico pulmonar. Apesar de todos os pacientes terem sido tratados com antimicrobianos, a recidiva das manifestações clínicas após a administração de antibióticos sugere que os pacientes em questão possuíam uma doença inflamatória primária de base (exceção feita ao paciente do caso 7 que possuía megaesôfago). Já é bem descrita a presença de processos inflamatórios primários mediados por diferentes tipos celulares, como eosinófilos, neutrófilos e até mesmo linfócitos e a contagem diferencial dos leucócitos presentes no lavado bronco-alveolar é a técnica usada para diferenciar esses processos entre si (HAWKINS et al., 1994; JOHNSON et al., 2016, 2019; JOHNSON; VERNAU, 2019). Apesar da contagem celular diferencial não ser realizada no HOVET, dificultando o diagnóstico definitivo das afecções pulmonares inflamatórias, todos os pacientes, em algum momento, foram tratados (empiricamente) com corticoesteróides associados a um antimicrobiano, e, isso pode justificar a melhora parcial que apresentaram, fazendo com que o clínico associasse o incremento às manifestações clínicas ao uso dos antibióticos. Sendo assim, é possível imaginar que a realização de lavado bronco-alveolar pode reduzir drasticamente o uso de antimicrobianos e, por sua vez, o aparecimento de bactérias multirresistentes (WEESE et al., 2015), já que esses pacientes são mais beneficiados com o uso de imunomoduladores ou supressores. No entanto, devido ao grande intervalo de tempo do início das manifestações clínicas até a

realização do lavado bronco-alveolar, não é possível ter certeza se os pacientes não tiveram infecção oportunista pulmonar no curso da doença.

Alguns dos pacientes encaminhados para lavado bronco-alveolar, possuíam uma doença de base conhecida para reinfecções pulmonares. Os cães relatados nos casos 7 e 8 apresentavam megaesôfago que é uma alteração esofágica que requer um manejo bastante delicado e trabalhoso e, mesmo que seja realizado adequadamente, propicia o desenvolvimento de pneumonia secundária à aspiração (DEAR, 2019; JOHNSON, 2020). O caso 9 tinha persistência do quarto arco aórtico direito que não havia sido corrigido cirurgicamente ainda, apesar de ter três anos de idade, também apresenta dilatação esofágica, porém esta ocorre cranialmente à base cardíaca, e ocorre pela constrição do esôfago pela passagem do ligamento arterioso sobre o esôfago em decorrência da persistência do 4º arco aórtico. O conteúdo retido no esôfago pode conter diversas bactérias, fungos ou até ácido estomacal, que pode ser aspirado se o paciente apresentar regurgitação desse conteúdo, podendo causar uma contaminação ou inflamação pulmonar (MUKHOPADHYAY; KATZENSTEIN, 2007; SHERMAN; KARAGIANNIS, 2017). Sendo assim, animais com alteração esofágica podem apresentar diversos episódios aspirativos desse material e, provavelmente, causar colonização pulmonar por diferentes microorganismos ao decorrer de sua vida. Logo, a realização de um lavado bronco-alveolar pode identificar a presença de uma possível bactéria que esteja colonizando o pulmão em um certo momento possibilitando uma antibioticoterapia adequada que cause resolução do quadro infeccioso pulmonar, caso seja confirmado. No entanto, a pré-existência da alteração esofágica expõe o paciente à recorrência de infecção do trato respiratório inferior como citado anteriormente, fazendo com que seja necessária uma nova coleta de material por lavado bronco-alveolar, sempre que as manifestações clínicas reaparecerem, para identificar a presença ou não do novo patógeno aspirado.

Nos casos 7 e 8, no momento da realização do lavado bronco-alveolar, os pacientes apresentavam manifestações clínicas como tosse, associada a padrão alveolar encontrado em suas radiografias torácicas. No entanto, seus achados citológicos não foram compatíveis com pneumonia bacteriana e isso pode ser

explicado porque, em casos de aspiração de conteúdo gástrico, as alterações pulmonares podem ser similares entre pneumonias e pneumonites, tornando bastante difícil sua diferenciação (MARIK, 2001; JOHNSON, 2020). Além disso, nesses casos, o lavado bronco-alveolar visa identificar com maior clareza qual agente etiológico pode estar colonizando o pulmão. Como a anomalia esofágica, na maioria das vezes, não é resolvida, as aspirações desse conteúdo tendem a continuar causando recidiva dos quadros inflamatórios e infecciosos pulmonares (como visto no paciente descrito no caso 7).

O cão descrito no caso 9 (Chow chow) não apresentava em seu histórico manifestações como tosse ou dispnéia. No entanto, esta paciente apresentou achados radiográficos e hematológicos além de análise microbiológica e citológica da amostra obtida por lavado bronco-alveolar compatíveis com pneumonia bacteriana. Como esse foi o único paciente que prontamente já foi encaminhado para coleta de material, sugere que um menor tempo para a realização do lavado bronco-alveolar pode ser mais eficaz no diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior. Além disso, a antibioticoterapia em todos os casos foi realizada, inicialmente, por via oral. Assumindo que não seja possível saber a dose e o tempo que demora para a medicação realmente avançar pela dilatação esofágica e alcançar o estômago e intestino, sugere-se os pacientes com alteração esofágica não consigam obter uma concentração sérica adequada dos antimicrobianos, dificultando o tratamento mesmo para bactérias com baixo perfil de resistência à antibióticos.

A análise citológica e cultura do lavado bronco-alveolar mostraram-se importantes tanto para a condução dos quadros clínicos, quanto para o estabelecimento de prognóstico dos pacientes incluídos neste estudo. Os animais descritos nos casos 2 e 5 vieram a óbito pouco tempo após a realização do lavado bronco-alveolar. Ambos os pacientes receberam diversos tipos de antibióticos ao longo de seus quadros clínicos e, apesar do cultivo bacteriano positivo, em nenhuma de suas análises citológicas foram encontradas bactérias intracitoplasmáticas, achado citológico importante para estabelecimento correto do diagnóstico. Isso sugere que o uso de corticóides de forma mais agressiva e precoce, poderia ter alterado o desfecho desses pacientes. Os cães descritos no caso 1 e 3 não apresentaram, na análise citológica das amostras coletadas via

lavado bronco-alveolar, sinais de processos inflamatórios ativos, e, suas culturas bacterianas mostraram bactérias sensíveis a quase todos antibióticos testados que, levando em consideração o resultado do exame citológico, provavelmente deveriam ser bactérias comensais ou contaminantes que foram coletadas durante o procedimento. Porém deve-se também considerar que frequentemente, a broncopneumonia é causada por bactérias oportunistas presentes na flora normal da orofaringe o que enfatiza a importância de fatores predisponentes para o desenvolvimento de pneumonia bacteriana, como infecções virais, defeitos anatômicos, alteração imunológica, doenças concomitantes (HAMENT et al., 1999; BAIK et al., 2000; CRAPO et al., 2000; BUONAVOGLIA; MARTELLA, 2007; COHN; REINERO, 2007; CRAVEN; HJALMARSON, 2010; ALMIRALL et al., 2017; DARCY; HUMM; TER HAAR, 2018; DEAR, 2019).

Os pacientes que tiveram achados citológicos compatíveis com infecção do trato respiratório inferior (casos 9 e 10) receberam tratamento antimicrobiano conforme padrão de susceptibilidade encontrado no antibiograma. No entanto, o animal descrito no caso 10 não apresentou melhora satisfatória com o tratamento instituído, e isso pode estar relacionado com o posterior quadro de cinomose que foi diagnosticado nesse cão, na verdade, possivelmente o vírus da cinomose já o estava predispondo às recorrentes infecções respiratórias, e ele também pode ter tido doença respiratória canina, já que foi isolada *Bordetella bronchisptica*. O paciente do caso 6 foi o único que não apresentou cultura bacteriana positiva, porém, é o paciente que mais demorou a ser encaminhado para realização de lavado bronco alveolar (460 dias estimados desde a primeira manifestação clínica respiratória) e se beneficiou mais quando foi instituída terapia de imunomodulação. Os cães dos casos 11 e 12 não realizaram muitos retornos no hospital, porém, tudo indica que esses pacientes se beneficiariam mais com terapia imunossupressora por possuírem processos inflamatórios ativos: bronquite crônica (neutrofílica) e broncopneumopatia eosinofílica granulomatosa, respectivamente.

O caso 4 provavelmente foi o caso que a realização do lavado bronco-alveolar foi menos capaz de alterar o prognóstico, já que, a lesão pulmonar prévia era tão grave que culminou na excisão cirúrgica do órgão.

Uma limitação do estudo é que nem todas as bactérias cultivadas dos lavados bronco-alveolares foram testadas de forma padronizada para avaliação de resistência a agentes antimicrobianos. Por exemplo, a ceftriaxona, uma importante cefalosporina de 3ª geração usada em internações (permite aplicação endovenosa) não foi testada em 4 das 11 culturas positivas (36% das amostras) e tal fato pode ocultar informações importantes sobre perfil de resistência bacteriana já que das 7 culturas testadas, 4 possuíam resistência à essa droga (57% de resistência). Além disso, não foram realizadas culturas para anaeróbios e anaeróbios obrigatórios, que são isolados em muitos casos de pneumonia bacteriana em cães (DEAR, 2019).

Conforme descrito em literatura (LAPPIN et al., 2017), o exame radiográfico isolado não pode ser usado como única justificativa para início de antibioticoterapia. Dos cães incluídos no estudo, 66% (8/12) possuíam em seu primeiro exame radiográfico realizado no HOVET-USP pelo menos uma região com padrão alveolar, no entanto, quando confrontamos esses achados com a análise citológica, percebe-se que apenas dois deles apresentavam evidências de infecção do trato respiratório inferior. Leucocitose estava presente em 58% (7/12) dos pacientes incluídos no estudo e nenhum deles apresentou hipertermia durante o exame físico. Leucocitose também é um dado que não pode ser avaliado isoladamente para diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior já que é um dado possível de ser encontrado em doenças pulmonares eosinofílicas (JOHNSON et al., 2019). Além disso, pode não estar presente em pacientes com pneumonia (RADHAKRISHNAN et al., 2007) e, em estudos realizados em humanos, há evidências que idosos podem não apresentar leucocitose e, quando isso acontece, a mortalidade é bem mais alta (HENIG; KAYE, 2017).

A maioria dos pacientes (66%), segundo seus tutores, apresentavam tosse como uma das manifestações clínicas mais importante quando admitidos no HOVET-USP. A leucocitose estava presente em 75% dos pacientes e nenhum deles apresentou hipertermia durante o tempo que foram acompanhados no HOVET. Esses dados reforçam que não há um achado de exame físico ou no hemograma que seja capaz, isoladamente, de diagnosticar pneumonia bacteriana com precisão já que, após a coleta de material por lavado

broncoalveolar e da associação da análise citológica e cultura bacteriana, apenas dois pacientes possuíam indícios definitivos de infecção do trato respiratório inferior.

Apesar do presente estudo se tratar de uma série de casos (não permite determinar causalidade nem associações) e com um número restrito de casos incluídos, serve como primeira avaliação de prevalência dos microorganismos mais comumente isolados e seu espectro de sensibilidade/resistência. Além disso, permite auxiliar na geração de hipóteses para futuros estudos.

## **7. CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstra a importância da análise do lavado broncoalveolar, evidenciando que as informações obtidas por esse tipo de avaliação podem ser cruciais para o direcionamento e ajuste da conduta clínica para cada paciente com suspeita de infecção do trato respiratório inferior. Dados de anamnese, radiografias de tórax, leucocitose, podem fornecer indicativos, porém não possuem precisão suficiente para diagnosticar definitivamente pacientes com suspeita de pneumonia bacteriana. É necessário salientar que, esse estudo mostrou um alto padrão de resistência bacterianas a antimicrobianos da classe das cefalosporinas, e uma tendência a menor padrão de resistência às quinolonas, especialmente a norfloxacina.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. M. et al. Streptococcus mitis and S. oralis lack a requirement for CdsA, the enzyme required for synthesis of major membrane phospholipids in bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 1–11, 2017.
- ALMIRALL, J. et al. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. **Respiration**, v. 94, n. 3, p. 299–311, 2017.
- BAIK, I. et al. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 20, p. 3082–3088, 2000.
- BAILIE W. E., STOWE, E. C. , AND SCHMITT, A. M. Aerobic bacterial flora of oral and nasal fluids of canines with reference to bacteria associated with bites. **J Clin Microbiol.**, v. 7, n. 2, p. 223–231, 1978.
- BIANCO, Z. et al. Risk Factors and Outcomes in Dogs With Respiratory Disease Undergoing Diagnostic Airway Lavage. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. April, 2020.
- BUCKLAND, E. L. et al. Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. **Veterinary Record**, v. 179, n. 19, p. 489, 2016.
- BUONAVOGLIA, C.; MARTELLA, V. Canine respiratory viruses. **Veterinary Research**, v. 38, n. 2, p. 355–373, 2007.
- CHENG, J. et al. Left destroyed lung caused by a pen cap in the left lower lobe bronchus “swallowed” 25 years ago. v. 7, n. 22, p. 1–6, 2019.
- COHN, L. A. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. [s.l: s.n.]
- COHN, L. A.; REINERO, C. R. Respiratory Defenses in Health and Disease. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 37, n. 5, p. 845–860, 2007.
- CRAPO, J. D. et al. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 5, p. 1983–1986, 2000.
- CRAVEN, D. E.; HJALMARSON, K. I. Ventilator-Associated Tracheobronchitis and Pneumonia : Thinking Outside the Box. v. 01805, n. Suppl 1, p. 59–66, 2010.
- DARCY, H. P.; HUMM, K.; TER HAAR, G. Retrospective analysis of incidence, clinical features, potential risk factors, and prognostic indicators for aspiration pneumonia in three brachycephalic dog breeds. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 253, n. 7, p. 869–876, 2018.

- DEAR, J. D. Bacterial Pneumonia in Dogs and Cats: An Update. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.10.007>>.
- DUTIL, L. et al. Ceftiofur resistance in Salmonella enterica serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 48–54, 2010.
- EPSTEIN, S. E.; MELLEMA, M. S.; HOPPER, K. Airway microbial culture and susceptibility patterns in dogs and cats with respiratory disease of varying severity. v. 20, n. 6, p. 587–594, 2010.
- FASTRÈS, A. et al. Assessment of the Lung Microbiota in Healthy Dogs and Dogs With Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Impact of Breed and Disease. **Proceedings of the 37th Symposium of the Veterinary Comparative Respiratory Society, Caen, France**, p. 1–13, 2019.
- FERNANDES MR, SELLERA FP, MOURA Q, CARVALHO MPN, ROSATO PN, CERDEIRA L, L. N. Zoonothronotic Transmission of Drug- Resistant Pseudomonas aeruginosa, Brazil. **Emerg Infect Dis.** 2018 Jun;**24(6):1160-1162.**, v. 24, n. 6, p. 1160–162, 2018.
- FLEMING, A. Nobel Lecture: Penicillin. **Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962**, p. 83–93, 1945.
- GONZALEZ MORENO, M. et al. In vitro antimicrobial activity against Abiotrophia defectiva and Granulicatella elegans biofilms. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 74, n. 8, p. 2261–2268, 2019.
- HAMENT, J.-M. et al. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 26, n. 3–4, p. 189–195, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01389.x>>.
- HAWKINS, E. C. et al. Cytologic characterization of bronchoalveolar lavage fluid collected through an endotracheal tube in cats. **American journal of veterinary research**, v. 55, n. 6, p. 795–802, 1994.
- HAWKINS, E. C. **Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats.** [s.l.: s.n.]
- HAWKINS, E. C.; DENICOLA, D. B.; KUEHN, N. F. Bronchoalveolar Lavage in the Evaluation of Pulmonary Disease in the Dog and Cat: State of the Art. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 5, p. 267–274, 1990.
- HAWKINS, E. C.; DENICOLA, D. B.; PLIER, M. L. **Cytological Analysis of Bronchoalveolar Lavage Fluid in the Diagnosis of Spontaneous Respiratory Tract Disease in Dogs: A Retrospective Study** **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 1995. .
- HENIG, O.; KAYE, K. S. Bacterial Pneumonia in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 4, p. 689–713, 2017.

- HILLIER, A. et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). **Veterinary Dermatology**, v. 25, n. 3, 2014.
- IANNINO, F. et al. Campylobacter and antimicrobial resistance in dogs and humans: “One health” in practice. **Veterinaria Italiana**, v. 55, n. 3, p. 203–220, 2019.
- JOHNSON, L. R. et al. Microbiologic and cytologic assessment of bronchoalveolar lavage fluid from dogs with lower respiratory tract infection: 105 cases (2001-2011). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 259–267, 2013.
- JOHNSON, L. R. et al. Bronchoscopy, Imaging, and Concurrent Diseases in Dogs with Bronchiectasis: (2003-2014). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 247–254, 2016.
- JOHNSON, L. R. et al. Eosinophilic bronchitis, eosinophilic granuloma, and eosinophilic bronchopneumopathy in 75 dogs (2006-2016). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 2217–2226, 2019.
- JOHNSON, L. R. **Canine and Feline Respiratory Medicine Second**. 2 ed ed. [s.l.: s.n.]
- JOHNSON, L. R.; VERNAU, W. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in 104 dogs (2006-2016). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1315–1321, 2019.
- JOSEPH, C.; TOGAWA, Y.; SHINDO, N. Bacterial and viral infections associated with influenza. **Influenza and other Respiratory Viruses**, v. 7, n. SUPPL.2, p. 105–113, 2013.
- JOSHI, N.; WALTER, J. M.; MISHARIN, A. V. Alveolar Macrophages. **Cellular Immunology**, v. 330, n. January, p. 86–90, 2018. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.005>>.
- KHILNANI, G. C. et al. Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 15, n. 1, p. 16–23, 2011.
- KÖCK, R. et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 12, p. 1241–1250, 2018.
- KOGAN, D. A. et al. Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 11, p. 1748–1755, 2008. Disponível em:  
<<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.233.11.1748>>.
- LAPPIN, M. R. et al. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2,

p. 279–294, 2017.

LAVAN, R.; KNESL, O. Prevalence of canine infectious respiratory pathogens in asymptomatic dogs presented at US animal shelters. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 9, p. 572–576, 2015.

LEMESSURIER, K. S. et al. Respiratory Barrier as a Safeguard and Regulator of Defense Against Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. February, 2020.

LIM, S. et al. Bronchoalveolar lavage affects computed tomographic and radiographic characteristics of the lungs in healthy dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 59, n. 5, p. 564–570, 2018.

LORD R, JONES AM, H. A. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. 1–19, 2020.

LUNA, C. M. et al. Animal models of ventilator-associated pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 1, p. 182–188, 2009.

LUTZ, B. et al. Antimicrobial prescriptions and adherence to prudent use guidelines for selected canine diseases in Switzerland in 2016. **Veterinary Record Open**, v. 7, n. 1, p. 1–15, 2020.

MAHENTHIRALINGAM, E.; BALDWIN, A.; DOWSON, C. G. Burkholderia cepacia complex bacteria: Opportunistic pathogens with important natural biology. **Journal of Applied Microbiology**, v. 104, n. 6, p. 1539–1551, 2008.

MAN, W. H.; DE STEENHUIJSEN PITERS, W. A. A.; BOGAERT, D. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 5, p. 259–270, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>>.

MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. Aspiration pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 651–663, 2019.

MARIK, P. E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 9, p. 665–671, 2001.

MOCHIZUKI, M. et al. Etiologic Study of Upper Respiratory Infections of Household Dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70, n. 6, p. 563–569, 2008.

MORLEY, P. S. et al. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 4, p. 617–629, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095186>>.

MUKHOPADHYAY, S.; KATZENSTEIN, A. L. A. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: A clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or

resection specimens. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 31, n. 5, p. 752–759, 2007.

PAVELSKI, M. et al. Single-aliquot, non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in the diagnosis of metastatic mammary tumours in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, n. 3, p. 168–173, 2017.

PEETERS, D. E. et al. Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 5, p. 534–541, 2000.

PELTOLA, V. T.; MCCULLERS, J. A. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. **Pediatr Infect Dis J**, v. 23, n. 1 Suppl, p. S87–97, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730275>>.

POMBA, C. et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 4, p. 957–968, 2017.

PRIESTNALL, S. L. et al. New and Emerging Pathogens in Canine Infectious Respiratory Disease. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 492–504, 2014. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300985813511130>>.

PROULX, A. et al. In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 24, n. 2, p. 194–200, 2014.

RADHAKRISHNAN, A. et al. Community-acquired infectious pneumonia in puppies: 65 Cases (1993-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 10, p. 1493–1497, 2007.

RAJAMÄKI, M. M. et al. Effect of repetitive bronchoalveolar lavage on cytologic findings in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 1, p. 13–16, 2001.

RHEINWALD, M. et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from 502 dogs with respiratory signs. **Veterinary Record**, v. 176, n. 14, p. 357–357, 2015. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/lookup/doi/10.1136/vr.102694>>.

ROBBINS, S. N. et al. Antimicrobial Prescribing Practices in Small Animal Emergency and Critical Care. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. February, p. 1–14, 2020.

RUIZ, M. et al. Severe Community-acquired Pneumonia Risk Factors and Follow-up Epidemiology antimicrobial treatment will also have to take into account local trends of changing microbial pat. **Critical Care Medicine**, v. 1987, n. October 1996, p. 923–9, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471620>>.

SAPHIR, D. A.; CARTER, G. R. Gingival flora of the dog with special reference to bacterial associated with bites. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 3, n. 3, p. 344–349, 1976.

- SCHULTZ, R. M.; ZWINGENBERGER, A. Radiographic, computed tomographic, and ultrasonographic findings with migrating intrathoracic grass awns in dogs and cats. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 49, n. 3, p. 249–255, 2008.
- SCHULZ, B. S. et al. Detection of respiratory viruses and Bordetella bronchiseptica in dogs with acute respiratory tract infections. **Veterinary Journal**, v. 201, n. 3, p. 365–369, 2014.  
Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.019>>.
- SCHULZE, H. M.; RAHILLY, L. J. Aspiration pneumonia in dogs: Pathophysiology, prevention, and diagnosis. **Compendium: Continuing Education For Veterinarians**, v. 34, n. 12, p. 1–7, 2012.
- SHERMAN, R.; KARAGIANNIS, M. Aspiration Pneumonia in the Dog: A Review. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 1–7, 2017.
- SPRATT, B. G.; CROMIE, K. D. Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative Bacteria. v. 10, n. 4, p. 699–711, 1988.
- TENWOLDE, A. C. et al. The role of bronchoscopy in foreign body removal in dogs and cats: 37 Cases (2000-2008). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1063–1068, 2010.
- VIENTÓS-PLOTTS, A. I. et al. Respiratory Dysbiosis in Canine Bacterial Pneumonia: Standard Culture vs. Microbiome Sequencing. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. October, p. 1–10, 2019.
- VIITANEN, S. J.; LAPPALAINEN, A.; RAJAMÄKI, M. M. Co-infections with Respiratory Viruses in Dogs with Bacterial Pneumonia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 544–551, 2015.
- WEESE, J. S. et al. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. **Veterinary Medicine International**, v. 2011, 2011.
- WEESE, J. S. et al. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 487–498, 2015.
- WILSON, D.; MONNET, E. Risk factors for the development of aspiration pneumonia after unilateral arytenoid lateralization in dogs with laryngeal paralysis: 232 cases (1987–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 248, n. 2, p. 188–194, 2016.
- WORKMAN, H. C. et al. Capnocytophaga cynodegmi in a rottweiler dog with severe bronchitis and foreign-body pneumonia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 12, p. 4099–4103, 2008.

## APÊNDICE I –

Apêndice 1. Antibiograma das culturas bacterianas obtidas via lavado bronco-alveolar dos pacientes incluídos neste estudo. S- sensível; R- resistente; I- resistência intermediária; NT – não testada.

<b>Antibiótico testado</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>Amoxicilina + clavulanato de potássio</b>	S	R	S	S	R	0	R	R	S	S	S	NT
<b>Amicacina</b>	S	R	NT	S	R	0	S	S	S	S	NT	R
<b>Amoxicilina</b>	NT	R	NT	S	R	0	R	NT	S	NT	S	R
<b>Ampicilina</b>	NT	R	S	R	R	0	NT	R	S	R	NT	NT
<b>Azitromicina</b>	NT	NT	S	R	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT
<b>Cefalexina</b>	S	R	S	NT	R	0	R	R	R	R	NT	R
<b>Cefalotina</b>	NT	NT	NT	S	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT
<b>Cefovecina sódica</b>	S	S	NT	S	R	0	R	R	S	R	S	NT
<b>Cefoxitina</b>	NT	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<b>Cefpodoxima</b>	S	R	NT	NT	R	0	R	R	S	R	NT	NT
<b>Ceftiofour</b>	S	S	NT	NT	R	0	R	R	S	R	NT	R
<b>Ceftriaxona</b>	NT	NT	R	S	NT	0	R	NT	S	NT	S	R
<b>Ciprofloxacina</b>	S	S	S	R	R	0	I	S	S	S	S	S
<b>Clindamicina</b>	NT	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT
<b>Cloranfenicol</b>	S	S	NT	S	R	0	R	S	S	I	S	NT
<b>Doxiciclina</b>	S	S	S	R	NT	0	R	R	R	S	S	NT
<b>Enrofloxacina</b>	S	S	S	R	R	0	I	S	S	S	S	I
<b>Gentamicina</b>	S	R	S	I	R	0	S	R	S	S	S	R
<b>Imipenem</b>	S	R	NT	NT	R	0	S	S	S	I	NT	S
<b>Marbofloxacina</b>	S	S	NT	R	R	0	S	S	S	S	S	S
<b>Nitrofurantoína</b>	S	R	NT	S	R	0	R	S	S	R	S	NT
<b>Norfloxacina</b>	S	S	S	R	R	0	I	S	S	S	S	S
<b>Oxacilina</b>	NT	NT	NT	S	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT
<b>Polimixina B</b>	NT	NT	NT	NT	NT	0	S	NT	NT	NT	NT	NT
<b>Rifampicina</b>	NT	NT	NT	S	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT
<b>Sulfa + trimetoprim</b>	S	S	S	R	NT	0	R	S	S	I	S	NT
<b>Tobramicina</b>	NT	NT	NT	NT	R	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<b>Neomicina</b>	NT	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT

<b>Penicilina</b>	NT	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT
<b>Vancomicina</b>	NT	NT	NT	S	NT	0	NT	NT	NT	NT	S	NT

## APENDICE II

Apêndice 1. Resultados dos hemogramas e das análises bioquímicas dos pacientes, no momento na admissão e, em alguns casos, anteriormente a realização do lavado bronco-alveolar, incluídos no estudo.

Hemograma		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 6
<b>Data</b>		04/10/2018	26/04/2019	20/09/2019	05/11/2019	27/11/2019	02/06/2020	21/11/2020	28/08/2021
<b>Eritrograma</b>	Hemácias (x10 <sup>6</sup> / μl)	6,1	7,5	4	5,2	9,3	6	5,72	6,7
	Hemoglobina (g/dL)	14,3	17,1	8,7	11,5	19,5	13,2	13,3	16,2
	Hematócrito (%)	44	52	29	33	57	39	39,5	46
	VCM (fL)	72	70	71	63	62	65	69	68
	HCM (pg)	24	23	22	22	21	22	23,2	24
	CHCM (%)	33	33	30	35	34	33	33,7	36
	Reticulócitos (%)			1,37%					
	Reticulócitos absoluto (/μl)			55200					
<b>Observação</b>				anisocitos e + howell Jolly (+)					

Hemograma		Caso 7	Caso 7	Caso 8	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Data		3/4/2018	04/05/2018	17/1/2017	04/05/2018	19/8/2019	31/10/2018	14/8/2019	3/7/2019
<b>Eritrograma</b>	Hemácias (x106/ µl)	4,5	5,5	5,8	5,3	7,8	7,1	7,13	7,3
	Hemoglobina (g/dL)	10,4	12,9	13	12,2	14,7	15,7	15,7	16,7
	Hematócrito (%)	32	38	39	35	43	44	45	46
	VCM (fL)	70	70	67	67	55	62	63	63
	HCM (pg)	23	24	22	23	19	22	22	23
	CHCM (%)	33	34	33	34	34	36	34	36
	Reticulócitos (%)								
	Reticulócitos absoluto (/µl)								
<b>Observação</b>									

Hemograma		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 6
Leucograma	Leucócitos (/μl)	10110	15120	28600	27200	14990	25800	13570	11530
	Neutrófilos segmentados (/μl)	6430	7480	25740	23936	10980	17802	8430	7320
	Neutrófilos bastonetes (/μl)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Linfócitos (/μl)	2530	2,89	2288	1360	2070	2580	3000	2600
	Eosinófilos (/μl)	130	3270	286	816	260	2064	260	160
	Monócitos (/μl)	810	1060	286	1088	1660	3354	1690	1410
	Basófilos (/μl)	190	420	0	0	20	0	210	20
<b>Plaquetas (x 103/μl)</b>		524	247	774	475	121	367	641	473
<b>Observação</b>				neutrófilos tóxicos +			monócito reativo +		

Hemograma		Caso 7	Caso 7	Caso 8	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
<b>Leucograma</b>	Leucócitos (/μl)	47700	40700	23000	19720	17400	30500	17400	29400
	Neutrófilos segmentados (/μl)	42453	34188	18400	15110	13140	24705	14964	11760
	Neutrófilos bastonetes (/μl)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Linfócitos (/μl)	1908	2442	3220	2930	2790	4270	1218	7056
	Eosinófilos (/μl)	954	2442	690	260	460	305	1044	6468
	Monócitos (/μl)	2385	1628	690	1200	950	1220	174	3528
	Basófilos (/μl)	0	0	0	230	60	0	0	588
<b>Plaquetas (x 103/μl)</b>		151	61	295	205	582	574	245	389
<b>Observação</b>		neutrofilos tóxicos +	neutrofilos tóxicos + macroplaquetas +			Macroplaquetas +	neutrofilos tóxicos +	monócitos e linfócitos reativos +	

<b>Bioquímico</b>	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>	<b>Caso 5</b>	<b>Caso 6</b>	<b>Caso 6</b>
<b>Data</b>	04/10/2018	n/i	20/09/2018	05/11/2018	27/11/2017	08/06/2018	21/11/2016	28/08/2017
<b>Ureia (mg/dL)</b>	39,6		15,5	43,4	103	106	21,4	20,6
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,1		0,79	1	1,8	0,78	0,62	0,88
<b>Fosfatase Alcalina (U/L)</b>	58		63,6	112,2	125	76	69,2	34,2
<b>Alanina Aminotransferase (U/L)</b>	20		11	53,7	100	37	12,2	16,2
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,54		2,56	3	3,9	3,71	2,82	3,17
<b>Proteína total (g/dL)</b>	7,78		6,87	6,8	7,6	6,23	6,8	6,47
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	128,5							
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	163,5							

<b>Bioquímico</b>	<b>Caso 7</b>	<b>Caso 7</b>	<b>Caso 8</b>	<b>Caso 8</b>	<b>Caso 9</b>	<b>Caso 10</b>	<b>Caso 11</b>	<b>Caso 12</b>
<b>Data</b>	03/04/2018	04/05/2018	17/01/2017	06/05/2018	19/08/2019	31/10/2018	14/08/2019	03/07/2019
<b>Ureia (mg/dL)</b>	29,6	31,3	51,6	66,7	43,2	36,4	37,7	17,6
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,75	1	1,25	1,2	1	0,7	0,66	0,87
<b>Fosfatase Alcalina (U/L)</b>	12,7	57,8	46	25,8	43,2	32	16,1	19,8
<b>Alanina Aminotransferase (U/L)</b>	17,7	36	31,4	30,3	13,6	20,7	20,5	20
<b>Albumina (g/dL)</b>	2	4,25	3,4	3,5	3,7	4	3,5	3,75
<b>Proteína total (g/dL)</b>	5	7,26	6,83	8	6,7	6,31	6,84	6,81
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>								
<b>Colesterol (mg/dL)</b>								