

ENRICO YUJI MORI CORRÊA DA CUNHA

Infecção por *Mycobacterium sp.* em cão - Relato de caso

São Paulo

2024

ENRICO YUJI MORI CORRÊA DA CUNHA

Infecção por *Mycobacterium sp.* em cão - Relato de caso

Trabalho de Conclusão apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Medicina Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Caterina Muramoto

São Paulo
2024

FOLHA DE AVALIAÇÃO

1

Autor: CUNHA, E. Y. M. C.

Título: Infecção por *Mycobacterium sp.* em cão - Relato de caso

Trabalho de Conclusão apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Medicina Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Caterina Muramoto

Aprovado em: 21/01/2025

Banca Examinadora

Prof. Caterina Muramoto

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Ma. Silvana Maria Unruh

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

Me. André Gustavo Holanda

Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

Início os agradecimentos com minha família, que sempre me apoiou em toda minha jornada profissional, que estiveram lá quando eu entrei na faculdade, quando eu me formei, quando eu passei na residência e em todos os momentos, sejam eles felizes ou não. Obrigado por sempre estarem do meu lado, independente do quão difícil seja, amo vocês e mal posso esperar para estarmos juntos novamente.

Aos meus colegas de residência, os quais eu tenho certeza que se não estivessem comigo eu não teria tido forças para terminar, vocês foram minha rocha e minha rede de apoio durante esse percurso. Me inspiro diariamente em todos vocês, tanto quanto veterinários quanto como seres humanos, serei eternamente grato, por ter tido o privilégio de fazer parte desta turma que virou uma família.

Também agradeço aos professores e preceptores do setor de diagnóstico por imagem por todo o conhecimento e respaldo durante essa jornada, em especial à Silvana e a Aline, que me viram crescer tanto nesses últimos dois anos, e que os ensinamentos foram muito além da área técnica, mas também me mostraram na prática o tipo de veterinário que eu quero ser, fico orgulhoso de poder falar que tive a honra de ser preceptorado por vocês.

Agradeço o apoio de todos os meus amigos que ficaram em Curitiba, especialmente o Lucas e a Bruna, pessoas cuja companhia me faz esquecer que sou veterinário, que sou residente e me permite realmente descansar. Agradeço por sempre estarem dispostos a me acolher e por fazer todas as horas que eu passei em ônibus na estrada durante esses dois anos valerem a pena, amo vocês e saibam que Curitiba não seria tanto um lar para mim sem a presença de vocês.

Por fim, gostaria de agradecer a Buga, meu anjo de quatro patas e minha eterna companheira, a minha principal inspiração para seguir essa profissão e que me ensinou a dura lição de como o luto é a persistência do amor após a vida. Bubu, não houve e acho que não haverá um dia que tenha se passado desde sua partida que eu não penso em você, você me fez a pessoa que eu sou hoje e será eternamente amada.

CUNHA, E.Y.M.C. **Infecção por *Mycobacterium sp.* em cão - Relato de caso.** [*Mycobacterium sp.* Infection in a dog – case report]. 2024. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em Diagnóstico por Imagem Veterinário) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Há uma grande variedade de micobactérias, e as principais responsáveis pela doença em humanos são agrupadas no complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A tuberculose é uma doença causada por micobactérias, de caráter zoonótico e zooantroponótico, e relevante para saúde pública em diversos países, inclusive no Brasil, outras micobacterioses podem causar doenças no homem e em animais, apesar de apresentarem outra patogenia, sendo denominadas de micobacterioses. Para o diagnóstico, além de exames inespecíficos, como exames hematológicos, laboratoriais e de imagem, foram desenvolvidos testes mais precisos como a cultura e a reação em cadeia da polimerase (PCR), que permitem identificar a espécie específica da infecção. O tratamento da tuberculose e micobacterioses é complexo e, geralmente, envolve antibioticoterapia tripla (rifampicina, fluoroquinolona e azalidas/macrolídeos), além de medicamentos suporte. O presente trabalho relata o caso de um canino, macho, de aproximadamente cinco anos com apresentação de anorexia, apatia e perda de peso progressiva. Após a avaliação física, anamnese e diversos exames, levantou-se a suspeita de tuberculose e, então, encaminhou-se materiais biológicos para a cultura. O animal possuía infecção concomitante por *Ehrlichia sp.*, apresentou melhora clínica inicial após instituição de tratamento para tal e, posteriormente, evoluiu para piora e óbito antes do resultado positiva para *Mycobacterium sp.*. A PCR concluiu ser uma espécie fora do complexo *M. tuberculosis*. O caso em questão alerta para a possibilidade de infecções por *Mycobacterium de espécies não tuberculosis* frente a alteração clínica compatível com pneumopatia crônica granulomatosa e discute as possibilidades de condutas terapêuticas frente a uma suspeita de doença cujo diagnóstico é demorado e complexo.

Palavras-chave: Tuberculose. Micobactéria. Doença granulomatosa. Erliquiose

ABSTRACT

CUNHA, E.Y.M.C. ***Mycobacterium sp. infection – a case report.*** [Canino infectado por *Mycobacterium* spp. - Relato de caso]. 2024. Trabalho do Curso (Especialização em Diagnóstico por Imagem Veterinário) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

There is a wide variety of mycobacterium, the main ones responsible for the disease in humans are grouped in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Tuberculosis is a disease caused by mycobacterium, of zoonotic and zoonanthroponotic nature, and is relevant to public health in multiple countries, including Brazil, other mycobacterial diseases can cause diseases in humans and animals, despite having another pathogenesis, being named mycobacteriosis. For diagnosis, in addition to nonspecific tests, such as hematological, laboratory and imaging tests, more accurate tests have been developed, such as culture and polymerase chain reaction (PCR), which allow the identification of the specific species of infection. The treatment for tuberculosis and other mycobacterial diseases is complex and usually involves triple antibiotic therapy (rifampicin, fluoroquinolone and azalides/macrolides), and support treatment. This case reported refers to a male dog, approximately five years old, presenting anorexia, apathy and progressive weight loss. For diagnosis, in addition to nonspecific tests, such as hematological, laboratory and imaging tests, more accurate tests have been developed, such as culture and polymerase chain reaction (PCR), which allow the identification of the specific species of infection. For diagnosis, in addition to nonspecific tests, such as hematological, laboratory and imaging tests, more accurate tests have been developed, such as culture and polymerase chain reaction (PCR), which allow the identification of the specific species of infection. The PCR concluded that it was a species outside the *M. tuberculosis* complex. The case in question alerts to the possibility of the infection by non-tuberculosis infections by *Mycobacterium sp.* when faced with clinical signs compatible with chronic and granulomatous pneumopathy and discusses the possible therapeutic conducts with a differential diagnosis that has a complex and time demanding diagnosis.

Keywords: Tuberculosis. *Mycobacterium sp.* Granulomatous disease. *Ehrlichia sp.*

	Sumário	5
1	INTRODUÇÃO	6
2	REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1	PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	8
2.2	PRINCIPAIS MODALIDADES DIAGNÓSTICAS	9
2.3	PROGNÓSTICO E TRATAMENTO	10
3	RELATO DE CASO	11
4	DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÃO	19
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

Micobacterium sp. é um gênero de bactérias da Família *Mycobacteriaceae*, da Ordem *Actinomycetales*, composto por bacilos álcool ácido resistentes que podem ser patogênicos e causadores da tuberculose, ou potencialmente patogênicos, fora do complexo *M. tuberculosis*, os quais podem produzir outras micobacterioses, geralmente associadas a doenças pulmonares crônicas (BRASIL. Ministério da saúde, 2022).

Em animais, existem relatos de manifestações predominantemente pulmonares, as que afetam principalmente órgãos abdominais e as miscelâneas (BARKER *et al.*, 2024).

O diagnóstico costuma ser complexo e exige, após suspeita da doença por meio de exame físico, exames hematológicos, exames de imagem, histórico e fatores epidemiológicos, a realização de testes específicos, como cultura para micobactéria e reação em cadeia da polimerase (PCR). Os testes específicos possuem limitações, como sensibilidade limitada e tempo longo para o resultado final da cultura (MARCHETTI *et al.*, 1998; GREENE, 2005).

Após o diagnóstico, ainda há controvérsias sobre o tratamento. O protocolo mais indicado atualmente é a antibioticoterapia com três princípios ativos diferentes de forma concomitante (O'HALLORAN, 2024; BARKER *et al.*, 2024). Autores indagam sobre a validade do tratamento, uma vez que prosseguir com o tratamento ao invés de uma eutanásia pode contribuir para a possibilidade da transmissão da doença e para a resistência antimicrobiana (ELLIS *et al.*, 2006).

Ainda há carência de estudos epidemiológicos sobre a tuberculose canina, especialmente no Brasil, e acredita-se que exista subdiagnóstico da doença (PARSONS *et al.*, 2012; MOTA; *et al.*, 2001).

Esse trabalho tem por objetivo fazer uma breve revisão sobre as micobacterioses, inclusive a tuberculose, e chamar a atenção para a inclusão desses diagnósticos diferenciais frente a uma infecção sistêmica crônica, possivelmente granulomatosa, como na do caso relatado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As micobactérias são bacilos que podem produzir doença pulmonar tuberculosa ou não tuberculosa. No início de 2018 eram oficialmente reconhecidas 188 espécies, sete delas do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT) e as demais consideradas micobactérias não tuberculosas (MNT). Quanto à capacidade de causar doença no homem, as micobactérias são classificadas em patogênicas (todas do CMT), potencialmente patogênicas e raramente patogênicas (BRASIL. Ministério da saúde, 2022).

As infecções causadas por espécies de *Mycobacterium* não *tuberculosis*, potencialmente patogênicas, podem ser adquiridas pelo ambiente e costumam se manifestar na forma de doença pulmonar crônica e usualmente estão relacionado a pacientes imunocomprometidos (KENDALL et al., 2011; TORTOLI, 2009).

A tuberculose é uma doença contagiosa causada pelos *Mycobacterium* do CMT, composto pelas espécies patogênicas *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. microti*, as quais possuem similaridades genéticas e fenotípicas (BRASIL. Ministério da saúde, 2022). É reconhecida como uma doença infecciosa de grande relevância para a saúde pública há séculos, e em 2022 foi estimado que cerca de 1.3 milhão de pessoas morreram no mundo pela doença (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). Os relatos de prováveis infecções são milenares, porém o agente foi isolado na secreção nasal de um paciente humano pela primeira vez em 1882 (KOCH, 1882) e, posteriormente, foi isolado em bovinos em 1898 (SMITH, 1898), sendo classificados como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*, respectivamente.

A tuberculose apresenta aspecto zoonótico e antropozoonótico, e as principais espécies que acometem os cães são do complexo *M. Tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. microti*) (HERLITZ, 1939; O'HALLORAN et al., 2018).

Na espécie canina, um estudo indicou que cães jovens a adultos de ambos os sexos são os mais frequentemente acometidos pela doença (BARKER et al. et al., 2024), e a infecção pelo *M. bovis* foi a mais comum nas últimas duas décadas, com o *M. tuberculosis* ficando em segundo lugar (O'HALLORAN et al., 2024).

No Brasil, a tuberculose humana ainda é uma doença muito prevalente, e o país é considerado como alvo para o controle da tuberculose no mundo pela Organização Mundial da Saúde, estando dentre os 30 países com a carga mais alta para tuberculose (BRASIL. Ministério da saúde, 2022).

Quanto aos cães, as informações clínicas e epidemiológicas da tuberculose e micobacteriose canina não são totalmente esclarecidas e, como consequência,

imagina-se que muitos casos não sejam diagnosticados ou tenham diagnósticos errôneos (PARSONS *et al.*, 2012; MOTA; *et al.*, 2001), uma vez que já há estudos que indicam a ascensão de infecções por micobactérias não tuberculosas em animais de companhia, como a *M. Avium* (GUIELMETTI, 2020).

2.1 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após entrar no organismo, as micobactérias invadem os macrófagos, onde se replicam e, eventualmente, se disseminam pelas vias linfáticas até o linfonodo e pela corrente sanguínea (GORMLEY *et al.*, 2017). Após esse período inicial, pode haver uma latência de meses a anos, exceto nos casos de infecção por via cutânea, a qual aparenta ter uma disseminação e manifestação clínica rápida (BARKER *et al.*, 2024).

Na medicina, a infecção por micobactérias não tuberculosas pode se apresentar de diferentes formas e manifestar sintomas conforme o tecido acometido. Podem ser divididas em: infecções pulmonares, que podem cursar de forma indistinguível da tuberculose e é caracterizada por sua progressão lenta; infecção de linfonodos, que é mais comum em crianças e é caracterizada usualmente por uma linfadenite do linfonodo cervical; a infecção cutânea e de tecidos moles, que cursa com celulite e lesões ulcerativas em pele; infecções de ossos e articulações, geralmente é decorrente de um trauma, causa perda funcional da articulação e pode estar associada com osteomielite; e as infecções disseminadas, nas quais os pulmões e o trato gastrointestinal são as principais formas de infecção, costumar ter evolução rápida e até ser fatal (TORTOLI, 2009).

As manifestações clínicas mais comuns da tuberculose também podem ser separadas em quatro grupos: a predominantemente abdominal, que se manifesta como letargia, hiporexia, perda de peso progressiva, podendo estar associado a êmese e/ou diarreia, organomegalia, poliúria e polidipsia; a predominantemente pulmonar que pode se manifestar como tosse não produtiva, que eventualmente se torna produtiva, e pode estar associada à presença de granulomas em vias aéreas, pleura, parênquima pulmonar ou linfonodos intratorácicos; a do grupo miscelânea (manifestações ortopédicas, dermatológicas, oftálmicas, entre outras), que produz manifestações muito variadas, conforme o tecido acometido. Geralmente, estão relacionadas com uma alteração inflamatória ou lesões de até 4 cm no caso da apresentação cutânea. O quarto grupo corresponde à apresentação disseminada, uma forma insidiosa, que resulta em prostração, perda de peso e usualmente hiporexia (BARKER *et al.*, 2024).

A apresentação pulmonar decorrente da tuberculose, assim como em humanos, aparenta ser a mais comum em animais; em um estudo que avaliou os sinais clínicos de 186 cães infectados com diferentes espécies de micobactérias do CMT, aproximadamente dois terços dos cães infectados apresentavam a forma pulmonar e o outro terço, manifestações abdominais; as demais formas somaram uma porcentagem irrisória (O'HALLORAN *et al.*, 2024).

Tanto na medicina, quanto na medicina veterinária, as manifestações clínicas são relativas à forma de contaminação. Dessa forma, as manifestações cutâneas

seriam causadas por mordeduras e/ou outros eventos traumáticos, as manifestações respiratórias após a inalação do agente e manifestações predominantemente abdominais decorrente da ingestão (GORMLEY *et al.*, 2017; BARKER *et al.*, 2024). Isso poderia explicar a razão das manifestações abdominais da tuberculose não ser incomum em animais (GLICKMAN *et al.*, 2001), enquanto que, em humanos, as manifestações respiratórias são as mais prevalentes, por provável consequência da inalação de bactérias em aerossóis (MARTINHO *et al.*, 2013).

2.2 PRINCIPAIS MODALIDADES DIAGNÓSTICAS

O diagnóstico da doença causada por *Mycobacterium* não *tuberculosis* é complexo e exige alguns cuidados e atenção. Quando as amostras para isolamento de microrganismos são obtidas de forma não estéril pode haver a possibilidade de colonização transitória ou contaminação ambiental e não ser possível a confirmação diagnóstica. Para o estabelecimento do diagnóstico de doença ativa, é importante haver correlação clínico-laboratorial. Dentre os cuidados para o diagnóstico laboratorial na medicina é indicado que se colete pelo menos duas amostras de escarro (em dias diferentes e com intervalo máximo de sete dias) para envio para cultura de micobactérias e que seja identificada a mesma espécie de *Mycobacterium* em duas ou mais amostras; além disso, deve-se valorizar amostras colhidas de forma estéril ou denominadas nobres (proveniente de biópsia tecidual, sangue, líquido, líquido cavitário) quando, então, apenas uma amostra já é suficiente (BRASIL. Ministério da saúde, 2022).

O diagnóstico da tuberculose também é complexo, e exames de triagem, tais quais hemograma, bioquímica sérica, exames de imagem e exames citológicos, muitas vezes apresentam resultados inespecíficos. Um estudo com 140 cães infectados por diferentes espécies do CMT identificou que apenas um terço dos pacientes apresentavam alguma alteração no hemograma (O'HALLORAN *et al.*, 2024), em geral do tipo anemia normocítica, normocrômica e não regenerativa, característico de doença inflamatória crônica (BARKER *et al.*, 2024). No leucograma uma das alterações mais comuns foi a neutrofilia, com poucos os casos que apresentavam desvio à esquerda concomitante; dentre as alterações identificadas nas análises bioquímicas séricas havia azotemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, aumento da concentração sérica da fosfatase alcalina e hipercalcemia (BARKER *et al.*, 2024).

Outros exames de rotina muito utilizados para triagem de casos com sinais clínicos inespecíficos são os de diagnóstico por imagem, especialmente a ultrassonografia abdominal e a radiografia torácica, os quais são acessíveis e podem

auxiliar na avaliação da extensão das lesões de forma minimamente ou não invasiva, e também na avaliação de estruturas ósseas em casos suspeitos para osteomielite (GREENE, 2005; BARKER *et al.*, 2024).

No exame radiográfico de tórax, em casos de infecção pelas micobacterioses em humanos, as principais alterações identificadas são efusão pleural, linfadenopatia, caracterizado pelo aumento de dimensões dos linfonodos intratorácicos e alteração no parênquima pulmonar, que pode estar relacionado à áreas de consolidação homogênea em qualquer lobo, à áreas nodulares, ou à áreas que adquirem aspecto de massa, porém, as micobacterioses geralmente se apresentam com um padrão misto, com diversos padrões concomitantes, que também podem estar associado a áreas cavitárias, de opacificação brônquica, intersticial, miliar (RESTREPO, 2016). Todas estas alterações já foram relatadas em casos de micobacterioses em pacientes caninos (SYKES, 2007; MARTINHO, 2013) e felinos, nos quais além das alterações pulmonares, em um estudo avaliando as alterações radiográficas de 33 gatos infectados por diferentes espécies de micobactérias, além das alterações pulmonares, cerca de um terço dos animais apresentavam alterações esqueléticas, que usualmente envolviam áreas osteolíticas típicas e permeativas (BENNET, 2011).

Na ultrassonografia abdominal já foram relatados alterações como a presença de massas hipoecogênicas em fígado, baço e intestino, as quais posteriormente foram identificadas como áreas granulomatosas e necróticas (MENTULA, 2020), além de linfonodomegalia, principalmente mesentérica (MARTINHO, 2013; MENTULA, 2020).

Sobre o uso da tomografia computadorizada para o diagnóstico de micobacterioses na veterinária são limitadas; autores afirmam que seu uso é válido para uma melhor avaliação da extensão e características das lesões pulmonares, de forma mais criteriosa do que a radiografia. Um estudo fez o uso de exames tomográficos seriados para acompanhamento a longo prazo de nove felinos com tuberculose, e concluiu-se que exames seriados podem auxiliar em decisões sobre escalonamento ou mudanças no tratamento, ou até mesmo na reintrodução de medicamentos em casos de recidiva (MAJOR *et al.*, 2018; O'HALLORAN *et al.*, 2024).

As citologias e biópsias de lesões, tanto cutâneas quanto de estruturas internas, como linfonodos ou órgãos parenquimatosos, também trazem alterações inespecíficas, sendo descritas como lesões piogranulomatosas ou inflamações granulomatosas, as quais possuem alta concentração de células de Langerhans e macrófagos, que pode estar associado a linfócitos e a áreas de necrose (BARKER *et al.*, 2024).

É possível a realização de testes específicos para o complexo *M. tuberculosis*, como por exemplo, cultura da micobactéria, testes de reação em cadeia polimerase (PCR) e sorologia para identificação de anticorpos específicos. A cultura de micobactérias atualmente é considerada como a referência padrão para o diagnóstico da tuberculose (GREENE, 2005), entretanto ela é um processo demorado, que pode variar de duas até dezesseis semanas de incubação na dependência da espécie de micobactéria em questão (PARISH *et al.*, 2009). Apesar de boa especificidade, a sua sensibilidade aparenta ser limitada; por exemplo, em um estudo no qual realizaram a cultura de 13 cães previamente positivos para tuberculose na PCR, foi obtido um resultado positivo da cultura em apenas 54% dos animais (O'HALLORAN *et al.*, 2024).

A reação em cadeia de polimerase (PCR) para tuberculose canina foi desenvolvida nas últimas duas décadas (TELENTI, 1993) e, desde então, seu uso vem gradativamente aumentando devido ao seu potencial de diferenciar as espécies do complexo *M. tuberculosis*, e a sua versatilidade, pois há uma grande variedade de amostras que pode ser encaminhada para este exame, inclusive àquelas inadequadas para a cultura, como por exemplo: lavados brônquicos, aspirado de agulha fina e tecidos frescos fixados em formalina (SHARP *et al.*, 2019). Entretanto, assim como em outros testes, um resultado negativo não deve excluir a possibilidade de uma infecção devido à sensibilidade limitada desta modalidade, consequente à possibilidade de haver uma baixa concentração do microrganismo nas amostras (MARCHETTI *et al.*, 1998).

2.3 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O tratamento para tuberculose canina é controverso, uma vez que durante o período do tratamento há o risco do animal transmitir a doença para humanos e outros animais e ao prognóstico ruim, além de contribuir para a resistência antimicrobiana (ELLIS *et al.*, 2006). Atualmente, o tratamento mais utilizado e recomendado é o uso de antibioticoterapia tripla por período prolongado; consiste no uso concomitante de rifampicina, fluoroquinolona e azalidas/macrolídeos, administrados diariamente por pelo menos três meses, sendo necessário continuar a administração por no mínimo dois meses após a resolução dos sinais clínicos. Nos casos de lesões de órgãos internos ou de estruturas ósseas, o tratamento deve continuar até a resolução completa das lesões ou até que elas se tornem estáveis por seis semanas ou mais, sendo necessário acompanhamento por exames complementares, como os de diagnóstico por imagem (O'HALLORAN, 2024; BARKER *et al.*, 2024).

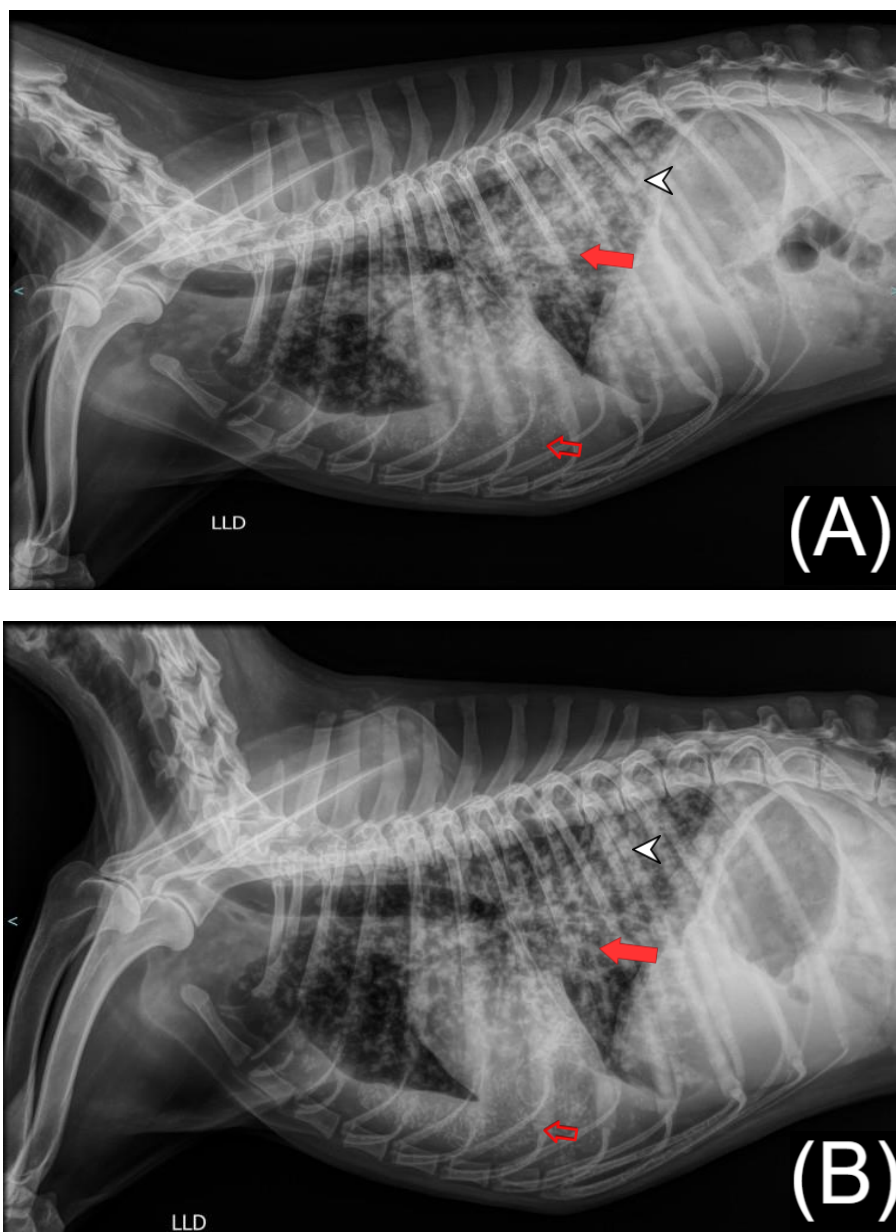
Muitas vezes além da antibioticoterapia, se faz necessário o tratamento suporte, seja ele com analgésicos em casos de dor, nutricional, com estimulantes de apetites ou colocação de tubos esofágicos, em casos de hiporexia e anorexia, com o uso de hepatoprotetores em casos de acometimento hepático, entre outros a depender da manifestação clínica da doença (BARKER *et al.*, 2024; O'HALLORAN *et al.*, 2024; ČERNÁ *et al.*, 2020).

3 RELATO DE CASO

Um canino, macho, de 8kg, sem raça definida, de aproximadamente 5 anos, passou em consulta no setor de clínica médica no dia 22 de janeiro de 2024. O paciente apresentava como queixa principal apatia, hiporexia, tosse, cansaço fácil, poliúria e perda de peso progressiva há 10 dias; além disso, também possuía um histórico de pulicose associado a descamação cutânea e a uma lesão ulcerada, com secreção purulenta em região lombar, que apresentou resolução completa após o uso de Sarolaner (Simparic®). O não possuía contactantes, e era domiciliado, tendo acesso à rua apenas com supervisão em passeios na região da praça da República na cidade de São Paulo . Foram solicitados: a realização do teste *Snap 4DX*® (teste ELISA para anaplasmoze, dirofilariose, erlichiose e doença de Lyme), bioquímica hepática e renal, avaliação de fatores de coagulação, hemogasometria venosa, hemograma e radiografia torácica.

Na radiografia, foi identificado uma opacificação pulmonar mista, de aspecto reticulonodular, com áreas tendendo à alveolares e outras tendendo à nodulares, além de moderada quantidade de efusão pleural (Figura 1). Então, foi realizada uma toracocentese para drenagem do líquido, cuja amostra foi encaminhada para análise laboratorial e avaliação citológica. O líquido possuía aspecto sanguinolento e turvo, e a análise citológica identificou uma efusão sanguinolenta, rica em neutrófilos associado ao mesotélio reativo, não específica para nenhuma doença.

Figura 1 – Imagens radiográficas de tórax do cão relatado, em projeção laterolateral direita (A) no primeiro atendimento e (B) no controle após 15 dias. Em A é possível identificar o aspecto reticulonodular dos pulmões, áreas tendendo à alveolares (setas) e outras tendendo à nodulares (pontas de setas) e moderada quantidade de efusão pleural (setas vazadas). Em (B) observa-se a manutenção do quadro pulmonar e da efusão pleural.



Fonte: Serviço de radiologia, HOVET, FMVZ-USP, 2024.

Quadro 1 – Resultado do hemograma do cão relatado realizado no primeiro dia de atendimento, e valores de referência associados.

Parâmetro	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Hemácias	2,73	milhões/uL	5-8
Hemoglobina	5.8	g/dl	12-18
Hematócrito	19%	%	37-57
VCM	69	fl	60-77
HCM	21	pg	22-27
CHCM	31	%	31-36
Reticulócitos absolutos	37.6	/ul	< 60000
Leucócitos totais	17100	/ul	6000-15000
Segmentados - valor absoluto	14022	/ul	3000-11800
Linfócitos - valor absoluto	684	/ul	1500-5000
Monócitos - valor absoluto	2052	/ul	0-800
Eosinófilos - valor absoluto	342	/ul	0-1300
Plaquetas	420	mil/ul	200-600

Fonte: Laboratório Clínico, HOVET, FMVZ-USP, 2024

Figura 2 – Resultado do SNAP 4DX® do paciente relatado, realizado no primeiro dia de atendimento.

Ehrlichia sp.-	POSITIVO
Dirofilaria immitis	NEGATIVO
Anaplasma sp.	NEGATIVO
Borrelia burgdorferi	NEGATIVO
Observação:	<p>- O teste de ponto para A. phagocytophilum/A. platys não é capaz de diferenciar entre estas duas espécies, e um resultado positivo indica a presença de anticorpos contra A. phagocytophilum/ou A. platys.</p> <p>- O teste de ponto para E. canis/E. ewingii não é capaz de diferenciar entre as duas espécies, e um resultado positivo indica a presença de anticorpos E. canis e/ou E. ewingii</p> <p>- A infecção por filárias do sexo masculino normalmente produz nível de antígeno que está baixo da capacidade de detecção por este teste.</p> <p>- Métodos: ELISA; SNAP CANINE 4DX Plus Test, IDEXX.</p>

Fonte: Laboratório Clínico, HOVET, FMVZ-USP, 2024

Após a análise dos resultados, com identificação de anemia, leucocitose (Quadro 1) e SNAP positivo para erliquiose (Figura 2), foi prescrito para o paciente: Doxiciclina na dose de 12,5 mg/kg a cada 24 horas (SID), durante 28 dias, acetilcisteína na dose de 5 mg/kg a cada 8 horas (TID) durante 7 dias, ondansetrone 1 mg/kg TID durante 5 dias e inalação TID durante 7 dias.

O paciente veio para retorno no dia seguinte (23/01/2024), no qual o animal permanecia prostrado, desidratado, de mucosas pálidas e anorético. Foi realizado um T-FAST, no qual se constatou uma moderada quantidade de efusão pleural em ambos hemitórax, foi realizada uma sedação com butorfanol 0,2 mg/kg via intravenosa para realização de nova toracocentese e drenado cerca de 250 mL de líquido serosanguinolento, que foi encaminhado para cultura de Mycobacterium, junto com uma amostra de fezes do paciente. Neste mesmo dia também foi realizado um ultrassom abdominal, no qual foram evidenciados dois nódulos

hepáticos de cerca de 2cm cada nos lobos à direita, associado a um mesentério e tecidos adiposos intra-abdominais hiperecogênicos (reativos) e com a presença de múltiplas estruturas amorfas, hipoecogênicas, com vascularização ao Doppler colorido. Complementarmente, ao exame ultrassonográfico também havia linfonodomegalia do aórtico-lombar, sedimento em bexiga, alteração da arquitetura renal e aumento de tamanho do pâncreas. Não houve alterações do tratamento prescrito anteriormente.

O próximo retorno ocorreu no dia 29 de janeiro, a tutora relatou que o paciente apresentava hematoquezia há quatro dias, teve um episódio emético, apresentava polidipsia, manteve-se hiporético e com tosse. A tutora informou ter iniciado a inalação, a ondansetrona e a acetilcisteína, mas não a doxícliclina. Ao exame físico, as mucosas permaneciam hipocoradas, com o tempo de preenchimento capilar (TPC) aumentado, animal estava desidratado e demais parâmetros dentro da normalidade. Foi optado por manter o tratamento prescrito.

No dia 2 de fevereiro de 2024, o paciente retornou para o hospital, a tutora havia iniciado a doxícliclina há cinco dias e relatou uma importante melhora clínica, com o paciente se apresentando mais alerta, com apetite e ingestão hídrica dentro da normalidade, resolução completa dos episódios eméticos, além da redução da frequência da tosse. Ao exame físico o paciente novamente apresentava-se desidratado e com a mucosa hipocorada, além de uma hiperfonese dos sons pulmonares, sendo então solicitado um hemograma controle.

Após mais quatro dias, no dia 6 de fevereiro, em um novo retorno, o animal permanecia alerta, mas voltou a apresentar hiporexia e episódios eméticos diários. No novo hemograma, foi observado um hematócrito de 17%, uma queda relevante em relação ao exame anterior de poucos dias antes (Quadro 2), e foi optado por realizar uma transfusão de concentrado de hemácias, a qual foi realizada sem intercorrências. Além disso, foi repetida a radiografia torácica, no qual as alterações pulmonares apresentaram-se estáveis, inclusive a manutenção da presença de efusão pleural (Figura 1B). Nesta data, optou-se por prescrever prednisolona 1 mg/kg SID durante cinco dias. O paciente retornou no dia seguinte, com o estado clínico estável e, no hemograma, o hematócrito se manteve menor que o limite inferior, porém com uma melhora importante em relação ao pré-transfusional. Devido à persistência da hiporexia foi adicionado Mirtazapina 0,6 mg/kg SID e Maropitant 0,1 mL/kg SID a fim de estimular o apetite do paciente.

Em seu último retorno ao hospital, no dia 9 de fevereiro, a tutora relatou que o animal não estava bem, continuava com hiporexia e apresentava êmese, sialorréia, diarreia líquida e melena. Foi realizado um suporte com Maropitant 0,1 mL/kg e fluidoterapia, manteve-se o tratamento prescrito.

Quadro 2 – Resultados comparativos por data dos principais parâmetros avaliados no hemograma e bioquímica hepática e renal de exames do paciente relatado.

	22/01	23/01	29/01	02/02	06/02	07/02
Hemácias	2,73 milhões/uL	2,64 milhões/uL	3,20 milhões/uL	2,90 milhões/uL	2,40 milhões/uL	4,50 milhões/uL
Hematócrito	19%	19%	23%	23%	17%	31%
Leucócitos totais	17100/uL	26600/uL	21800/uL	19600/uL	13900/uL	10800/uL
Proteína total	8,54 g/dL	8,38 g/dL	8,63 g/dL	-	-	-
Albumina	0,94 g/dL	0,98 g/dL	1,25 g/dL	-	-	-
ALT	8 u/L	7,2 u/L	8,2 u/L	-	-	-
Creatinina	2,29 mg/dL	-	2,67 mg/dL	-	-	-
Uréia	143,1 mg/dL	-	276,1mg/dL	-	-	-

ALT: Alanina aminotransferase. Datas referentes ao ano de 2024.

Fonte: Laboratório Clínico, HOVET, FMVZ-USP, 2024.

O paciente veio a óbito durante um feriado, impossibilitando a realização da necropsia no hospital. O resultado da cultura para tuberculose só foi concluído após o óbito do animal. Das quatro amostras enviadas, apenas a de fezes deu positiva para crescimento de *Mycobacterium spp.*, entretanto, de uma espécie fora do complexo *M. tuberculosis*, confirmado após resultado negativo de identificação por PCR *Multiplex* (Figura 3). A tutora negou qualquer contato prévio com humanos ou animais sabidamente positivos para tuberculose, mas relatou o óbito do cão da sua vizinha há alguns meses com apresentação de sinais clínicos semelhantes.

Figura 3 – Resultado de pesquisas para micobactérias.

Descrição da(s) Amostra(s):	Data de Recebimento / Processamento:
Amostra 1- Líquido pleural;	Amostra 1: 23/01/2024
Amostra 2- Fezes;	Amostra 2: 23/01/2024
Amostra 3- Suabe retal;	Amostra 3: 29/01/2024
Amostra 4- Citologia aspirativa de neoformação torácica	Amostra 4: 07/02/2024
Resultado: <p>As amostras 1; 3; e 4 não apresentaram crescimento bacteriano nos meios de cultura Stonebrink e Lowenstein – Jensen em incubação a 37°C por 90 dias. Portanto, as amostras apresentaram resultado NEGATIVO para crescimento bacteriano.</p> <p>A amostra 2 apresentou crescimento bacteriano nos meios de cultura Stonebrink e Lowenstein – Jensen em incubação a 37°C em 13 dias. Portanto, a amostra apresentou resultado POSITIVO para crescimento bacteriano. Foi realizada identificação pela Técnica da PCR Multiplex (COUSINS et al., 1996; LÍEBANA et al., 1996), apresentando resultado POSITIVO para o gênero <i>Mycobacterium spp.</i> e NEGATIVO para o complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>	

Fonte: Laboratório de Zoonoses Bacterianas, VPS, FMVZ-USP, 2024

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico de tuberculose e demais micobacterioses é desafiador, tanto pela inespecificidade das manifestações clínicas e resultados de exames hematológicos e de imagem, quanto pela demora em se obter o resultado de cultura para *Mycobacterium*, associado ao fato de ser incomum em cães, apesar de serem doenças ainda muito prevalentes em diversos países (ACHA, 2003).

Pelo caráter zoonótico da tuberculose, a mesma possui notificação obrigatória, mas as demais micobacterioses, causadas por espécies fora do complexo *M. tuberculosis*, não precisam ser notificadas e, assim, não se conhece ao certo os dados epidemiológicos associados. É estimado que cerca de um terço da população humana mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium* do complexo *tuberculosis*, resultando no óbito de cerca de 1,5 milhão de pessoas anualmente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023).

No Brasil, o conhecimento sobre a epidemiologia da tuberculose canina é pequeno, e estudos indicam que é uma doença subdiagnosticada nesta população (PARSONS *et al.*, 2012; MOTA; *et al.*, 2001). Apesar da manifestação clínica usualmente ser apenas relacionada à afecção pulmonar e linfática (GREENE, 2005), o cão neste caso apresentava sinais gastrointestinais, tais quais êmese e hiporexia, em associação aos sinais respiratórios, como tosse não produtiva e, embora não houvesse alteração nos exames de função hepática, a presença de nódulos hepáticos e em mesentério, assim como a alteração da função renal, caracterizado pelo aumento da creatinina e ureia, sugerem uma afecção sistêmica disseminada, uma manifestação rara para a micobacteriose em cães (GREENE, 2005).

No caso em questão, o primeiro exame que levantou a hipótese diagnóstica de uma micobacteriose foi a radiografia torácica, decorrente da opacificação intersticial e alveolar, com múltiplas pequenas áreas nodulares, levantando a suspeita de doença granulomatosa, ainda mais ao considerar a idade provável do cão e a ausência de uma neoplasia primária conhecida. No ultrassom abdominal, as múltiplas áreas amorfas hipoecogênicas e vascularizadas entremeadas ao mesentério e fígado, também tinham os granulomas como uma das suspeitas diagnósticas. Após não se ter localizado uma possível neoplasia primária e não ter sido caracterizado células neoplásicas em nenhum exame citológico realizado, associado aos achados hematológicos característicos de uma infecção crônica e à idade adulta do animal, uma doença granulomatosa se tornou o primeiro diagnóstico diferencial e, então, foi solicitada a coleta de múltiplos materiais biológicos para a

cultura.

Em humanos, o indicado para o diagnóstico de uma infecção por micobactérias não tuberculosas (MNT) é a análise de pelo menos duas amostras sequenciais de escarro, a identificação da mesma espécie de MNT em duas ou mais amostras diferentes, ou a identificação em amostras estéreis ou aquelas consideradas nobres, como líquido, sangue, biópsia de tecidos entre outros (BRASIL. Ministério da saúde, 2022). Todavia, na veterinária não há um procedimento padrão estabelecido, e no caso em questão, os achados clínicos, hematológicos e principalmente os de imagem reforçaram fortemente um diagnóstico presuntivo de infecção por uma MNT, mesmo com apenas um resultado positivo na cultura das fezes do cão, uma amostra que não é considerada como material nobre devido ao risco de contaminação ambiental.

Um outro fator complicante para a conduta deste caso foi a infecção concomitante por *Ehrlichia sp.* e a demora da proprietária para iniciar o tratamento prescrito, fatores que podem ter piorado o estado clínico do animal, ou até mesmo causado uma imunossupressão e uma consequente infecção oportunista por uma micobactéria não tuberculosa ambiental.

A antibioticoterapia específica para micobacteriose não foi iniciada devido ao óbito do animal antes da confirmação pela cultura. Porém apesar da cultura ser a referência padrão para o diagnóstico da tuberculose e micobacteriose canina (ACHA, 2003), há autores que consideram o início do tratamento apenas com um diagnóstico presuntivo, devido à possibilidade de falsos negativos nos principais testes diagnósticos utilizados e que, em humanos, o atraso no início do tratamento já foi associado ao aumento do risco de transmissão, e pode permitir um aumento da mortalidade, em relação aos pacientes que iniciaram o tratamento de forma mais precoce (BARKER *et al.*, 2024; MELSEY *et al.*, 2018). Entretanto, a própria antibioticoterapia é controversa, sendo que a eutanásia deve ser considerada, especialmente em manifestações disseminadas, como o caso em questão, devido à possibilidade do animal transmitir a doença para humanos e outros animais, prognóstico ruim e de contribuir para a resistência antibiótica, sendo que em alguns países prescrever para animais um ou mais dos antibióticos utilizados no tratamento é ilegal e, em outros, a eutanásia de cães positivos é obrigatória (ELLIS *et al.*, 2006; BARKER *et al.*, 2024).

A origem da infecção neste caso permanece desconhecida, mas devido ao histórico relatado pela proprietária do animal, a qual afirmou que o cão de sua vizinha havia falecido poucos meses antes com sinais clínicos similares ao animal dela, é possível inferir que o paciente em questão tenha se infectado pelo outro cão

ou na mesma fonte ambiental. Já que uma infecção por micobactéria foi comprovada pela cultura, e o PCR demonstrou ser uma espécie fora do complexo *M. tuberculosis*, sendo então uma provável micobactéria ambiental. Na literatura há relatos de infecções pelas espécies *M. malmoeense* e *M. branderi/shimoidei* em gatos (PEKKARINEN *et al.*, 2018) e pela *M. ulcerans* em cães (O'BRIEN, 2011), todavia, não foi possível classificar a espécie exata devido à impossibilidade de realizar testes mais acurados para micobactérias fora do complexo *Mycobacterium tuberculosis*.

5 CONCLUSÃO

Com o relato de caso, pode-se inferir que micobacterioses caninas podem cursar com manifestações clínicas semelhantes às da tuberculose e devem ser consideradas como possível diagnóstico diferencial em casos de cães com doença respiratória e/ou sistêmica possivelmente granulomatosa e de evolução crônica.

Pela relevância da tuberculose e alto número de mortes em seres humanos pelo qual ainda é responsável associados ao subdiagnóstico e baixo entendimento da epidemiologia da tuberculose canina no Brasil, percebe-se a necessidade de mais estudos para melhorar a compreensão do comportamento e epidemiologia desta doença e das demais micobacterioses em animais de companhia.

REFERÊNCIAS

- ACHA, Pedro N.; SZYFRES, Boris. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre ya los animales. In: **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre ya los animales**. 1986. p. 989-989.
- BARKER, Emi N.; O'HALLORAN, Conor; GUNN-MOORE, Daniëlle A. Review Canine Tuberculosis—An Emerging Concern. **The Veterinary Journal**, p. 106-111, 2024.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.
- BENNETT, Alexander D. et al. Radiographic findings in cats with mycobacterial infections. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 13, n. 10, p. 718-724, 2011.
- BRITES, Daniela et al. A new phylogenetic framework for the animal-adapted Mycobacterium tuberculosis complex. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 2820, 2018.
- ČERNÁ, Petra et al. Systemic Mycobacterium kansasii infection in two related cats. **Pathogens**, v. 9, n. 11, p. 959, 2020.
- ELLIS, M. D. et al. Mycobacterium bovis infection in a dog. **Veterinary Record**, v. 159, n. 2, p. 46, 2006.
- GHIEMMETTI, Giovanni; GIGER, Urs. Mycobacterium avium: An emerging pathogen for dog breeds with hereditary immunodeficiencies. **Current clinical microbiology reports**, v. 7, p. 67-80, 2020.
- GLICKMAN, Michael S.; JACOBS, William R. Microbial pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis: dawn of a discipline. **Cell**, v. 104, n. 4, p. 477-485, 2001.
- GORMLEY, Eamonn; CORNER, Leigh AL. Pathogenesis of Mycobacterium bovis infection: the badger model as a paradigm for understanding tuberculosis in animals. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 247, 2018.
- GREENE, Craig E. Infectious diseases of the dog and cat. 2005.
- HERLITZ, C. W. et al. Die Übertragung der Tuberkulose zwischen Mensch und gewissen Haustieren besonders Hund und Katze. **Acta tuberc. scand**, v. 13, p. 125, 1939.
- KENDALL, Brian A. et al. Distinguishing tuberculosis from nontuberculous mycobacteria lung disease, Oregon, USA. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 3, p. 506, 2011.
- KOCH, Robert. Die aetiologie der tuberkulose. **Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte**, v. 2, p. 1-88, 1884.
- MAJOR, Alison et al. Use of computed tomography imaging during long-term follow-up of nine feline tuberculosis cases. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 20, n. 2,

p. 189-199, 2018.

MARCHETTI, Giulia et al. Evaluation of PCR in detection of *Mycobacterium tuberculosis* from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: comparison of four amplification assays. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 6, p. 1512-1517, 1998

MARTINHO, Anna Paula Vitirito et al. Case Report: Disseminated *Mycobacterium tuberculosis* infection in a dog. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 88, n. 3, p. 596, 2013.

MENTULA, Silja et al. Emerging source of infection—*Mycobacterium tuberculosis* in rescue dogs: a case report. **Access Microbiology**, v. 2, n. 11, p. e000168, 2020.

MELSEW, Y. A. et al. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology & Infection**, v. 146, n. 3, p. 345-353, 2018.

MOTA, P. M. P. C. et al. Isolamento de *Mycobacterium bovis* em cão. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, p. 1-3, 2001.

O'BRIEN, C. R. et al. Localised *Mycobacterium ulcerans* infection in four dogs. **Australian veterinary journal**, v. 89, n. 12, p. 506-510, 2011.

O'HALLORAN, Conor et al. An outbreak of tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* infection in a pack of English Foxhounds (2016–2017). **Transboundary and emerging diseases**, v. 65, n. 6, p. 1872-1884, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global tuberculosis report 2023. **Geneva: 2023**. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

PARISH, T. Et al. *Mycobacteria Protocols*. Methods in Molecular Biology. **Humana Press**, 2009.

PARSONS, S. D. C. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in dogs in a high-risk setting. **Research in veterinary science**, v. 92, n. 3, p. 414-419, 2012.

PEKKARINEN, H. et al. Non-tuberculous mycobacteria can cause disseminated mycobacteriosis in cats. **Journal of comparative pathology**, v. 160, p. 1-9, 2018.

RESTREPO, Carlos Santiago; KATRE, Rashmi; MUMBOWER, Amy. Imaging manifestations of thoracic tuberculosis. **Radiologic Clinics**, v. 54, n. 3, p. 453-473, 2016.

SHARP, Emily; TAYLOR, Samantha; O'HALLORAN, Conor. Unusual presentation of canine *Mycobacterium avium* infection. **Veterinary Record**, v. 184, n. 26, p. 800-800, 2019.

SMITH, Theobald. A comparative study of bovine tubercle bacilli and of human bacilli from sputum. **The Journal of experimental medicine**, v. 3, n. 4-5, p. 451, 1898.

SYKES, Jane E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex infection in a dog. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 21, n. 5, p. 1108-1112, 2007.

TORTOLI, E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 10, p. 906-910, 2009.