

Relatório Final de Estágio  
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA**

Rafaela Poças Rafael

Orientador

**Professor Doutor Augusto José Ferreira de Matos**

Co-Orientadores

**Dr.<sup>a</sup> Sofia Fernanda Marques Batista** (*Centro Hospitalar Veterinário*)

**Dr. Artur Font Utset, DMV, Dipl. ECVIM-CA** (*Hospital Ars Veterinaria*)

**Dr.<sup>a</sup> Inma Beas, DMV** (*Hospital Ars Veterinaria*)

Porto 2020

Relatório Final de Estágio  
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA**

Rafaela Poças Rafael

Orientador

**Professor Doutor Augusto José Ferreira de Matos**

Co-Orientadores

**Dr.<sup>a</sup> Sofia Fernanda Marques Batista** (*Centro Hospitalar Veterinário*)

**Dr. Artur Font Utset, DMV, Dipl. ECVIM-CA** (*Hospital Ars Veterinaria*)

**Dr.<sup>a</sup> Inma Beas, DMV** (*Hospital Ars Veterinaria*)

Porto 2020

## **Resumo**

O presente relatório final de estágio do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária marca o culminar de 6 meses e meio de estágio, entre setembro de 2019 e março de 2020. O objetivo deste relatório é a apresentação e discussão de cinco casos clínicos que tive a oportunidade de acompanhar ao longo das 16 semanas de estágio curricular que foram divididas entre o Centro Hospitalar Veterinário, no Porto, e o Hospital Ars Veterinaria, em Barcelona.

Seis meses do estágio passaram-se no Centro Hospitalar Veterinário, dos quais 14 semanas foram incluídas no estágio curricular. O estágio esteve organizado por rotações entre as áreas de consulta, cirurgia, imagiologia e internamento, onde pude adquirir e aperfeiçoar competências através da participação em consultas, intervenções cirúrgicas e procedimentos de urgência ou de rotina. Fui encorajada a praticar exames físicos gerais, dirigidos e complementares e procedimentos práticos, bem como seguir casos clínicos e a sua apresentação, desenvolver raciocínio clínico e acompanhar o serviço de cirurgia. Além disso, fui integrada num projeto de investigação e pude participar em apresentações sobre temas como endocrinologia, oncologia, cardiologia e anestesiologia.

O estágio no Hospital Ars Veterinaria durou 2 semanas, durante as quais me foi permitido assistir a consultas de várias especialidades, assistir e participar na discussão de casos clínicos, e participar em ações de formação sobre várias áreas como cirurgia, oncologia, dermatologia, oftalmologia e medicina interna.

Este período permitiu-me melhorar competências já adquiridas, desenvolver competências novas e estar mais motivada para descobrir as que me faltam. Foi uma mais-valia para a compreensão da prática clínica em diferentes ambientes e equipas e um período essencial para a minha evolução a nível formativo, profissional e pessoal, onde aprendi o valor do trabalho em equipa, da adaptabilidade, da resiliência e da autonomia, confirmando a minha paixão pelo exercício e pela ciência da Medicina Veterinária.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Augusto Matos, pela partilha de conhecimento que sempre primou pela excelência e pedagogia, pelo aconselhamento além da ciência da medicina veterinária, pela supervisão cuidada e detalhada na elaboração deste relatório, pela ajuda imprescindível para me facilitar o alcance dos meus objetivos e por ser um exemplo no exercício da profissão.

A toda a equipa docente e não docente do ICBAS com quem tive o prazer de aprender, pela contribuição imensurável para a minha formação profissional e pessoal. Um agradecimento especial aos professores Ricardo Marcos e Marta Santos por despertarem em mim o interesse pela citologia e por marcarem o meu percurso académico com a qualidade do seu ensino e a sua constante disponibilidade.

À Universidade do Porto, pelos apoios aos seus estudantes, sobretudo pelas oportunidades de mobilidade que me permitiram concretizar tantos sonhos.

A toda a equipa do Centro Hospitalar Veterinário, pela orientação e acompanhamento constantes, pelo exemplo de trabalho em equipa e do amor pela profissão, mas também da excelência científica e da importância da constante aprendizagem e evolução. Um agradecimento particular à Dr.<sup>a</sup> Sofia pela motivação e paciência no acompanhamento não só da elaboração deste relatório, mas também do meu percurso no CHV; ao Dr. André Pereira, pela oportunidade de aprender com uma equipa com tanta excelência, à Dr.<sup>a</sup> Mafalda, pelo coração enorme que nunca se cansa de partilhar carinho e conhecimento; à Dr.<sup>a</sup> Cláudia, pelo exemplo de coragem e perseverança; à Filipa, à Stephanie, ao João e à Adriana, pela alegria contagiante mesmo quando corrigiam os meus erros. Por fim, um agradecimento do fundo do coração aos meus colegas estagiários que tanto me ensinaram sobre partilha e solidariedade, sobretudo à Rita, à Inês, à Maria João, à Maria Rui e ao António, pela compreensão, apoio e companhia extraordinários, dentro e fora do hospital.

A toda a equipa do Hospital Ars Veterinária, pela oportunidade de acompanhar a sua excelência no exercício da medicina veterinária, pela formação que nunca se coibiram de partilhar e pela pedagogia e rigor dessa partilha.

À minha mãe, por ser o pilar que suporta a construção da pessoa que fui, que sou e que serei, por ser o meu porto seguro quando fui miragens de ruínas, e pelo amor incondicional e eterno que me permitiu chegar até aqui.

Ao meu pai, por acreditar incondicionalmente nos meus sonhos e planos, por me assegurar de que nunca estarei sozinha neles, e por me ensinar que o que realmente importa é continuar a ser eu.

À minha irmã, pela companhia incansável, pelo exemplo de determinação e pelas vezes que passeou o Charlie e me fez o jantar quando eu não podia.

Ao Charlie, porque estes seis anos e o que deles virá foram com ele, por ele e graças a ele.

Ao Pedro, por navegar comigo os melhores e os piores dias das minhas aventuras, sobretudo quando eu não via o mar. À Diana, por me levar mais longe, mas com o privilégio de ter sempre a mão dela na minha. À Sílvia, por ver e acreditar sempre no melhor de mim. Ao Piso – à Dani, por saber fazer do feio bonito, ao Edu, por não deixar que os meus sentimentos caíam no esquecimento, à Gabi, por me ensinar a dar valor às pequenas coisas, ao João, pelo apoio, companhia e ajuda constantes sem os quais não chegaria aqui, à Leonor, por me mostrar a coragem que é precisa para ser verdadeira, à Magda, pela paciência para me guiar nos meus soluços, à Matilde, por só ter amor para encher os dias, ao Nabais, por me acompanhar nos momentos sérios ou musicais. À Júlia, por me ensinar o valor de nos mantermos fiéis a nós próprios. À Carmezim, por me mostrar que não há sonhos demasiados altos. À Macieira, por começar do meu lado no laboratório e lá ficar para a vida. Ao Cortinhas, por nunca se esquecer de mim. Ao Luís, por ser alma e coração da festa da vida. À Chiara, pela positividade e cor que trouxe a este percurso. À Grave, por ser incansável nos conselhos e sinceridade. À Sofia, por ser sempre “boa companhia”. À Mariana, à Pi e à Tânia, por serem a prova da Lei de Lavoisier. A todos os colegas que partilharam comigo estes seis anos e o bom e mau que eles trouxeram. À Royal Canin, pela oportunidade única de formação e aquisição de competências e conhecimentos. À AEICBAS, ao AEICBAS Biomedical Congress, à FAMV e às equipas que me acompanharam nesses desafios, por me ensinarem os meus limites, como eles podem ser superados e quão longe chegamos quando acreditamos no que estamos a fazer e trabalhamos com quem acredita nisso também.

## ***Lista de abreviaturas e símbolos***

|                                                                       |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| %: Porcentagem                                                        | hpf: <i>High-power field</i>                              |
| /: Por                                                                | HTC: Hematócrito                                          |
| µg: Micrograma                                                        | IFI: Imunofluorescência indireta                          |
| µl: Microlitro                                                        | Ig: Imunoglobulina                                        |
| µmol: Micromole                                                       | IV: Via intravenosa                                       |
| ABC: <i>Airway, breathing, circulation</i>                            | K <sup>+</sup> : Potássio                                 |
| aFAST: <i>Abdominal focused assessment with sonography for trauma</i> | kg: Quilograma                                            |
| AHIM: Anemia hemolítica imunomediada                                  | l: Litro                                                  |
| ALB: Albumina                                                         | LCR: Líquido cefalorraquidiano                            |
| ANA: Anticorpos anti-nucleares                                        | LEC: Lúpus eritematoso cutâneo                            |
| APP: Proteínas de fase aguda                                          | LED: Lúpus eritematoso discoide                           |
| aPTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada                         | LEN: Leucoencefalite necrotizante                         |
| BHE: Barreira hematoencefálica                                        | LES: Lúpus eritematoso sistêmico                          |
| BID: Duas vezes ao dia                                                | LPS: Lipopolissacarídeo                                   |
| BUN: <i>Blood urea nitrogen</i>                                       | LR: Lactato de Ringer                                     |
| C.H.C.M.: Concentração de hemoglobina corpuscular média               | MARE: Meningite-arterite responsiva aos esteróides        |
| CAMV: Centro de atendimento médico-veterinário                        | MEG: Meningoencefalite granulomatosa                      |
| CE: Concentrado de eritrócitos                                        | MEN: Meningoencefalite necrotizante                       |
| Cl <sup>-</sup> : Cloro                                               | mEq: Miliequivalente                                      |
| CREA: Creatinina                                                      | mg: Miligrama                                             |
| DEA: <i>Dog Erythrocyte Antigen</i>                                   | ml: Mililitro                                             |
| dl: Decilitro                                                         | mmHg: Milímetro de mercúrio                               |
| ELISA: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>                       | mmol: Milimole                                            |
| FA: Fosfatase alcalina                                                | MOD: Meningoencefalites de origem desconhecida            |
| FiO <sub>2</sub> : Fração de oxigênio inspirado                       | Na <sup>+</sup> : Sódio                                   |
| fl: Fentolitro                                                        | °C: Graus Celsius                                         |
| g: Grama                                                              | PaO <sub>2</sub> : Pressão arterial de oxigênio           |
| GLU: Glucose                                                          | pCO <sub>2</sub> : Pressão arterial de dióxido de carbono |
| GPT: Transaminase glutâmico-pirúvica                                  | PCR: <i>Polymerase Chain Reaction</i>                     |
| H.D.W.: <i>Hemoglobin Distribution Width</i>                          | PO: <i>per os</i> , por via oral                          |
| h: Hora                                                               | ppm: Pulsações por minuto                                 |
| HCO <sub>3</sub> : Bicarbonato                                        | PT: Tempo de protrombina                                  |
|                                                                       | QOD: a cada 48 horas                                      |

R.D.W.: *Red cell Distribution Width*

RM: Ressonância magnética

rpm: Respirações por minuto

s: Segundos

SC: Subcutâneo

SDRA: Síndrome de dificuldade respiratória aguda

SHPL: Síndrome hemorrágica pulmonar leptospírica

SID: Uma vez ao dia

SNC: Sistema nervoso central

SO<sub>2</sub>: Saturação de oxigênio

SpO<sub>2</sub>: Saturação parcial de oxigênio

spp: *Species*

SRIS: Síndrome de resposta inflamatória sistêmica

TAM: Teste de aglutinação microscópica

TC: Tomografia computadorizada

TCO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono total

TID: Três vezes ao dia

TRC: Tempo de repleção capilar

U: Unidade

UI: Unidades Internacionais

USG: *Urine specific gravity*

UV: Ultravioleta

V.C.M.: Volume corpuscular médio

V.P.M.: Volume plaquetário médio

x: Vezes

## Índice

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Resumo .....                                                                  | iii |
| Agradecimentos .....                                                          | iv  |
| Lista de abreviaturas e símbolos .....                                        | vi  |
| Caso Clínico I: Dermatologia – Lúpus Eritematoso Discoide.....                | 1   |
| Caso Clínico II: Neurologia – Meningite-arterite responsiva a esteróides..... | 7   |
| Caso Clínico III: Infetocontagiosas – Leptospirose.....                       | 13  |
| Caso Clínico IV: Hematologia – Anemia Hemolítica Imunomediada Primária.....   | 19  |
| Caso Clínico V: Respiratório – Afogamento.....                                | 25  |
| Anexos .....                                                                  | 31  |

### ***Caso Clínico I: Dermatologia – Lúpus Eritematoso Discoide***

*Caracterização do paciente e motivo da consulta:* O Ink, cão macho castrado de 3 anos, cruzado de Pastor Belga com 25 kg de peso vivo, foi apresentado à consulta com queixa de despigmentação e alopecia progressivas no plano nasal desde há um mês.

*Anamnese:* História de erosão nasal traumática 2 meses antes, que cicatrizou totalmente. Um mês antes da consulta iniciou um quadro de descamação cutânea no plano nasal, que em 2 semanas progrediu para despigmentação com alopecia não prurítica e extensão progressiva em sentido ventral e caudal. A vacinação e desparasitação interna e externa estavam em dia, não tinha sido medicado para o problema apresentado mas tinha diagnóstico prévio, de outro CAMV, de otite externa bacteriana bilateral e a tutora afirmou ter tido dificuldade em administrar a terapêutica intra-auricular. O Ink habitava no interior com acesso vigiado ao exterior, sem contacto com roedores nem hábitos de escavação. Coabitava com um cão e um gato que não apresentavam lesões, tal como as pessoas da residência. Sem história de viagens recentes ou indiscrições alimentares, era alimentado à base de dieta seca comercial. Não havia histórico de corrimento nasal, espirros, tosse, relutância ou intolerância ao exercício. As micções e dejeções permaneciam normais, sem alterações do apetite.

*Exame físico geral:* Estado mental alerta com temperamento nervoso mas comportamento dócil. Atitude normal em movimento, estação e decúbito. Condição corporal normal (5/9). Movimentos respiratórios (70 rpm) difíceis de avaliar por taquipneia nervosa (arfar), no entanto aparentavam ser costoabdominais, regulares e rítmicos, com relação inspiração-expiração de 1:1. Pulso metatarsiano (120 ppm) forte, regular, rítmico, bilateral, simétrico e síncrono. Temperatura retal 38,7°C sem fezes aderidas ao termómetro. Mucosas húmidas, quentes, rosadas e brilhantes com TRC inferior a 2 segundos. Desidratação inferior a 5%. A palpação abdominal e dos linfonodos não detetou alterações, nem a auscultação cardiorrespiratória.

*Exame dermatológico:* O Ink era um animal de pelo comprido, com aparência mate e seca, sem outras lesões além da lesão bem delimitada no plano nasal e focinho dorsais (Anexo I, Figura 1). A depilação na zona da lesão e no resto do corpo era resistente. A pele na lesão apresentava elasticidade normal mas espessura diminuída, com hipopigmentação eritematosa central, zonas de erosão e contornos irregulares hiperpigmentados. Exibia ainda eritema bilateral dos pavilhões auriculares, com odor forte e desconforto à manipulação.

*Lista de problemas:* dermatose progressiva, circunscrita, eritematosa, alopécica, não prurítica, com carácter erosivo no plano nasal dorsal; otite externa bilateral.

*Diagnósticos diferenciais:* neoplasia (linfoma epiteliotrópico, carcinoma de células escamosas, mastocitoma, histiocitoma, metástase cutânea de carcinoma pulmonar); leishmaniose; lúpus eritematoso discoide facial; pênfigo (foliáceo, eritematoso, vulgar); traumatismo/queimadura; pioder-

matite; dermatite solar; dermatite por contacto; dermatofitose; dermatomiosite; eritema multiforme; síndrome uveodermatológica canina.

*Exames complementares:* Biópsia cutânea incisional (Anexo I, Tabela 1): dermatite compatível com base autoimune, pela infiltração de células inflamatórias com padrão liquenoide a perivascular.

*Diagnóstico:* Lúpus eritematoso discoide facial.

*Terapêutica e acompanhamento:* O Ink foi submetido a biópsia cutânea incisional, sob sedação com dexmedetomidina (5 µg/kg) e butorfanol (0,2 mg/kg) e indução anestésica com propofol (2 mg/kg). Foram recolhidas duas amostras – uma da zona central erosiva e outra incluindo pele saudável da zona de fronteira, ambas encerradas com fio de sutura absorvível 2-0. As amostras foram enviadas para laboratório de histopatologia em contentor selado com formol tamponado a 10%. Após recuperação da sedação, o Ink teve alta hospitalar com prescrição de suspensão auricular com hidrocortisona, miconazol e gentamicina SID durante 5 dias e prednisolona em dose antiprurítica (0,5 mg/kg PO SID) durante 3 dias para tratamento da otite. Voltou para controlo 4 dias mais tarde exibindo melhor tolerância à manipulação da região auricular e nenhuma evolução da lesão nasal nem desenvolvimento de novas lesões. Após o relatório histopatológico confirmar o diagnóstico de patologia autoimune, iniciou-se terapia tópica com pomada de betametasona a 0,1% BID. Apesar das indicações para reavaliação em 15 dias, o Ink voltou apenas 1 mês depois. A otite bilateral estava resolvida mas a lesão nasal mantinha-se semelhante, pelo que se alterou a terapêutica para prednisolona (1 mg/kg PO SID) durante 7 dias e pomada de tacrolimus 0,1% tópica BID. Foi também recomendado aplicação de creme com proteção solar contra radiações UVA e UVB de fator 30 ou superior e reavaliação uma semana depois, altura em que a lesão se mantinha semelhante. Aí, reduziu-se a dose de prednisolona para 0,5 mg/kg, mantendo-se a terapêutica tópica. O Ink regressou um mês depois com a lesão quase resolvida, pele com pigmentação normal e crescimento do pelo na região afetada (Anexo I, Figura 2). Foi interrompida a terapêutica com prednisolona mas mantida a aplicação de tacrolimus e proteção solar.

*Discussão:* Os problemas dermatológicos são motivo frequente de consulta pois a pele é um dos órgãos mais visíveis do corpo e estes problemas podem ter impacto significativo na qualidade de vida do animal e dos tutores<sup>1</sup>. É importante seguir uma abordagem diagnóstica completa pois várias doenças podem exibir sinais semelhantes<sup>2</sup>. A distinção passará pela caracterização e historial do paciente, pelo exame físico completo para procurar possíveis manifestações sistémicas, e por um exame dirigido dermatológico<sup>1</sup>. No caso do Ink destacaram-se: a distribuição focal e simétrica da lesão no plano nasal e focinho sem afetação de mucosas, uniões mucocutâneas, ponta das orelhas, axilas, virilhas ou almofadas plantares, e a lesão ser primária. Estas características, associadas ao aspeto macroscópico da lesão e à história crónica progressiva, são compatíveis com doenças imunomediadas, embora não descartem outros diferenciais<sup>3,4</sup>. Nestas lesões persistentes, com

despigmentação e erosão, a histopatologia é o exame preferencial pela boa relação entre custo e informação obtida<sup>1,2</sup>. A bibliografia enumera condições para que as amostras recolhidas sejam o mais representativas possível, de forma a ser mais provável obter um diagnóstico definitivo. Estas incluem: resolver infecções bacterianas secundárias antes da colheita – das quais o Ink não revelava sinais, embora seja recomendada uma citologia de confirmação<sup>3</sup>; evitar tratamentos anti-inflamatórios prévios<sup>3,4</sup>; recolher múltiplas amostras que contemplem várias zonas de lesão (preferencialmente primária) por um método adequado (para que se possa incluir a zona de transição, ou erosões completas, recomenda-se a técnica excisional elíptica)<sup>2,3</sup>. A comunicação com o patologista – idealmente alguém experiente na avaliação da histologia da pele – deve primar pela clara e completa descrição do caso e das suspeitas diagnósticas<sup>1,3</sup>. Ainda assim, a diferenciação entre algumas patologias autoimunes (subtipo de patologias imunomediadas, em oposição às secundárias a antigénio externo) pode ter de passar por testes de imunofluorescência ou imunohistoquímica, que nem sempre estão disponíveis rotineiramente nem são tão precisos na medicina veterinária como na medicina humana, pelo que a distinção definitiva nem sempre é possível<sup>4</sup>. Felizmente, o tratamento para a maioria das doenças autoimunes cutâneas é frequentemente sobreponível, recorrendo-se à imunomodulação para controlar a resposta imunológica inapropriada<sup>4</sup>. Recentemente, Olivry (2018) propôs uma nova classificação das doenças autoimunes da pele tendo por base o mecanismo desencadeador das lesões – reação de auto-anticorpos ou ataque por linfócitos T – em lugar da divisão anterior em patologias “bolhosas/vesiculosas” (nas quais se incluíam as variantes de pênfigo e penfigoides) e “não-bolhosas” (lúpus, por exemplo)<sup>5</sup>. As principais patologias autoimunes a considerar, pela maior relevância clínica e compatibilidade com este caso, incluem as variantes do complexo de pênfigo e penfigoides e ainda as variantes de lúpus eritematoso. O pênfigo desenvolve-se devido à formação de auto-anticorpos contra a proteína de adesão de células epiteliais desmogleína-1<sup>5,6</sup>. Esta anomalia leva à formação de bolhas cutâneas na face, orelhas e/ou membranas mucosas (por acantólise e fendas subepidérmicas) que se tornam erosões após ruptura.<sup>4,6</sup> A profundidade da epiderme a que surgem as lesões determina a classificação em diferentes variantes no cão<sup>6</sup>: pênfigo foliáceo (mais comum, menos severa, com lesões nas camadas mais superficiais)<sup>6</sup>, pênfigo vulgar (mais grave, com lesões a nível profundo da epiderme)<sup>6</sup>, pênfigo vegetante (muito raro)<sup>3,4</sup>, pênfigo eritematoso (com características intermédias entre o pênfigo foliáceo e o lúpus eritematoso discoide)<sup>3,4</sup> e pênfigo paraneoplásico (associado a neoplasia e microscopicamente diferente do pênfigo foliáceo)<sup>3</sup>. Outras variantes bolhosas, mais raras e com diferentes moléculas-alvo dos auto-anticorpos, incluem o penfigoide bolhoso e o penfigoide de membranas mucosas<sup>4</sup>. O Ink não apresentava lesões vesiculares nem evidências de que elas tivessem constituído as lesões primárias, além da lesão estar circunscrita ao plano nasal<sup>4</sup>. Assim, o pênfigo não seria o diagnóstico mais provável para este caso, pelo que não será abordado mais a

fundo neste relatório. O lúpus eritematoso é uma doença autoimune que pode afetar vários órgãos<sup>3</sup>, com etiopatogenia que inclui fatores genéticos, hormonais e ambientais, destacando-se o agravamento por exposição à luz solar<sup>4</sup>. Está associado à linfopenia e disfunção de células T supressoras, sobreativação de células B policlonais e funcionamento anormal de citocinas – tudo isto contribui para o desenvolvimento de autoanticorpos<sup>4</sup>. A afeção multissistêmica, denominada lúpus eritematoso sistêmico (LES), pode incluir manifestações cutâneas mas também envolve outros sistemas, levando a poliartrites, anemias e leucopenias/leucocitoses, glomerulonefrites, estomatites ulcerativas, serosites, febre e/ou disfunção neurológica<sup>4</sup>. Para o diagnóstico de LES o paciente deve obedecer a pelo menos 3 de 11 critérios (ou apenas artrite e título de anticorpos positivo) adaptados da medicina humana por Chabanne L., *et al.* (1999) e que incluem eritema, erupção discoide cutânea, fotossensibilidade, ulceração oral, artrite, serosite, disfunção renal, disfunção neurológica, discrasias sanguíneas, disfunção imunológica e títulos séricos de anticorpos antinucleares (ANA) positivos<sup>4</sup>. Por outro lado, as formas cutâneas de lúpus não costumam manifestar-se com títulos séricos de ANA<sup>3,4</sup>. O padrão histológico das variantes de lúpus eritematoso cutâneo (LEC) é uma dermatite de interface liquenoide linfocítica com vacuolização e apoptose de queratinócitos basais ou suprabasais que leva a fendas basais e vesículas epidérmicas. Também é comum a incontinência pigmentar (dispersão de pigmento para os macrófagos) e espessamento da membrana basal<sup>3,4,7</sup>. Ainda assim, a apresentação clínica das variantes de LEC varia<sup>3,7</sup>. Olivry *et al.* sugeriram, em 2018, a classificação das variantes com base na divisão da medicina humana, que recorre à duração dos sinais: aguda, subaguda ou crônica<sup>7</sup>. Não está identificada uma forma de LEC canino correspondente à categoria aguda, mas o LEC vesicular é proposto como homólogo da forma subaguda humana, enquanto que o LEC canino crônico parece englobar os subtipos discoide (facial ou generalizado), esfoliativo e mucocutâneo<sup>7,8</sup>. A variante vesicular é rara, sugerindo-se a predisposição genética de *Collies* e seus cruzados ou relacionados<sup>3,7</sup>. Clinicamente surge como eritema e vesículas (com evolução para erosões a úlceras dolorosas) generalizadas, principalmente nas virilhas, axilas, face auricular interna, uniões mucocutâneas e abdômen ventral, raramente associadas a sinais sistêmicos<sup>3,4,7</sup>. Microscopicamente, pode ser distinguida pela apoptose basal proeminente e vesiculação epidérmica intrabasal, sendo raras as características de cronicidade<sup>7</sup>. Contudo, a distinção clínica é mais fácil e precisa<sup>7</sup>. O LEC esfoliativo surge normalmente em Vizslas ou Bracos Alemães juvenis ou jovens (7 semanas a 3,5 anos)<sup>3,7</sup>. As lesões são normalmente generalizadas (focinho, orelhas, dorso, progredindo para membros, esterno e abdômen ventral).<sup>3,7</sup> Os animais apresentam tipicamente descamação e alopecia, por vezes pruríticas e as lesões crônicas podem progredir para placas irregulares com despigmentação e crostas<sup>3,7</sup>. Esta variante pode ser episódica e provocar sinais sistêmicos como febre, dor auricular e linfadenomegalia periférica<sup>3,7</sup>. A nível histológico pode ser distinguida de outras variantes de LEC pelo infiltrado linfocítico multifocal na

derme, hiperqueratose difusa e foliculite infundibular por vezes associada a adenite sebácea<sup>7</sup>. É a variante mais difícil de tratar e a informação disponível é inconsistente, pelo que o prognóstico é mais reservado e metade dos pacientes acaba por ser eutanasiada devido à pobre resposta ao tratamento imunossupressor<sup>7</sup>. A variante mucocutânea de LEC foi definida por Olivry *et al.* em 2015<sup>8</sup>. É rara, afetando várias raças com aparente predisposição do Pastor Alemão<sup>8</sup>, e caracteriza-se por lesões multifocais erosivas/ulcerativas bem definidas e normalmente simétricas nas uniões mucocutâneas, principalmente anal/perianal, genital/perigenital, e raramente junto aos lábios, olhos e plano nasal, que podem provocar disquesia e disúria por dor<sup>7,8</sup>. O seu aspeto microscópico é correspondente ao característico do LEC mas, devido à localização das lesões, são comuns infeções bacterianas secundárias com necessidade de tratamento antimicrobiano tópico ou até sistémico, em conjunto com imunossupressão glucocorticóide oral<sup>7,8</sup>. O lúpus eritematoso discoide (LED) é a forma mais comum de LEC crónico em humanos, podendo assumir a forma localizada (lesões na face e pescoço) ou generalizada (lesões distais ao pescoço)<sup>7</sup>. Nos cães foram reconhecidas síndromes equivalentes a ambas, apesar de a forma generalizada apenas ter sido recentemente descrita<sup>7,8</sup>. Os Pastores Alemães e raças relacionadas parecem predispostas ao LED facial.<sup>7</sup> As lesões, possivelmente pruríticas, desta variante concentram-se no plano nasal, podendo envolver as narinas, focinho dorso-proximal, lábios, região periocular e orelhas<sup>4,7</sup>. Surgem com eritema, despigmentação e descamação que podem evoluir para erosões, úlceras e crostas e até perda da arquitetura do plano nasal ou (raramente) carcinoma das células escamosas<sup>4,7</sup>. A variante generalizada parece exibir placas discoides/policíclicas despigmentadas, com margens eritematosas, descamação e alopecia central, distribuídas pelo pescoço, dorso, tórax e uniões mucocutâneas<sup>7,8</sup>. A evolução de LED para LES terá sido reportada apenas uma vez<sup>7</sup>. A apresentação histológica de LED tem as características do lúpus eritematoso, mas a variante facial pode apresentar reação de interface ligeira que pode não ser visível em biópsias de amostras pequenas. Esta avaliação pode ser ainda mais dificultada pela frequente infeção secundária<sup>7</sup>. A apresentação clínica e histopatológica das lesões do Ink parecem compatíveis com o diagnóstico de LED facial. Apesar de não ser completamente compreendido, sabe-se que a luz solar pode desencadear e exacerbar as lesões de LEC, pelo que se recomenda limitar a exposição solar e utilizar proteção solar de fator elevado como parte do tratamento<sup>8</sup>. Foram sugeridas várias modalidades de tratamento imunomodulador mas nem todas têm eficácia comprovada<sup>4,7</sup>. A indução com doses imunossupressoras (1-2 mg/kg SID PO) de prednisolona ou prednisona com posterior redução sequencial durante pelo menos 1 mês parece controlar a sintomatologia<sup>3,4</sup>. Foi relatada a eficácia da combinação de tetraciclina com niacinamida (250-500 mg/kg de cada, TID), mas a resposta parece mais demorada (2 meses para surtir efeito).<sup>3,7</sup> Como tratamento adjuvante (ou isolado) a aplicação tópica BID de tacrolimus a 0,1% nas lesões, durante pelo menos 10 semanas, parece eficaz e segura<sup>7</sup>, assim como glucocorticoides tópicos (por

exemplo, dexametasona ou betametasona)<sup>3,4</sup>. Recentemente foi sugerida a remissão total das lesões de LED generalizado com ciclosporina oral (4,8 mg/kg SID) combinada com glucocorticoides orais (como prednisona ou prednisolona) no período de indução<sup>7,8</sup>. O prognóstico de pacientes com LED é bom, principalmente para a variante facial, no entanto a diminuição da imunossupressão para doses de manutenção pode levar ao reaparecimento de lesões, sobretudo nos casos de LED generalizado<sup>7,8</sup>. Apesar de a lesão do Ink não ter respondido ao tratamento com glucocorticoides tópicos, alcançou-se quase total remissão após 1 mês de tratamento sistêmico, com tacrolimus a 0,1% tópico adjuvante, sem comunicação de recaídas até à data de elaboração deste relatório.

#### Referências bibliográficas:

<sup>1</sup> Miller WHJ, Griffin CE, Campbell KL (2013) Diagnostic Methods *in* Miller WHJ, Griffin CE, Campbell KL, eds. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 7<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 57-107.

<sup>2</sup> Saridomichelakis MN (2012) An approach to erosions and ulcerations *in* Jackson HA, Marsella R, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology**, 3<sup>a</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, pp 57-64.

<sup>3</sup> Jackson HA (2012) Autoimmune and immune-mediated skin disease *in* Jackson HA, Marsella R, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology**, 3<sup>a</sup> ed., British Small Animal Veterinary Association, pp 206-214.

<sup>4</sup> Halliwell REW (2013) Autoimmune and Immune-Mediated Dermatoses *in* Miller WHJ, Griffin CE, Campbell KL, eds. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 7<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 432-500.

<sup>5</sup> Olivry T (2018) Auto-immune skin diseases in animals: Time to reclassify and review after 40 years, **BMC Veterinary Research**, 14(1), 1-2.

<sup>6</sup> Gershwin L (2018) Current and Newly Emerging Autoimmune Diseases, **Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice**, 48(2), 323-338.

<sup>7</sup> Olivry T, Linder K, Banovic F (2018) Cutaneous lupus erythematosus in dogs: A comprehensive review, **BMC Veterinary Research**, 14(1), 1-18.

<sup>8</sup> Banovic F (2019) Canine Cutaneous Lupus Erythematosus: Newly Discovered Variants, **Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice**, 49(1), 37-45.

## ***Caso Clínico II: Neurologia – Meningite-arterite responsiva a esteróides***

*Caracterização do paciente e motivo da consulta:* A Fusquinha era uma cadela Pinscher inteira, com 3 anos de idade e 4,27 kg de peso, levada a consulta com queixa de prostração, anorexia parcial, vômitos, febre e fraqueza intermitente nos membros pélvicos há 3 dias e dor abdominal há 24 horas.

*Anamnese:* No dia anterior à apresentação os tutores levaram a Fusquinha a um CAMV local, com as mesmas queixas, onde foi medicada com amoxiciclina e ácido clavulânico (22 mg/kg PO BID) e uma medicação subcutânea que os tutores não souberam identificar, mas sem eficácia aparente. Três semanas antes tinha tido um episódio de dor cervical aguda (durou 24 horas) que não foi investigado. Vacinada e desparasitada interna e externamente, habitava no interior com acesso viado ao exterior sem contacto com outros animais e era alimentada à base de ração seca sem história de indiscrição alimentar. Sem tosse, espirros ou corrimento nasal. Os tutores relataram menor consumo de água e volume de urina, sem disúria, desde o início do quadro. Com fezes normais, não apresentava corrimento vulvar, tendo estado em estro 7 meses antes.

*Exame físico geral:* Estado mental alerta com temperamento nervoso e comportamento agressivo. Atitude em estação sem alteração, marcha normal. Não foi avaliado o decúbito. Condição corporal normal a moderadamente obesa (6/9). Movimentos respiratórios (32 rpm) costoabdominais, regulares e rítmicos, com relação inspiração-expiração 1:1,2, sem ativação dos músculos auxiliares. Pulso metatarsiano (140 ppm) forte, regular, rítmico, bilateral, simétrico e síncrono. Reflexo perianal e tônus anal normais, temperatura retal 40,1°C, com fezes normais aderidas ao termómetro. Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC inferior a 2 segundos. Desidratação inferior a 5%. Linfonodos sem alterações à palpação. Auscultação cardiorrespiratória normal. Reação dolorosa à palpação das regiões abdominal e lombar.

*Exame neurológico:* Estado mental alerta com resposta a estímulos adequada. Postura e marcha normais. Teste de *knuckling* normal, restantes reações posturais não avaliadas. Tônus muscular normal. Reflexos miotáticos não avaliados. Dor à palpação das regiões toracolombar caudal e lombossagrada da coluna. Hipersensibilidade abdominal. Pares cranianos normais. Localização multifocal.

*Lista de problemas:* Prostração; anorexia parcial; vômitos; suspeita de diminuição do consumo de água; suspeita de fraqueza intermitente dos membros pélvicos; taquicardia; febre; hipersensibilidade abdominal; dor na coluna toracolombar e lombossagrada.

*Diagnósticos diferenciais:* pancreatite aguda, colecistite, colangiohepatite, pielonefrite, meningite-arterite responsiva a esteróides, meningoencefalomielite de origem desconhecida, meningite/meningomielite infecciosa, discoespondilite, osteomielite vertebral, empiema/abscesso, doença do disco intervertebral (extrusão ou protusão), meningocélio, neoplasia (vertebral, extradural, intradural extramedular, intradural intramedular, renal, metástases), peritonite.

*Exames complementares:* Hemograma e esfregaço sanguíneo (Anexo II, Tabela 1): Hematócrito ligeiramente aumentado com anisocitose, trombocitopénia ligeira, leucopénia por neutropénia se-

vera, linfopenia e eosinopenia ligeiras; Bioquímica sérica e ionograma (Anexo II, Tabela 4): Fosfatase alcalina (FA) ligeiramente aumentada, hipocalémia ligeira; Urianálise (Anexo II, Tabelas 2 e 3): Glicosúria moderada; Ecografia focalizada para traumatismo abdominal (aFAST): sem sinais de inflamação de órgãos abdominais, sem líquido livre; Tomografia computadorizada (TC) de coluna (C1-Co8): sem alterações; Análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) (Anexo II, Tabela 5): hiperproteínoorraquia ligeira; pleocitose mista ligeira com predominância de células mononucleares.

*Diagnóstico:* Presumível meningite-arterite responsiva a esteróides.

*Terapêutica e acompanhamento:* A Fusquinha ficou internada com monitorização da temperatura corporal a cada 6 horas. Foi colocado um cateter intravenoso na veia cefálica esquerda para administração de Lactato de Ringer à taxa de manutenção (2 ml/kg/h) durante 24 horas. Foi administrado omeprazol (1 mg/kg IV BID), mantido até à alta hospitalar. Ao 2º dia de internamento a Fusquinha exibia agravamento da dor lombar e dor cervical marcada, mantendo a hipertermia (39,9°C), pelo que se acrescentou metadona (0,1 mg/kg IV a cada 4 horas) e sulfametoxazol e trimetoprim (15 mg/kg BID). A paciente manteve vômitos biliosos, anorexia total, dor cervical e lombar até ao dia seguinte, pelo que se aumentou a dose de metadona para 0,2 mg/kg e iniciou-se administração de dexametasona (0,2 mg/kg IV SID) após receção dos resultados da análise do LCR. Ao 4º dia, a Fusquinha já exibia apetite normal pelo que a terapêutica imunossupressora passou a realizar-se por via oral com prednisolona (2 mg/kg SID). A dose de metadona foi reduzida para 0,1 mg/kg pois a paciente exibia menos dor cervical e melhor mobilidade do pescoço. No dia seguinte substituiu-se a metadona por buprenorfina (0,01 mg/kg IV TID) e a Fusquinha mostrava-se confortável, com parâmetros vitais normais e com apetite, pelo que se avançou para alta hospitalar com sulfametoxazol e trimetoprim (15 mg/kg PO BID) durante 15 dias, prednisolona (2 mg/kg PO SID) e famotidina (1 mg/kg PO BID), interrompida no fim da terapêutica antibiótica. Foi realizada uma consulta de controlo 5 dias depois, na qual a Fusquinha mantinha dor lombar moderada, mas os parâmetros vitais no exame geral estavam dentro do normal, mantendo-se a terapêutica. Ao fim de 20 dias de tratamento, a Fusquinha foi reavaliada. Apresentava-se sem dores, ativa, com apetite voraz e aumento do peso (4,59 kg), pelo que a dose de prednisolona foi reduzida para 1 mg/kg SID durante 15 dias. Tendo-se mantido estável e sem recaídas, a dose foi reduzida para 0,5 mg/kg SID durante 15 dias, e, posteriormente, para 0,5 mg/kg QOD durante 15 dias. Após reavaliação, a dose foi reduzida para 0,25 mg/kg por 15 dias, sem agudizações do quadro doloroso até à data de elaboração deste relatório.

*Discussão:* A dor espinhal, sem alteração do estado mental, é um dos principais sinais clínicos da Fusquinha. Através do exame físico geral e do exame neurológico podemos determinar a localização da lesão como extracranial, sendo consensual a divisão funcional da medula espinhal nos segmentos cervical (C1-C5), cervicotorácico (C6-T2), toracolombar (T3-L3) e lombossagrado (L4-S3)<sup>2,3</sup>. Importa realçar que a medula espinhal não possui recetores nociceptivos pelo que, em

quadros dolorosos, há que considerar as raízes raquidianas, articulações intervertebrais e as próprias vértebras, músculos e ligamentos de suporte, meninges ou a possibilidade de dor referida de estruturas distantes (por exemplo, dor cervical por aumento da pressão intracraniana) na elaboração do plano de investigação<sup>1,4</sup>. Uma perspectiva integral permite selecionar diagnósticos diferenciais compatíveis com o quadro clínico, seu início e progressão: etiologias vasculares (hemorragia espinhal/epidural), inflamatórias ou infecciosas (meningite/meningiomielite infecciosa; meningite-arterite responsiva aos esteróides; meningoencefalite de origem desconhecida; discospondilite, osteomielite, discite; abscessos ou empiemas; poliartrite; polimiosite), traumáticas (fratura e/ou luxação vertebral; contusões da medula espinhal; hérnias discais traumáticas; traumatismo muscular), anormais (instabilidade atlanto-axial; quistos aracnóides,iringomielia/hidromielia; malformações vertebrais; (mielo)meningocélios), metabólicas (fraturas patológicas por doença metabólica óssea), neoplásicas (neoplasias primárias e/ou metastáticas extradurais, intradurais extramedulares, intradurais intramedulares e cerebrais) e degenerativas (doença do disco vertebral - extrusão ou protusão; espondilomielopatia; quistos sinoviais, estenose lombossagrada degenerativa)<sup>1,2</sup>. A abordagem diagnóstica passa ainda pela investigação de patologias sistêmicas através de hematologia, bioquímica sérica, urianálise e ecografia e radiografias torácicas e vertebrais para identificar lesões visíveis<sup>1</sup>. Na ausência de anomalias que expliquem o quadro clínico, recomenda-se o recurso a técnicas de imagiologia avançada como a TC ou a ressonância magnética (RM) e a colheita e análise de LCR<sup>5</sup>. No caso da Fusquinha, o início agudo com evolução progressiva e rápida, em associação com uma localização multifocal (cervical e lombar) e sinais sistêmicos sem défices neurológicos evidentes (possivelmente intermitentes), apontam para causas inflamatórias, infecciosas, neoplásicas ou degenerativas com evolução rápida<sup>2</sup>. Após a exclusão de causas sistêmicas através de análises clinicopatológicas e ecografia, e de patologias vertebrais pela TC, avançou-se para a colheita de LCR, cujo resultado foi compatível com inflamação do sistema nervoso central (SNC) – pleocitose mista com hiperproteínoorraquia<sup>6</sup>. Recomenda-se a investigação de etiologias infecciosas, apesar de serem menos frequentes do que as não infecciosas<sup>7</sup>, porque o tratamento das segundas passa frequentemente pela imunossupressão, que pode representar um risco para o paciente em casos de infecção<sup>7</sup>. Sendo assim, é importante considerar etiologias virais (esgana, principalmente), bacterianas (raras, normalmente associadas a lesão perfurante ou disseminação por via circulatória), protozoárias (principalmente *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum*), fúngicas (sobretudo *Cryptococcus*), ou ainda agentes transmitidos por vetores (como é o caso de *Ehrlichia canis* e/ou *Rickettsia rickettsi*, transmitidas por carraças)<sup>1,5,7</sup>. As doenças inflamatórias não infecciosas são mais comuns, podendo chegar a 25% das patologias do SNC em cães<sup>7</sup>. Incluem: meningite-arterite responsiva aos esteróides (MARE), meningoencefalite eosinofílica (neste caso incompatível com o resultado do estudo do LCR sem pleocitose eosinofílica<sup>5,7</sup> pelo que não será abordada neste relatório), e as meningoencefalites de origem desconhecida (MOD)<sup>5,7</sup>. A MARE é a mais fre-

quente<sup>5</sup> e normalmente surge com características clínicas específicas<sup>5,7</sup>. A sua natureza inflamatória parece associada a uma resposta mediada por células Th2, com aumento de marcadores moleculares inflamatórios (dos quais se destacam: IgA, interleucina 8, integrina CD11a e metaloproteinases de matriz) que podem facilitar a invasão leucocitária (principalmente neutrofílica) através da barreira hematoencefálica (BHE) até ao espaço subaracnoideu<sup>1,7,8</sup>, conduzindo a arterite fibrinóide das leptomeninges, com espessamento e trombose da vasculatura em casos crónicos<sup>1,4,7,8</sup>. Esta patologia é mais comum em jovens adultos – entre 3 meses e 7 anos, com início tipicamente entre 6 e 18 meses<sup>4,8</sup> – de raças médias ou grandes<sup>1,4,8</sup> (mais frequentemente relatada em *Beagles*, Boieiros de Berna, *Boxers*, *Pointers* Alemães de pelo curto e *Duck Tolling Retriever* da Nova Escócia<sup>1,5</sup>) embora possa ocorrer em qualquer raça<sup>8</sup>. Clinicamente, caracteriza-se por uma forma aguda e uma crónica<sup>1,8</sup>. A forma aguda causa episódios de hiperestesia espinhal e paraespinhal intensa, rigidez cervical, marcha rígida, letargia, anorexia e febre<sup>4,5,7,8</sup>. Os sinais neurológicos como ataxia, paraparésia e défices proprioceptivos são raros, ocorrendo em casos crónicos ou incorretamente tratados, que resultam em fibrose das meninges e possível hidrocefalia ou isquemia secundária do SNC.<sup>4,5,8,9</sup> Sendo uma doença inflamatória sistémica<sup>7</sup>, é comum acompanhar-se por leucocitose neutrofílica, possivelmente com desvio à esquerda, e aumento dos níveis séricos de IgA e de proteínas de fase aguda (APP), como a proteína C reativa e a haptoglobina<sup>1,7,8</sup>. Várias APP foram consideradas como possíveis marcadores de diagnóstico da doença apesar de, pela amplitude de doenças inflamatórias que as podem aumentar, terem baixa especificidade, sendo utilizadas sobretudo para suporte diagnóstico e monitorização do tratamento<sup>1,7,8</sup>. As alterações do LCR características de MARE são hiperproteinorraquia (podendo estar normal a moderadamente aumentada na forma crónica), elevação dos níveis de IgA, e pleocitose (>5 células/ $\mu$ l<sup>6</sup>) polimorfonuclear sem sinais de toxicidade (na forma aguda) ou mononuclear a mista (na forma crónica ou após tratamento com antibióticos ou imunossupressores)<sup>5,6,8</sup>. Assim, recomenda-se a colheita de LCR quando o paciente está sintomático e antes de ser sujeito a terapêutica<sup>5,6</sup>. Quando a apresentação clínica é menos característica, o termo “meningite de origem desconhecida” é aplicado para admitir formas que apenas se diagnosticam definitivamente através de avaliação histopatológica, raramente realizada *ante mortem*<sup>5,7</sup>. Este grupo inclui a meningoencefalite granulomatosa (MEG), meningoencefalite necrotizante (MEN) e leucoencefalite necrotizante (LEN)<sup>5,7</sup>. Pensa-se que estas doenças tenham origem numa resposta autoimune mediada por células T, sem se ter confirmado um fator desencadeante<sup>7</sup>. A MEG é o tipo mais frequente<sup>10</sup> e parece mais comum em jovens adultos (entre 2 e 6 anos de idade) de raças pequenas e miniatura<sup>7</sup>. Ocorre em três formas: ocular (menos comum) caracterizada por neurite ótica com cegueira aguda e midríase não responsiva; focal, com sinais neurológicos progressivos (3 a 6 meses) sugestivos de lesão focal ocupadora de espaço (mais a nível do tronco cerebral, prosencéfalo e medula espinhal cervical); disseminada, caracterizada por sinais agudos progressivos (semanas a meses) de doença multifocal do SNC (sobretudo a nível cerebelar, cerebral, do tronco

cerebral e/ou medula espinhal cervical)<sup>5,7,10</sup>. Sinais sistêmicos como febre ou alterações do hemograma como neutrofilia são infrequentes<sup>5,7</sup>. O aspecto em RM é variável, podendo observar-se uma lesão ocupadora de espaço irregular e infiltrativa na forma focal, ou lesões difusas do parênquima cerebral e/ou das meninges<sup>5,7,10</sup>. A avaliação do LCR revela aumento do teor proteico (hiperproteinorraquia) com pleocitose mononuclear, mas foi já relatada pleocitose neutrofílica e até casos com LCR sem anomalias<sup>6,10</sup>. A MEN, descrita em várias raças pequenas<sup>7</sup>, parece mais frequente em *Pugs* jovens, provocando uma necrose cortical multifocal com lesões difusas possivelmente visíveis em RM no cérebro e meninges<sup>7,10</sup>. Esta localização resulta em sinais neurológicos agudos de dor cervical, marcha descoordenada, e até convulsões<sup>5,10</sup>, e o estudo do LCR revela hiperproteinorraquia e pleocitose geralmente linfocítica, mas variável<sup>6,7</sup>. A LEN, como o nome indica, caracteriza-se por necrose predominantemente da substância branca do telencéfalo, tálamo e tronco cerebral, com sinais neurológicos que progridem rapidamente (em dias)<sup>5,7</sup>. É considerada específica de algumas raças como *Yorkshire Terrier* ou *Bulldog Francês* e os sinais são característicos das localizações acima referidas<sup>5</sup>, pelo que não aparenta ser um diagnóstico compatível com a apresentação da Fusquinha. A terapêutica de patologias inflamatórias não infecciosas do SNC baseia-se em imunossupressão<sup>5,7,8</sup>. O protocolo recomendado para tratamento da MARE é longo (no mínimo 4 a 6 meses, podendo prolongar-se por mais de 2 anos<sup>1</sup>) e consiste na administração de 4 mg/kg de prednisolona ou prednisona SID por via oral ou intravenosa durante dois dias, com redução para 2 mg/kg SID por via oral durante 1 a 2 semanas, consoante a resposta<sup>1,8</sup>. Se os sinais clínicos resolverem, deve ser considerada a redução para metade da dose a cada 4 a 6 semanas, com reavaliação do paciente e, idealmente, monitorização clinicopatológica – proteína C reativa sérica e/ou teor celular do LCR<sup>1,7,9</sup>. A normalização destes parâmetros pode justificar a redução continuada da dose e/ou frequência de administração até 0,5 mg/kg a cada 48 a 72 horas (mantida durante dois meses no mínimo), ou pode ser necessário manter a dose mínima eficaz<sup>1,7,8</sup>. Casos crónicos, refratários ou intolerantes ao tratamento com glucocorticóides a longo prazo podem necessitar da combinação com azatioprina (1,5 mg/kg PO QOD)<sup>1,8</sup>. O prognóstico é bom, sobretudo com intervenção precoce e agressiva em casos agudos, com até 80% dos casos recuperados a longo prazo sem recaídas<sup>1,5</sup>. A terapêutica recomendada para as MOD baseia-se na imunossupressão com glucocorticoides sistêmicos como primeira opção, embora se adotem frequentemente terapias multimodais para remissão dos sinais clínicos com doses menores<sup>7</sup>. Diversos protocolos recorrem à combinação de prednisona ou prednisolona com citosina-arabinosídeo-citarabina (50 mg/m<sup>2</sup> SC BID por 2 dias consecutivos a cada 3 semanas, por 3-4 ciclos), ciclosporina (10 mg/kg PO BID), azatioprina (2 mg/kg PO SID por 2 semanas, depois QOD), entre outros<sup>1,5,7</sup>. O prognóstico é reservado a mau, sobretudo para as formas necrosantes, que são normalmente fatais<sup>7</sup>. Animais com sinais clínicos multifocais, convulsões e/ou alteração do estado mental parecem ter pior prognóstico (semanas a meses), mas aqueles que sobreviverem aos primeiros meses de tratamento parecem

ter maior tempo de sobrevida (meses a anos)<sup>7,10</sup>. No caso da Fusquinha, não podemos afirmar que tenha sido descartada uma origem infecciosa, particularmente de origem protozoária ou por agente transmitido por vetores, uma vez que não foram realizadas serologias. A leucopénia pode estar associada à inflamação intensa, mas, para prevenção de possível septicémia, recomendar-se-ia terapêutica antibiótica de largo espectro<sup>11</sup>. A Fusquinha foi tratada com sulfametoxazol e trimetoprim, que tem a propriedade de penetrar a BHE em situações de inflamação e tem atividade contra protozoários<sup>5</sup>. Contudo, devido à história e apresentação clínica da Fusquinha, ao resultado do estudo do LCR e à resposta rápida à terapêutica imunossupressora, consideraram-se diagnósticos mais prováveis a meningite-arterite responsiva a esteróides ou a meningoencefalite granulomatosa focal a nível da medula espinhal, sendo a primeira mais provável por ser mais comum e compatível com a evolução do caso.

*Bibliografia:*

<sup>1</sup> Platt SR, Freeman AC (2012) Neck and back pain *in* Platt SR, Olby NJ, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4ª ed., British Small Animal Veterinary Association, pp 252-270.

<sup>2</sup> da Costa R, Moore S (2010) Differential diagnosis of spinal diseases, **Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice**, 40(5), 755-763.

<sup>3</sup> Garosi L (2012) Lesion localization and differential diagnosis *in* Platt SR, Olby NJ, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4ª ed., British Small Animal Veterinary Association, pp 25-35.

<sup>4</sup> De Strobel E, Paluš V, Vettorato E, Cherubini GB (2019) Cervical hyperaesthesia in dogs: an epidemiological retrospective study of 185 cases, **Journal of Small Animal Practice**, 60(7), 404-410.

<sup>5</sup> Taylor SM (2019) Encephalitis, Myelitis, and Meningitis *in* Nelson RW, Couto CG, eds. **Small Animal Internal Medicine**, 6ª ed., Elsevier, 1117-1129.

<sup>6</sup> Wamsley H (2012) Clinical pathology *in* Platt SR, Olby NJ, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4ª ed., British Small Animal Veterinary Association, 36-58.

<sup>7</sup> Vitale S, Foss K (2019) Immune-Mediated Central Nervous System Disease—Current Knowledge and Recommendations, **Topics in Companion Animal Medicine**, 34, 22-29.

<sup>8</sup> Tipold A, Schatzberg SJ (2010) An update on steroid responsive meningitis-arteritis, **Journal of Small Animal Practice**, 51(3), 150-154.

<sup>9</sup> Biedermann E, Tipold A, Flegel T (2016) Relapses in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis, **Journal of Small Animal Practice**, 57(2), 91-95.

<sup>10</sup> Muñana KR, Head tilt and nystagmus *in* Platt SR, Olby NJ, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4ª ed., British Small Animal Veterinary Association, 195-212.

<sup>11</sup> Couto CG (2019) Leukopenia and Leukocytosis *in* Nelson RW, Couto CG, eds. **Small Animal Internal Medicine**, 6ª ed., Elsevier, 1371-1380.

### **Caso Clínico III: Infetocontagiosas – Leptospirose**

*Caracterização do paciente e motivo da consulta:* Noa, Cocker Spaniel Inglês fêmea esterilizada de interior com 4 anos de idade e 14,1 kg de peso, foi levada a consulta com queixa de prostração, anorexia, febre e diarreia há 24 horas e taquipneia há 12 horas.

*Anamnese:* A Noa foi apresentada por diarreia com hematoquezia, febre, anorexia e prostração. A última vacinação fora há 9 meses e a desparasitação interna e externa também estava em dia. Era alimentada com dieta comercial seca e húmida específicas para a raça, mas tinha historial de várias indiscrições alimentares (ossos, paus). Habitava em apartamento sem outros animais, com acesso ao exterior sem trela. Sem historial de viagens. Apresentava corrimento nasal mucoide bilateral há 2 dias, sem tosse nem espirros. As fezes eram moles, amarelas com sangue vivo, com volume aumentado, sem tenesmo e com frequência normal. A urina era normal. Foi receitado omeprazol (20 mg PO SID), suplemento probiótico com *Enterococcus faecium* SF68 (1 saqueta PO SID), sucralfato (500 mg PO TID) e metronidazol (10 mg/kg PO BID) durante 5 dias como tratamento de possível enterite, e indicada dieta gastrointestinal. No dia seguinte continuava prostrada e exibia taquipneia e respiração superficial pelo que regressou ao hospital para internamento e investigação.

*Exame físico geral:* Estado mental alerta, temperamento nervoso, atitude normal em estação, movimento e decúbito. Condição corporal normal a moderadamente obesa (6/9). Movimentos respiratórios (60 rpm) superficiais, costoabdominais, relação inspiração-expiração 1:1,2, regulares e rítmicos, sem ativação dos músculos auxiliares. Pulso metatarsiano (140 ppm) forte, regular, rítmico, bilateral, simétrico e síncrono. Temperatura de 40,5°C sem fezes nem sangue no termómetro. Mucosas oral, ocular, anal e vaginal rosadas, húmidas e brilhantes. Petéquias na mucosa oral, TRC inferior a 2 segundos. Desidratação inferior a 5%. Palpação abdominal, ganglionar e auscultação torácica normais. Sem dor nem massas no toque retal, retiradas fezes pastosas e alaranjadas.

*Lista de problemas:* Prostração e anorexia agudas, diarreia de intestino delgado com hematoquezia, corrimento nasal mucoide bilateral, taquipneia superficial, febre, taquisfigmia, petéquias.

*Diagnósticos diferenciais:* sinais multissistémicos: hemoparasitoses (*Anaplasma* spp., *Ehrlichia* spp., *Babesia* spp.), sépsis (por generalização de gastroenterite, pneumonia, hepatite, infeção do trato urinário), trombocitopenia imunomediada, síndrome de Evans, reação adversa a medicamento, hepatite aguda (intoxicação por indiscrição alimentar, adenovírus canino tipo 1), infeção por *Dirofilaria immitis*, esgana, leptospirose, leishmaniose, lúpus eritematoso sistémico; diarreia: indiscrição alimentar; gastroenterite (GE) parasitária (helminhas, *Coccidia* spp., *Giardia* spp.), GE bacteriana (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp.), colangiohepatite, pancreatite, insuficiência renal aguda, neoplasia (gastrointestinal, hepática, pancreática); taquipneia e rinorreia: pneumonia bacteriana, fúngica, parasitária, vírica, por corpo estranho, bronquite alérgica, tromboembolismo pulmonar, neoplasia pulmonar (primária, metastática); petéquias: coagulação intravascular disseminada, microvasculite, ingestão de rodenticidas, neoplasia esplénica.

Exames complementares: Hemograma (Anexo III, Tabela 1): Trombocitopênia moderada; Bioquímica sérica (Anexo III, Tabela 2): fosfatase alcalina (FA) ligeiramente aumentada, hipocalêmia e hipoclorêmia ligeiras; Radiografia torácica (Anexo III, Fig. 1): padrão intersticial difuso; Provas de coagulação (Anexo III, Tabela 3): tempo de protrombina (PT) normal, tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) aumentado; Urianálise (Anexo III, Tabela 4): hemoglobinúria ou hematúria; Serologia (Anexo III, Tabela 5): *Rickettsia* spp., *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*, *Anaplasma* spp. negativas; *Leptospira* spp. positiva; PCR para *Leptospira*, em sangue e urina (dia 31): negativos.

Diagnóstico: Leptospirose

Terapêutica e acompanhamento: Após os resultados dos exames complementares, a Noa foi internada e iniciou fluidoterapia IV com lactato de Ringer (LR) a 2,2 ml/kg/hora, e antibioterapia IV com amoxicilina e ácido clavulânico (22 mg/kg BID) e metronidazol (10 mg/kg BID). No 2º dia a temperatura normalizou (38,7°C), mas a Noa continuava sem apetite e rejeitava a alimentação forçada por via oral. Por apresentar sinais de náusea, adicionou-se citrato de maropitant (1 mg/kg SC SID), sucralfato (500 mg PO TID) e omeprazol (1 mg/kg IV BID). O hemograma exibia ligeira anemia e trombocitopênia (confirmada por esfregaço) e o teste de coagulação revelou aPTT prolongado. Na ecografia abdominal (Anexo III, Fig. 2) foi visível inflamação peri-renal e retroperitoneal (com líquido livre) e um padrão hipoeecóico ligeiramente heterogêneo no parênquima hepático. As lesões renais e hepáticas justificaram a inclusão da pesquisa de infecção por *Leptospira* spp. às análises serológicas, que incluíram ainda hemoparasitas (*Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*). Além disso, acrescentou-se doxiciclina (10 mg/kg PO SID), em substituição do metronidazol e da amoxicilina e ácido clavulânico. Instauraram-se medidas de biossegurança como utilização de luvas na manipulação da Noa e desinfecção com lixívia das superfícies com que ela contactava. Ao 3º dia a Noa mantinha taquipneia (64 rpm) e padrão pulmonar intersticial difuso. O hemograma revelou nova descida do hematócrito e granulocitose e a bioquímica sérica apresentava azotemia ligeira, mantendo a hipocalêmia e o aumento ligeiro da FA. No 4º dia a creatinina normalizou e foi recebido o resultado serológico positivo para leptospirose. No dia seguinte, apesar da melhoria ligeira na taquipneia (50 rpm), a Noa ainda comia pouco e apenas na presença dos donos. O hemograma exibia leucocitose ligeira com granulocitose e monocitose, contudo a trombocitopênia resolveu e a anemia moderada começou a melhorar. Ao 6º dia a Noa começou a comer com apetite, interrompendo-se o citrato de maropitant. Contudo, vomitou no dia seguinte e voltou a perder apetite, mesmo com os donos, pelo que se acrescentou metoclopramida (0,5 mg/kg IV TID). O hematócrito subiu (36,8%), mas a leucocitose agravou-se embora apenas por granulocitose. No dia 8 a creatinina continuava normal. Apesar de o estado geral da Noa ter normalizado, foi proposto aos tutores prolongar o internamento mais 7 dias, uma vez que a tutora estava grávida. Ainda assim, optaram por levar a Noa para casa com doxiciclina (10 mg/kg PO SID durante 14 dias) e indicações para prevenir a transmissão desta zoonose. Regressaram para controlo 7 dias depois e a Noa mantinha taquipneia durante exercício ligeiro e aparente polidipsia. Uma semana após a conclusão do tratamento antibiótico

foi controlado o valor da creatinina sérica (aumento negligenciável), e realizado PCR de sangue e urina colhida por cistocentese (para avaliação do estado portador) cujo resultado foi negativo. Seis meses depois a Noa foi levada a consulta de vacinação na qual os tutores relataram episódios de cansaço e tosse após exercício durante os primeiros 3 meses.

*Discussão:* A Noa apresentava sinais inespecíficos (febre, diarreia, prostração, anorexia) de afeção multissistêmica. Os exames complementares, particularmente os imagiológicos, foram essenciais para detetar os órgãos afetados e suspeitar de leptospirose. Trata-se de uma doença infecciosa multissistêmica causada por espiroquetas aeróbicas do género *Leptospira*<sup>1,2</sup>, que se pode classificar em termos genotípicos (espécies) e serológicos (serovares e serogrupos), com base na hibridização do ADN e na reação de anticorpos aos carboidratos do lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa, respetivamente<sup>1-3</sup>. Estas classificações não são sobreponíveis: serovares do mesmo serogrupo não pertencem necessariamente à mesma espécie<sup>1-3</sup>. As *Leptospiras* estão distribuídas globalmente e são mantidas no ambiente pela excreção subclínica crónica na urina de hospedeiros de manutenção (os mais importantes são os roedores, mas qualquer mamífero pode ser hospedeiro de manutenção), enquanto a infeção de hospedeiros acidentais costuma resultar em doença aguda ligeira a severa<sup>1-3</sup>. A infeção ocorre diretamente por contacto de mucosas ou pele fragilizada com urina, transplacentariamente, e por ingestão de tecidos infetados, ou de forma indireta (mais comum) por exposição a água, solos ou alimentos contaminados<sup>1-3</sup>. Apesar de não se replicarem fora do hospedeiro, as *Leptospiras* podem sobreviver meses no ambiente em condições ideais (solos húmidos, águas estagnadas, pH neutro a alcalino e temperatura ambiente entre 0°C e 25°C) e, em algumas regiões, a incidência de leptospirose canina é maior nas estações mais quentes e chuvosas<sup>1-4</sup>. A proximidade a fontes de água exteriores e exposição a animais selvagens aumentam o risco de infeção, pelo que os cães de trabalho, machos e com menos de 1 ano de idade aparentam estar em maior risco<sup>1-3</sup>. Há poucos relatos de gatos com leptospirose clínica, pelo que se pensa serem mais resistentes à doença, embora possam ser hospedeiros de manutenção<sup>2-4</sup>. Após a infeção, a *Leptospira* replica-se na circulação sanguínea numa fase leptospirémica, podendo atingir e multiplicar-se em órgãos como o rim, o fígado, o baço, o pâncreas, os músculos, olhos, meninges e/ou trato genital, com períodos de incubação que podem variar em função da dose infetante, a estirpe e a imunidade do hospedeiro<sup>1-3</sup>. Se o animal adquirir uma resposta imune humoral eficaz (normalmente ao fim de 7 a 10 dias) consegue neutralizar a *Leptospira* em circulação e na maioria dos órgãos, exceto locais imunoprivilegiados como os túbulos renais onde o organismo pode persistir e continuar a ser excretado, na urina, durante dias a meses<sup>1-4</sup>. O rim desenvolve nefrite intersticial aguda com possível disfunção glomerular e lesões tubulares<sup>1-3</sup>. Pode surgir disfunção hepática por ação das endotoxinas da *Leptospira*, com possível hepatite colestática com alterações hepatocelulares, circulatórias e inflamatórias agudas, que podem levar a inflamação crónica e fibrose<sup>1-3</sup>. A síndrome hemorrágica pulmonar leptospírica (SHPL) parece cada vez mais comum e é atribuída a vários fatores, como uma maior permeabilidade alveolar por ação da *Leptospira* nas células endoteliais, disfunção do

transporte de sódio nas células epiteliais alveolares levando a desequilíbrio dos fluidos, e deposição de anticorpos e complemento nos pulmões, culminando em hemorragias intra-alveolares acompanhadas de edema e deposição de membranas fibróticas<sup>2,3</sup>. O desenvolvimento de vasculite sistêmica também pode estar associado a exsudados intra-alveolares e lesões multiorgânicas<sup>2,3</sup>. A invasão do sistema nervoso central ou do olho pode causar disfunção aguda que pode persistir por deposição de complexos imunes<sup>2</sup>. As manifestações clínicas estão principalmente associadas à afeção renal, hepática, pulmonar e hemostática<sup>1,3</sup>. Na apresentação é comum observar-se febre (associada a dor abdominal, muscular ou cervical e relutância ao movimento), prostração, perda de apetite, vômitos e diarreia<sup>3,5</sup>. A nível urinário pode surgir poliúria e polidipsia, com possível insuficiência renal aguda que pode ser especificamente não-oligúrica e hipocalêmica<sup>2,3,5</sup>. A urianálise pode revelar hipo ou isostenúria, glicosúria e proteinúria com hematúria, piúria e sedimento reativo<sup>1,3-5</sup>. A hiperfosfatemia e azotemia podem acompanhar estas alterações<sup>3-5</sup>. A disfunção hepática pode manifestar-se em vários graus, desde ligeira elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia, até insuficiência severa com encefalopatia hepática<sup>2,3,5</sup>. Sinais como dispneia e taquipneia podem surgir por dor, acidose, pneumonia intersticial ou até hemorragia pulmonar, e ser acompanhados por tosse, rinite e amigdalite<sup>2,3,5</sup>. Ainda assim, as alterações radiográficas pulmonares nem sempre estão associadas a sintomatologia, e vice-versa<sup>3-5</sup>. As alterações mais comuns surgem inicialmente nos campos pulmonares caudodorsais, com padrão intersticial a nodular e possíveis infiltrados alveolares focais<sup>2-5</sup>. Os sinais de comprometimento hemostático podem incluir hemorragias e petéquias, sinais de coagulação intravascular disseminada e de síndrome de resposta inflamatória sistêmica<sup>1-3,5</sup>, que podem traduzir-se em trombocitopenia (por maior consumo, destruição imunomediada e/ou sequestro esplênico), tempos de coagulação aumentados e aumento dos níveis de fibrinogénio<sup>2,3,5</sup>. Outras complicações podem incluir alterações oculares, taquiarritmias ventriculares, intussusceção intestinal, pancreatite e calcificações cutâneas<sup>1,3,5</sup>. As alterações do hemograma incluem leucocitose moderada a severa com neutrofilia, linfopenia e monocitose, embora possa ocorrer leucopenia na fase leptospirêmica e uma anemia ligeira a moderada por hemorragia ou resposta inflamatória<sup>1,3,5</sup>. Desequilíbrios eletrolíticos por disfunção renal e gastrointestinal podem incluir hiper e hipocalémia, hiper e hipofosfatemia, hiponatremia e hipoclorémia<sup>1-3,5</sup>. Outras alterações possíveis são hipoalbuminemia, aumento de amilase e lipase, da creatina cinase e de proteínas de fase aguda<sup>2,3</sup>. A ecografia pode revelar anomalias renais como nefromegalia, hiperecogenicidade cortical e/ou em banda medular, pielectasia e efusão perirenal<sup>4,5</sup>. Também podem ser visíveis alterações hepáticas como hipoecogenicidade do parênquima, hepatomegalia e estase biliar, bem como esplenomegalia, ascite, aumento do tamanho e diminuição da ecogenicidade do pâncreas, espessamento das paredes do trato gastrointestinal e linfadenomegalia<sup>2-5</sup>. A leptospirose deve ser diferencial para qualquer paciente com sinais de lesão renal aguda, hepática ou respiratória, independentemente do aparente risco de infeção do paciente<sup>3</sup> – por exemplo, a Noa não tinha um estilo de vida de risco, particularmente sendo uma cadela de interior vacinada que não habitava numa região endêmica. Confirmar o diagnóstico é crucial não só para

instaurar o tratamento adequado mas também pela importância da doença na saúde pública<sup>3,4</sup>. Os métodos diagnósticos podem ter como objetivo a identificação e visualização do microrganismo (diretos) ou a detecção de anticorpos contra ele (indiretos)<sup>3,4</sup>. Como método direto, a cultura de *Leptospira* é muito específica, permite identificar o serovar e avaliar a epidemiologia da doença, mas é uma técnica difícil e os resultados podem demorar meses<sup>2-4</sup>. O PCR é o método direto mais utilizado, baseando-se na detecção de material genético de *Leptospira* em sangue (na fase de leptospirose), urina (durante a leptospirose) ou tecidos<sup>2-4</sup>. Devido às limitações de interpretação (as amostras sanguíneas podem não ter sido recolhidas em leptospirose, a leptospirose pode ser intermitente), ainda que seja o teste recomendado para identificar animais excretadores (daí ter sido realizado após a alta da Noa), o seu resultado deve ser interpretado em conjunto com a apresentação clínica e, idealmente, com os resultados do teste de aglutinação microscópica (TAM)<sup>2-4</sup>. O TAM é considerado o teste de referência para o diagnóstico da leptospirose aguda, consistindo em diluições seriadas de soro combinadas com culturas de *Leptospira*, identificando a diluição mais alta capaz de aglutinar pelo menos 50% dos microrganismos<sup>1-4</sup>. Devem ser utilizados serovares representativos dos serogrupos mais relevantes<sup>2-4</sup>: na Europa são recomendados os serogrupos Australis, Autumnalis, Canicola, Gryppotyphosa, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Pyrogenes e Sejroe, também prevalentes em Portugal<sup>3,6</sup>. Tendo em conta as limitações da serologia – o título de anticorpos leva dias a aumentar (risco de falsos negativos na fase aguda da doença), a vacinação recente (há menos de 3-4 meses) pode causar falsos positivos – recomenda-se a comparação de títulos de amostras pareadas separadas por 7 a 14 dias, considerando-se diagnóstico um aumento igual ou superior a 4 vezes ou uma 2ª amostra com título superior a 1:800 em animais inicialmente seronegativos<sup>1-4</sup>. Uma primeira amostra com título superior a 1:800 em animais com sinais clínicos compatíveis é altamente sugestivo de infeção por *Leptospira*<sup>3</sup>. Os testes ELISA são a base dos testes rápidos<sup>3,4</sup> e consistem na detecção de anticorpos IgM (que surgem mais precocemente) e/ou IgG (que são detetáveis 1 a 3 semanas após a infeção) contra a *Leptospira* mais rapidamente e sem culturas vivas, apesar de não permitirem a identificação de serogrupos e terem menor sensibilidade do que o TAM<sup>1,3,4</sup>. A imunofluorescência indireta (IFI) também mede anticorpos IgM e/ou IgG contra *Leptospira* mas com menor sensibilidade e por isso a interpretação de resultados negativos deve ser cuidadosa<sup>1</sup>. No caso da Noa, o resultado positivo de IFI, associado ao historial de vacinação há pelo menos 9 meses, considerou-se confirmativo de leptospirose. Ainda assim, o consenso para o diagnóstico definitivo é a combinação de PCR em sangue e urina colhidos antes de antibioterapia, com títulos de TAM pareados<sup>1,4</sup>. O antibiótico específico para a leptospirose deve eliminar o agente a nível sanguíneo e nos órgãos onde ele se concentra, de forma a reduzir a sua excreção e consequente transmissão<sup>1,3</sup>. O tratamento com doxiciclina (5 mg/kg BID ou 10 mg/kg SID PO por, no mínimo, 14 dias) é capaz de eliminar o agente a nível tecidual. Em animais que não tolerem administração PO, pode iniciar-se o tratamento com um derivado de penicilina IV (como 20-30 mg/kg a cada 6h-8h de ampicilina ou amoxicilina)<sup>1,3</sup>. É importante monitorizar as necessidades de fluidos para prevenir as consequências de lesão renal aguda, podendo ser

necessário tratamentos mais agressivo como diálise<sup>3,5</sup>, controlar a dor e a sintomatologia gastrointestinal, vigiar a hipertensão e a hemostase e ponderar oxigenoterapia em caso de dispneia grave<sup>3</sup>. O diagnóstico e tratamento precoces permitem que a sobrevivência chegue aos 80%<sup>4</sup>. A mortalidade aumenta em cães com afeção pulmonar severa e SHPL, assim como insuficiência renal com azotémia severa<sup>3,5</sup>. Os pacientes recuperados devem ser vigiados pelo risco de doença renal crónica<sup>3</sup>. Por ser uma doença infetocontagiosa zoonótica, é essencial tomar precauções contra a sua transmissão. É recomendada profilaxia com doxiciclina (5 mg/kg BID ou 10 mg/kg SID PO por 14 dias) em cães coabitantes<sup>3</sup>. Deve usar-se equipamento de proteção individual descartável no manuseamento de resíduos que podem ser fontes de *Leptospira*, desinfetar regular e frequentemente os locais frequentados pelo paciente, evitar a sua circulação em zonas frequentadas por outros animais e o contacto com pessoas imunocomprometidas<sup>3</sup>. A vacinação contra *Leptospira* spp. é particularmente importante para prevenir a infeção em áreas com risco confirmado de exposição ou em animais em maior risco<sup>3,7</sup>. As primeiras vacinas foram elaboradas contra os serogrupos Canicola e Icterohaemorrhagiae, mas não há imunidade cruzada completa contra outros serogrupos, o que levou à necessidade de uma vacina contra 3 ou 4 serogrupos – Grippotyphosa e Australis – cuja utilização é recomendada<sup>3,7</sup>. Após 2 aplicações da vacina separadas por 3 a 4 semanas, o reforço é anual<sup>3,7</sup>. A Noa estava vacinada com uma vacina bivalente, pelo que há a possibilidade de ter sido infetada por um serogrupo não incluído na proteção dessa vacina.

#### *Referências Bibliográficas:*

- <sup>1</sup> Schuller S (2017) Leptospirosis in Ettinger SJ, Edward CF, Côté E, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 8ª ed. Elsevier, pp 2335-2346.
- <sup>2</sup> Greene CE, Sykes JE, Moore GE, Goldstein RE, Schultz RD (2012) Leptospirosis in Greene CE, eds. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 4ª ed, Elsevier, pp 431-447.
- <sup>3</sup> Schuller S, Francey T, Hartmann K, Hugonnard M, Kohn B, Nally JE, Sykes J (2015) European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats, **Journal of Small Animal Practice**, 56, 159-179.
- <sup>4</sup> Reagan KL, Sykes JE (2019) Diagnosis of Canine Leptospirosis, **Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice**, 494, 719-731.
- <sup>5</sup> Knöpfler S, Mayer-Scholl A, Luge E, Gruber AD, Nöckler K, Kohn B (2017) Evaluation of clinical, laboratory, imaging findings and outcome in 99 dogs with leptospirosis, **Journal of Small Animal Practice**, 58(10), 582-588.
- <sup>6</sup> Mottola C, Alho AM, Rafael T, Gonçalves T, Seixas R (2015) Leptospirose em Portugal: Situação actual e importância das medidas de controlo no contexto da Saúde Pública. **Revista electrónica Veterinária**, 16(2), 1-16.
- <sup>7</sup> Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires RA (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats, **Journal of Small Animal Practice**, 57(1), E1-E45.

#### **Caso Clínico IV: Hematologia – Anemia Hemolítica Imunomediada Primária**

*Caracterização do paciente e motivo da consulta:* O Biblle, Shih Tzu de 6 anos, macho castrado de interior com 9,4 kg de peso, foi apresentado por prostração severa, tremores e anorexia há 24 horas.

*Anamnese:* Vacinação para leptospirose atrasada 6 meses, restantes em dia. Desparasitação externa mensal em dia, mas interna 2 meses em atraso. Sem passado médico relevante nem medicação atual. Habitava no interior de apartamento no Porto com duas cadelas, com acesso, à trela, ao exterior. Alimentado com dieta seca comercial específica para a raça, sem história de traumatismo, indiscrições alimentares nem viagens recentes. Há 24 horas que o Biblle estava apático e demonstrava fraqueza e relutância a mover-se. Não foram notados tosse, espirros ou corrimentos nasais anormais. Episódio de periúria de cor laranja escura na manhã da consulta, com imediato decúbito sobre a urina. O Biblle não defecava desde o dia anterior ao início dos sinais.

*Exame físico geral:* Estado mental obnubilado, atitude em estação e movimento não avaliáveis por permanência em decúbito aparentemente normal. Condição corporal normal (5/9). Movimentos respiratórios (16 rpm) superficiais, costoabdominais, relação inspiração-expiração 1:1,2, regulares e rítmicos, sem recurso a músculos auxiliares. Pulso metatarsiano (160 ppm) forte, regular e rítmico, bilateral e simétrico, síncrono com elevada amplitude. Temperatura retal 37,9°C, reflexo e tónus anal normais. Mucosas oral e ocular pálidas e frias, húmidas e brilhantes, TRC não avaliável. Desidratação inferior a 5%. Palpação de linfonodos e abdominal sem alterações. Taquicardia audível à auscultação.

*Lista de problemas:* prostração e anorexia agudas, tremores, periúria, pigmentúria, estado mental obnubilado, taquicardia, pulso hipercinético, palidez, mucosas frias.

*Diagnósticos diferenciais:* hemólise imunomediada: secundária a infeção (*Leptospira* spp., *Leishmania infantum*, *Babesia* spp., *Ehrlichia canis*, *Rickettsia* spp., *Anaplasma* spp., *Dirofilaria immitis*), idiopática, secundária a neoplasia (linfoma, hemangioma/sarcoma, leucemia aguda); adquirida não imune: infeção por *Babesia* spp., fragmentação de eritrócitos (valvulopatia, coagulação intravascular disseminada, vasculite, hemangiossarcoma), dano oxidativo (intoxicação por cebola, alho, zinco, cobre), sarcoma histiocítico hemofagocítico; hemorragia interna – traumatismo, intoxicação por rodenticidas, trombocitopenia (imunomediada, síndrome de Evans, sequestro esplénico), neoplasia (esplénica, hepática, vesical, gástrica, intestinal).

*Exames complementares:* Urianálise (Anexo IV, Tabela 1) – Hiperestenúria e alcalúria ligeiras, bilirrubinúria moderada; Hemograma (Anexo IV, Tabela 2) – anemia macrocítica normocrômica moderada, reticulocitose ligeira; Teste de autoaglutinação salina – uma gota de sangue combinada com 4 gotas de NaCl 0,9%, autoaglutinação macroscopicamente visível; Teste rápido de tipificação sanguínea para antígenos DEA 1.1 – negativo; Teste de Coombs – negativo; Esfregaço sanguíneo (Anexo IV, Tabela 3) – anemia, esferocitose, policromasia, anisocitose, microaglutinação; Serologia de hemoparasitas (Anexo IV, Tabela 3) – *Rickettsia* spp. e *Ehrlichia canis* negativas; *Babesia canis* duvidosa; Bioquímica

sérica (Anexo IV, Tabela 4) – aumento negligenciável da GPT; Glicémia (Anexo IV, Tabela 5) – ligeira hipoglicémia, normalizada com alimentação forçada; Lactato sérico (Anexo IV, Tabela 5) – picos de hiperlactatémia durante o internamento;

*Terapêutica e acompanhamento:* O Biblle foi internado após os resultados da analítica com suspeita de anemia hemolítica imunomediada (AHIM) após a visualização de autoaglutinação macroscópica (Figura 1) e iniciou-se terapêutica profilática com doxiciclina (10 mg/kg PO SID). A prostração, taquicardia e palidez justificaram a transfusão de 11,7 ml/kg de concentrado de eritrócitos (CE) DEA 1.1 negativo durante 2 horas. Nos primeiros 20 minutos manteve-se uma taxa de 8 gotas/minuto sob monitorização da atitude, pulso, frequência respiratória, cor das mucosas e temperatura, para detetar possíveis reações adversas (que não sucederam). O restante volume foi transfundido à taxa de 14 gotas/minuto, com recurso a solução de NaCl 0,9% quando a embalagem terminou para esgotar o sistema de transfusão. No dia seguinte o hematócrito (HTC) continuava a diminuir e o Biblle recebeu mais duas transfusões de CE (5,9 ml/kg em cada) com 12 horas de intervalo, seguindo as precauções anteriores. Realizaram-se provas de coagulação e radiografia torácica com resultados normais. Adicionou-se dexametasona (0,2 mg/kg IV BID) e ciclosporina (5 mg/kg PO BID) dada a deterioração do quadro. Ao 3º dia iniciou-se alimentação forçada por via oral de acordo com os requisitos energéticos em repouso do Biblle (447 kcal diárias distribuídas por 5 refeições) com dieta de alto teor energético. Iniciou-se fluidoterapia com lactato de Ringer (LR) suplementado com glicose a 2,5% na taxa de manutenção de 2 ml/kg/hora e terapêutica anti-coagulante com clopidogrel (2 mg/kg PO SID). O HTC mantinha-se baixo (na ordem dos 25%) e detetou-se febre (39,7°C) e mucosas ictéricas. Ao 4º dia o Biblle mantinha poliúria com bilirrubinúria e hemoglobinúria e desenvolveu hiperlactatémia, que foi estabilizada com um bólus de 10 ml/kg de LR por 10 minutos, mantendo-se depois a taxa de manutenção. As análises sanguíneas revelaram ainda hiperbilirrubinémia severa, leucocitose por granulocitose moderada e linfocitose ligeira. Após os resultados da serologia suspendeu-se a doxiciclina. O Biblle iniciou vômitos biliosos pelo que se adicionou omeprazol (1 mg/kg IV BID) e citrato de maropitant (0,1 mg/kg SC SID). Por apresentar taquipneia (44 rpm) e dor à palpação abdominal, realizou-se ecografia abdominal que detetou sinais de enterite (espessamento difuso ligeiro das paredes duodenais) e acrescentou-se buprenorfina (0,01 mg/kg IV TID). Realizou-se ainda gasimetria do sangue arterial (Anexo IV, Tabela 7) que revelou uma ligeira alcalose respiratória. Ao 5º dia, o estado mental do Biblle agravou-se após colapso, com perda do reflexo de deglutição, descida do HTC, hipocalémia, hipernatrémia e hiperbilirrubinémia agravada. Para corrigir os desequilíbrios eletrolíticos alterou-se a fluidoterapia para NaCl 0,9% suplementado com glicose a 5% e 20 mEq de KCl à taxa de manutenção (2 ml/kg/h). O Biblle foi submetido a mais uma transfusão de CE (11,7 ml/kg) que melhorou o HTC, a qualidade do pulso e o estado mental. Contudo, no 6º dia a prostração agravou-se. Interrompeu-se a terapêutica com buprenorfina pois o Biblle já não manifestava dor e o clopidogrel devido à trombocitopenia moderada que de-

envolveu. Os vômitos tornaram-se mais frequentes e a alimentação forçada nem sempre era tolerada. No 7º dia a hipocalémia mantinha-se e detetou-se hipoalbuminémia associada a edema dos membros torácicos. A deterioração do estado do Biblle levou a tutora a optar pela eutanásia.

*Discussão:* A palidez de mucosas, uma anomalia observada no exame físico do Biblle, pode ser sinal de anemia, de hipoperfusão periférica ou de vasoconstrição<sup>1</sup>. Por isso, são importantes outros parâmetros para determinação da sua causa. A pigmentúria laranja escura e o pulso forte reforçaram a suspeita de anemia em detrimento da hipoperfusão ou vasoconstrição<sup>1-3</sup>. A anemia consiste na diminuição da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue devido a diminuição da massa eritrocitária, que pode ser detetada por diminuição do hematócrito, do número total de eritrócitos e/ou da concentração de hemoglobina<sup>1,2</sup>. Pode desenvolver-se por três mecanismos: diminuição da produção de eritrócitos (eritropoiese deficiente), aumento da sua destruição (hemólise) e/ou perda de eritrócitos (hemorragia)<sup>1,2</sup>. A caracterização da anemia quanto ao seu tempo de desenvolvimento (aguda ou crônica), grau de severidade (ligeiro - HTC entre 30%-37%, moderado - 20%-30% ou severo - <20%<sup>2</sup>) e resposta regenerativa da medula óssea (que pode levar 3 a 5 dias até ser detetável) é essencial para a determinação etiológica<sup>1,2</sup>. A anemia regenerativa está por norma associada a etiologias extramedulares (hemorragia, hemólise intravascular – rotura dos eritrócitos dentro dos vasos – ou extravascular – eritrofagocitose no baço, fígado, ou medula óssea<sup>3</sup>) enquanto uma anemia não-regenerativa implica normalmente falha da eritropoiese na medula óssea ou uma anemia tão aguda que não teve tempo suficiente para desencadear uma regeneração detetável<sup>1,2,4</sup>. A visualização de eritrócitos policromatófilos (correspondentes a reticulócitos) no esfregaço tingido com corantes Romanowsky (no caso do esfregaço *in house* utilizou-se *Diff-Quik*) permite estimar esta resposta, mas avaliar se ela é adequada implica relacionar a severidade da anemia com a percentagem de reticulócitos<sup>2,4</sup>. Uma forma simples de classificar a anemia como regenerativa é pela contagem absoluta de reticulócitos<sup>2</sup>. Há vários valores limite apontados pela bibliografia<sup>1,2,5</sup>, pelo que ela deve ser interpretada de acordo com o quadro completo do paciente e o método utilizado<sup>1,2</sup>. Características eritrocitárias como o volume corpuscular médio aumentado e a concentração de hemoglobina corpuscular média diminuída (anemia macrocítica hipocrômica) podem indicar anemia regenerativa, apesar de as máquinas de hemograma poderem não ser suficientemente sensíveis para as detetar<sup>2</sup>. O esfregaço sanguíneo é o passo seguinte para obter rapidamente várias informações sobre possíveis causas da anemia<sup>1,2</sup> e foi um dos primeiros exames realizados aquando do internamento do Biblle. A avaliação da morfologia eritrocitária e das restantes células sanguíneas, pesquisa de células neoplásicas e hemoparasitas e a procura de microaglutinação podem fornecer algumas indicações da etiologia da anemia<sup>1,2,6</sup>. A anisocitose e policromasia visíveis no esfregaço do Biblle já indicavam uma anemia regenerativa, e a esferocitose e microaglutinação são características frequentes da anemia hemolítica imunomediada. A AHIM é uma das doenças autoimunes mais comuns em cães, com maior incidência em cadelas ou machos castrados adultos (a idade

média de aparecimento é aos 6 anos) e em raças como *Cocker Spaniel*, *Springer Spaniel* Inglês, *Schnauzer* miniatura, *Cão de Pastor Inglês*, *Bichon Frisé*, caniche, *Retriever* de pelo liso e alguns *Collies*<sup>3,4,7</sup>. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de anticorpos contra antígenos de superfície dos eritrócitos<sup>3,5,8</sup>. Esta resposta autoimune pode ser idiopática (mais comum) ou associada a estímulos como transfusões sanguíneas, doenças infecciosas, neoplasias, reações adversas a fármacos, tóxicos ou vacinas, mas há poucos estudos que confirmem o papel destes estímulos no desencadear da doença<sup>3,5,6,8</sup>. Por ação destes anticorpos há hemólise extravascular (por fagocitose) e/ou intravascular (mediada por complemento)<sup>2,8,9</sup> de que resultam sinais agudos como icterícia, fezes amarelas a laranjas, urina com pigmentação escura, esplenomegalia e hepatomegalia, e anomalias laboratoriais como leucocitose, leucograma inflamatório, trombocitopénia, hiperbilirrubinémia, bilirrubinúria, e hemoglobinémia e hemoglobinúria (em caso de hemólise intravascular)<sup>3,4</sup>. A sua evolução geralmente rápida e associação com elevada mortalidade reforçam a importância de um diagnóstico precoce para se instituir uma terapêutica adequada, embora não exista um teste diagnóstico para a AHIM que se considere *gold standard*<sup>4,9</sup>. Garden *et al.* (2019) publicaram um conjunto de recomendações para o diagnóstico definitivo de AHIM primária onde preconizam que, após a confirmação de anemia, é essencial que se verifiquem pelo menos dois sinais de destruição imunomediada (esferocitose  $\geq 5$  esferócitos/campo de x100, teste de aglutinação salina positivo, deteção de anticorpos anti-eritrocitários por citometria de fluxo ou por teste de Coombs positivo) e um sinal de hemólise (hiperbilirrubinémia, hemoglobinémia, hemoglobinúria ou eritrócitos fantasma)<sup>4,9</sup>. Os esferócitos (eritrócitos mais pequenos, redondos e sem palidez central) surgem por fragilização da membrana mas não são patognomónicos de AHIM<sup>3,9</sup>. A presença de anticorpos ou complemento ligados à superfície dos eritrócitos leva à sua aglutinação em meio salino, que pode ser vista macroscopicamente ou microscopicamente mas deve ser distinguida de artefactos por persistir em diluição 1:4 ou, idealmente, depois de 3 lavagens seriadas<sup>5,9</sup>. O teste de Coombs é utilizado para deteção direta de imunoglobulinas e proteínas do complemento ligadas aos eritrócitos, embora o seu desempenho (sensibilidade e especificidade) varie entre laboratórios e diferentes técnicas<sup>5,9</sup>. Em alternativa, a citometria de fluxo também pode ser utilizada para detetar anticorpos contra eritrócitos<sup>5,9</sup>. Devido à variabilidade que pode derivar de intervenções terapêuticas, recomenda-se a colheita de amostras para avaliação destes parâmetros antes de qualquer tratamento<sup>1,4,7,9</sup>. É também essencial a pesquisa de comorbilidades e potenciais causas de hemólise, não só para exclusão mas também porque a sua eliminação ou tratamento dirigido podem ser determinantes para a recuperação mais rápida do paciente<sup>3-5,9</sup>. O prognóstico é reservado<sup>7,8</sup> pois a mortalidade pode atingir os 50%<sup>7</sup>, maioritariamente nas 2 semanas após o início do tratamento<sup>7</sup>. As causas de morte são normalmente complicações associadas a tromboembolismo pulmonar, ou eutanásia por ausência de resposta ao tratamento<sup>3,6-8</sup>. A hiperbilirrubinémia é o principal fator associado a pior prognóstico e maior mortalidade, mas outros (icterícia, urémia marcada, trombocitopénia, hemo-

globinúria, hemoglobinémia, autoaglutinação, coagulação intravascular disseminada) também foram associados a prognóstico negativo, apesar de com menos suporte científico<sup>3,4,7,8</sup>. Desta forma, é crucial um tratamento agressivo e precoce para a estabilização e melhoria do paciente<sup>6,7</sup>. A terapêutica imunomoduladora é a base da intervenção sobre a resposta autoimune exagerada que caracteriza a doença, mas o sucesso terapêutico depende ainda da prevenção e tratamento de possíveis complicações e, naturalmente, do suporte ao paciente<sup>6-8</sup>. Swann *et al.* (2019) publicaram um consenso de recomendações terapêuticas para a AHIM, que também implicam consideração pelo caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento imunossupressor com 2-3 mg/kg/dia PO SID ou BID de prednisolona ou prednisona (ou 0,2-0,4 mg/kg/dia de dexametasona IV se a medicação PO não for tolerada)<sup>3,7,8</sup>. Acrescentar um segundo imunossupressor pode ser opção para diminuir a dose do glucocorticóide ou em casos com doença severa cujo HTC não estabiliza (como o Bible) ou que continuam dependentes de transfusões ao fim de 7 dias<sup>7</sup>. As opções de fármacos incluem azatioprina a 2 mg/kg PO SID (durante 14 dias, seguidos de redução da dose ou frequência devido ao risco de hepatotoxicidade e mielossupressão), ciclosporina a 5 mg/kg PO BID, micofenolato mofetil a 8-12 mg/kg PO BID ou leflunomida 2 mg/kg PO SID<sup>7,8</sup>. Em casos não responsivos, pode ser considerada a administração de uma infusão contínua de 0,5-1 g/kg de imunoglobulina intravenosa<sup>7,8</sup>. Quando o HTC estabiliza acima dos 30% e há melhoria dos marcadores de doença (reticulócitos, esferócitos, autoaglutinação, bilirrubinémia) a dose de glucocorticóide pode ser reduzida em 25% a cada 3 semanas durante 3 a 6 meses<sup>7</sup>. A administração do segundo imunossupressor só deve ser diminuída gradualmente ou interrompida após a interrupção do glucocorticóide<sup>7</sup>. Antes de cada alteração devem ser monitorizados os marcadores referidos acima, tendo em consideração que reduções demasiado precoces podem aumentar o risco de recaída<sup>7,8</sup>. Em recaídas, a dose de imunossupressores deve voltar a ser aumentada e o desmame feito mais lentamente<sup>7</sup>. Os casos com recaídas frequentes podem precisar de tratamento imunossupressor vitalício, na menor dose eficaz, mas a esplenectomia pode ser outra alternativa<sup>7,8</sup>. O tratamento imunossupressor pode induzir efeitos adversos (infecções oportunistas, hiperadrenocorticismismo iatrogénico, disfunção gastrointestinal, entre outros) a que o clínico deve estar atento pois podem afetar a qualidade de vida do animal e dos tutores<sup>7</sup>. É recomendada terapêutica antitrombótica para prevenção de tromboembolismo pulmonar, que é a principal complicação nestes pacientes, até à remissão<sup>3,7,8</sup>, exceto em casos com trombocitopénia inferior a  $3 \times 10^4$  plaquetas/ $\mu\text{l}$ <sup>7</sup>, pois a AHIM também pode estar associada a CID com consequente consumo de plaquetas<sup>4,6,7</sup>. Considerando que, em teoria, o tromboembolismo venoso se desenvolve por disfunção da cascata de coagulação, heparinas não fracionadas (150-300 U/kg SC QID) ou de baixo peso molecular (150-175 U/kg TID) devem ser a primeira opção, mas também se podem usar antiplaquetários como clopidogrel (1,1-4 mg/kg PO SID) ou aspirina (1-2 mg/kg PO SID)<sup>7,8</sup>. O tratamento de suporte deve privilegiar a reposição da capacidade de transporte de oxigénio do animal, preferencialmente através da transfusão de CE, indicada quando o

paciente exibe sinais de hipóxia<sup>6,7</sup>. Também podem ser importantes a proteção gástrica quando há risco de ulceração e antibioterapia profilática contra hemoparasitas antes da sua exclusão<sup>6,7</sup>. Apesar de o tratamento do Biblle ter seguido as recomendações e a evolução do quadro, a deterioração rápida da sua condição ocorreu no tempo crítico de maior risco de complicações, que mesmo não sendo fulminantes podem comprometer a função de órgãos vitais e a recuperação do paciente. A hiperbilirrubinemia marcada do Biblle previa um prognóstico negativo, pelo que a eutanásia pode ter prevenido ainda algum sofrimento.

*Referências bibliográficas:*

<sup>1</sup> Giger U (2015) Anemia in Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed, Elsevier, pp 575-579.

<sup>2</sup> Stokol T (2017) Anemia, Erythrocytosis in Ettinger SJ, Edward CF, Côté E, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 8<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 740-748.

<sup>3</sup> Piek C (2017) Immune-Mediated Hemolytic Anemias and Other Regenerative Anemias in Ettinger SJ, Edward CF, Côté E, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine** 8<sup>a</sup> ed. Elsevier, 2078-2099.

<sup>4</sup> MacNeill AL, Dandrieux J, Lubas G, Seelig D, Szladovits B (2019) The utility of diagnostic tests for immune-mediated hemolytic anemia, **Veterinary Clinical Pathology**, 48, pp7-16.

<sup>5</sup> Andres M, Hostnik E, Green E, Langston C, Parker VJ, Gilor C, Rudinsky AJ (2019) Diagnostic utility of thoracic radiographs and abdominal ultrasound in canine immune-mediated hemolytic anemia, **Canadian Veterinary Journal**, 60(10), 1065-1071.

<sup>6</sup> Cohn LA (2015) Acute Hemolytic Disorders, in Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed. Elsevier, 586-590.

<sup>7</sup> Swann JW, Garden OA, Fellman CL, Glanemann B, Goggs R, LeVine DN, Mackin AJ, Whitley NT (2019) ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 33(3), 1141-1172.

<sup>8</sup> Skelly B, Swann J (2016) Canine autoimmune hemolytic anemia: management challenges. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, 7, 101-112.

<sup>9</sup> Garden OA, Kidd L, Mexas AM, Chang YM, Jeffery U, Blois SL, Fogle JE, MacNeill AL, Lubas G, Birkenheuer A, Buoncompagni S, Dandrieux JRS, Di Loria A, Fellman CL, Glanemann B, Goggs R, Granick JL, LeVine DN, Sharp CR, Smith-Carr S, Swann JW, Szladovits B (2019) ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 33(2), 313-334.

<sup>10</sup> Graham PA (2017) Urinalysis in Ettinger SJ, Edward CF, Côté E, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 849-865.

<sup>11</sup> Silverstein DC, Hopper K (2015) Reference Ranges in Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 1090-1092.

### ***Caso Clínico V: Respiratório – Afogamento***

*Caracterização do paciente e motivo da consulta:* O Kiko, Spitz Alemão miniatura macho inteiro, de 2 anos com 6,4 kg de peso, foi apresentado de urgência com dispneia por afogamento.

*Anamnese:* O Kiko foi encontrado pelo tutor dentro de uma piscina com água não tratada, sem que se soubesse quando tinha ocorrido a queda pois o animal não era vigiado nesse momento. Foi levado para um CAMV próximo onde foi submetido a uma radiografia torácica e tratado com oxigenoterapia em câmara de oxigênio, amoxicilina e ácido clavulânico (22 mg/kg SC) e furosemida (2 mg/kg SC). Por manter dispneia severa foi referido para o hospital. Tinha a vacinação e desparasitação interna e externa em dia e nenhum passado médico-cirúrgico de nota. Habitava em moradia com 5 outros cães da mesma raça. Era alimentado a dieta comercial seca específica para a raça, sem hábito de ingerir objetos estranhos nem acesso a tóxicos. Não viajava. O tutor não tinha notado alterações comportamentais nem a nível da visão, audição ou movimento. Não tinha historial de alterações a nível dos sistemas cardiorrespiratório, digestivo ou reprodutor. Já no hospital, o tutor viu que o Kiko exibia perdas de urina vermelha.

*Exame físico geral:* Estado mental alerta, temperamento equilibrado, atitude em estação, movimento e decúbito normais. A condição corporal (5/9) era normal. Os movimentos respiratórios (120 rpm) eram superficiais, do tipo abdominal, com relação inspiração-expiração 1:1,5 regulares e rítmicos, com ativação de prensa abdominal de apoio. O pulso metatarsiano (120 ppm) era forte, bilateral e simétrico, regular, rítmico e síncrono com amplitude normal. A temperatura era 37,4°C, o reflexo e tónus anal eram normais e o termómetro não tinha fezes aderidas. As mucosas ocular e oral eram rosadas, húmidas e brilhantes com TRC inferior a 2 segundos. O grau de desidratação era inferior a 5%. A palpação dos gânglios linfáticos e do abdómen não mostrou alterações. A auscultação pulmonar revelou crepitações e a auscultação cardíaca não foi possível devido aos ruídos respiratórios.

*Lista de problemas:* Dispneia expiratória, taquipneia, hipotermia, pigmentúria (vermelho vivo).

*Diagnósticos diferenciais:* Edema pulmonar não-cardiogénico, pneumonia por aspiração, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS), hemólise, rabdomiólise, lesão renal aguda.

*Exames complementares:* Hemograma (Anexo V, Tabela 1): aumento ligeiro do volume corpuscular médio; Bioquímica sérica (Anexo V, Tabela 2): azotémia, hipocalémia moderada, hiponatrémia ligeira, aumento marcado da fosfatase alcalina e GPT; Gasimetria arterial (Anexo V, Tabela 3): alcalose respiratória, hipocalcémia moderada compatível com doença crítica e lesão renal aguda; Urianálise (Anexo V, Tabela 4): alcalúria ligeira, presumível hemoglobínúria ou mioglobínúria (sem sedimento após centrifugação); Radiografia torácica (Anexo V, Figura 1): padrão broncoalveolar, sobretudo no lobo caudal direito, compatível com edema pulmonar ou atelectasia; Creatinina cinase sérica: aumento moderado (2317 UI/l, normal <300UI/l) indicando rabdomiólise ligeira a moderada.

*Diagnóstico:* Pneumonia por aspiração

*Terapêutica e acompanhamento:* O Kiko foi hospitalizado para oxigenoterapia em jaula de oxigênio, com monitorização regular da frequência respiratória. Foi sedado com butorfanol (0,2 mg/kg IV), continuada a antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico (22 mg/kg IV BID) e medicado com salbutamol (200 µg TID por via inalatória). No 2º dia o Kiko não tinha apetite, a temperatura tinha normalizado (38,4°C) e a frequência respiratória baixou, mas mantinha taquipneia (80 rpm), tendo sido retirado da jaula de oxigênio. Após os resultados da gasimetria arterial e bioquímica sérica foi iniciada fluidoterapia (2 ml/kg/hora IV) com lactato de Ringer (LR) suplementado com 40 mEq de KCl. Ao 3º dia o Kiko exibia fezes pastosas com melena, iniciou vômitos biliosos e denunciou dor e tensão à palpação abdominal, pelo que se acrescentou omeprazol (1 mg/kg IV BID), sucralfato (500 mg PO TID) e citrato de maropitant (1 mg/kg SC SID). Após reavaliação dos níveis de potássio séricos, que estavam quase normais, alterou-se a fluidoterapia para LR sem suplementação. A radiografia torácica exibia agravamento do padrão broncoalveolar e a taquipneia agravou-se atingindo 112 rpm em repouso, pelo que se retomou a oxigenoterapia. Ao 4º dia o Kiko exibia algum apetite na presença do tutor, as fezes e urina eram normais e a frequência respiratória desceu para a ordem das 60 rpm em repouso, pelo que a oxigenoterapia foi interrompida. Como no dia 5 o padrão broncoalveolar estava bastante melhor, o estado geral do Kiko era estável e a frequência respiratória desceu para 50 rpm, teve alta hospitalar com amoxicilina e ácido clavulânico (22 mg/kg PO BID durante 7 dias), famotidina (1 mg/kg PO SID durante 7 dias) e indicações para repouso e regresso ao hospital caso o seu estado geral se agravasse.

*Discussão:* O Kiko foi apresentado ao primeiro CAMV em situação de urgência por quase-afogamento (termo que na bibliografia foi recentemente substituído por apenas afogamento), uma situação pouco descrita na medicina veterinária mas relativamente comum em humanos, pelo que muito do maneio destes pacientes é extrapolado da medicina humana, particularmente da pediatria<sup>1</sup>. A abordagem terapêutica pode começar no momento do acidente, pois a reanimação imediata, quando necessária, pode aumentar a probabilidade de sobrevivência do animal<sup>1,2</sup>. No entanto, nem todos os tutores são capazes de realizar suporte básico de vida animal, pelo que é essencial o transporte rápido para um CAMV<sup>1,2</sup>. A avaliação deve seguir a prioridade ABC – *airway, breathing, circulation* – rapidamente, pois a estabilização do paciente – garantir a distribuição de oxigênio aos órgãos vitais – é crucial para a sua sobrevivência<sup>1,3,4</sup>. Na eventualidade de paragem cardiorrespiratória, a ressuscitação cardiopulmonar é prioritária, com ciclos de 2 minutos de 100-120 compressões/minuto no peito associadas a 10 ventilações por minuto e suporte de vida avançado caso necessário<sup>1,4</sup>. O exame físico inicial deve entretanto incluir medição da temperatura e avaliação do estado mental e dos reflexos pupilares, com um exame geral mais aprofundado adiado de acordo com os achados e a estabilidade do paciente<sup>1,2</sup>. Esta triagem, no caso do Kiko, foi realizada no primeiro CAMV que visitou, tendo depois sido reencaminhado para o hospital onde

podia ser constantemente vigiado e receber um tratamento mais intensivo. O manejo da vítima de afogamento depende da gravidade da sintomatologia com foco nos principais sistemas afetados pelos acidentes<sup>1</sup>. A submersão das vias aéreas em água desencadeia inicialmente uma resposta instintiva do animal para manter as vias respiratórias à superfície, contudo ocorrem vários processos fisiológicos como consequência da imersão que afetam vários sistemas<sup>1,5</sup>. O aumento da pressão exercida pela água sobre o corpo leva ao aumento do retorno venoso e consequente aumento do débito cardíaco, percebido como hipervolemia a nível arterial, o que leva a aumento da diurese com excreção de sódio e potássio<sup>1,2</sup>. A compressão do peito e movimento cranial do diafragma dificultam a respiração, e a aspiração de líquido, mesmo em pequenas quantidades, é praticamente inevitável e induz tosse, laringospasmo, broncospasmo, diminuição da complacência pulmonar, diminuição das trocas gasosas e lavagem e inativação do surfactante, provocando atelectasia alveolar e eventual desvio da perfusão para zonas pouco ventiladas, diminuindo a razão ventilação-perfusão<sup>1,2,5</sup>. Isto rapidamente conduz a hipoxemia, hipercapnia e acidose que leva a complicações multissistêmicas, principalmente a nível neurológico por isquemia e/ou edema cerebral e cardíaco por hipóxia do miocárdio, mas também a problemas como hemólise, rabdomiólise e lesão renal aguda com possível hemoglobinúria e mioglobulinúria<sup>1,2,5</sup>. A imersão em água fria conduz a hipotermia que desencadeia vasoconstrição periférica e aumenta a falsa percepção de hipervolemia, além de diminuir a síntese de hormona antidiurética e assim poder levar a hipovolemia<sup>1,2</sup>. Além disso, o sistema nervoso autónomo pode exibir uma resposta simpática de “choque frio” por ativação de termoreceptores cutâneos com taquicardia, hiperventilação e hipertensão, mas a imersão facial em água gelada pode desencadear o reflexo de mergulho, dominado pelo sistema nervoso parassimpático com bradicardia sinusal e apneia, com o objetivo de diminuir o metabolismo, aumentar a perfusão cerebral protegendo-o da isquemia, e conservar oxigénio<sup>1,2,5</sup>. Embora, por isso, a imersão em água gelada pareça oferecer maior probabilidade de sobrevivência sem sequelas neurológicas, a hipotermia prolongada pode levar a outras complicações e consequente pior prognóstico<sup>1,2</sup>. Nalguns pacientes pode haver ativação de ambas as respostas, conduzindo a distúrbios por conflito autonómico<sup>1,5</sup>. A monitorização e tratamento destes pacientes concentra-se na melhoria e garantia de oxigenação e perfusão dos tecidos, equilíbrio ácido-base e proteção dos sistemas cardiovascular e nervoso<sup>1,2</sup>. Félix *et al.* (2019) recomendam uma abordagem sistemática adaptada da medicina humana que consiste na classificação dos pacientes em 6 grupos consoante os sinais clínicos à entrada, definindo a partir daí a ordem de prioridade do manejo destes pacientes e permitindo ainda fazer um prognóstico<sup>1</sup>. Após estabilização e exame físico geral, é recomendado obter os seguintes parâmetros: pressão arterial (que pode estar diminuída por hipovolemia devido a diurese aumentada), eletrocardiograma (para procurar arritmias por hipotermia, hipoxemia e/ou acidose), radiografias torácicas (para procurar infiltrados alveolares, sinais de pneumonia aspirativa

ou edema pulmonar), gasimetria arterial (para avaliar os níveis de hipoxemia, hipercapnia e/ou acidose), hemograma, bioquímica sérica, perfil de coagulação, e creatina cinase sérica (caso haja suspeita de rabdomiólise)<sup>1,2</sup>. Na presença de hipotermia está indicado o reaquecimento destes pacientes de forma a que se mantenha a estabilidade hemodinâmica, que não deve ultrapassar o aumento de 1°C por hora até aos 37°C, com métodos passivos (cobertores, secagem do pelo) ou ativos (equipamentos de aquecimento externo, fluidos aquecidos IV) consoante a severidade da hipotermia<sup>1,4</sup>. Está indicada a administração de oxigénio para manter uma saturação parcial (SpO<sub>2</sub>) acima de 95% e/ou pressão arterial de oxigénio (PaO<sub>2</sub>) acima de 80 mmHg<sup>1</sup>. A administração de oxigénio deve utilizar a mínima fração de oxigénio inspirado (FiO<sub>2</sub>) capaz de manter a SpO<sub>2</sub> nos níveis desejados, pelo que podem ser usados métodos não invasivos como tubos nasais, máscaras faciais, jaulas de oxigénio ou cânulas nasais<sup>1,2,4</sup>. Os pacientes em apneia ou stress respiratório severo, ou que não respondam aos métodos não invasivos mantendo SpO<sub>2</sub> <90%, PaO<sub>2</sub> <60 mmHg ou hipercapnia >32-43 mmHg, têm indicação para intubação e ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva<sup>1,2,4,6</sup>. Se ao fim de 8 horas a situação clínica não melhorar, ou se houver indicação para ventilação mecânica, o animal deve ser internado para monitorização permanente e tratamento intensivo<sup>1</sup>. Pode estar indicada a administração de broncodilatadores se houver sinais de broncospasmo como tosse ou grande esforço respiratório, mas devem ser descontinuados se não houver melhorias<sup>1,7</sup>. Não é recomendada antibioterapia profilática exceto em situações de submersão em águas poluídas ou suspeita de aspiração de secreções gástricas ou corpos estranhos sólidos<sup>1,2</sup>. Se houver suspeita de ser necessária, o princípio ativo deve ser escolhido após cultura e antibiograma de lavagem transtraqueal ou broncoalveolar<sup>1,2</sup>. A fluidoterapia está indicada para a correção de hipovolémia, distúrbios ácido-base e deficiente perfusão tecidual, com precaução para evitar edema pulmonar ou cerebral, sendo sugerida a administração de cristalóides como NaCl 0,9% em bólus de 20 ml/kg nos casos de baixo débito cardíaco<sup>1,2</sup>. A prevenção de lesão neurológica por hipóxia baseia-se na manutenção dos níveis de oxigénio e dióxido de carbono, pressão arterial, glicémia e temperatura<sup>1,2</sup>. Consoante a quantidade de fluido aspirado e a gravidade das disfunções neurológicas, respiratórias e cardiovasculares das vítimas de afogamento, o prognóstico varia mas a adequação e intensidade da correção das anomalias e estabilização do paciente influenciam significativamente a probabilidade de recuperação total, mesmo em animais mais severamente afetados<sup>1,2</sup>. A sintomatologia respiratória tende a resolver rapidamente se o volume de líquido aspirado não for superior a 22 ml/kg, casos em que as complicações pulmonares duradouras são raras<sup>1,2</sup>. As lesões pulmonares podem complicar-se com edema por aumento da permeabilidade vascular ou pneumonia por aspiração, culminando na síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA)<sup>1,2,5,7-10</sup>, diagnosticada clinicamente quando o paciente cumpre todos os seguintes critérios: dificuldade respiratória com início agudo (há menos de 72h), presença de fator

de risco para a SDRA, infiltrados bilaterais alveolares nas radiografias torácicas (indicadores de extravasamento capilar nos pulmões) e hipoxemia (razão  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ )<sup>9,11</sup>. As vítimas de afogamento podem corresponder a alguns destes critérios, mas a sua sintomatologia tende a resolver-se mais rapidamente do que na SDRA, cuja recuperação total pode levar semanas, e geralmente não é tão severa<sup>2,11</sup>, como no caso do Kiko que não demonstrava hipoxemia. A SDRA agrava o prognóstico e não tem tratamento específico para além da oxigenoterapia, frequentemente com necessidade de ventilação mecânica, e o tratamento de possíveis causas subjacentes<sup>9,11</sup>. De acordo com a classificação proposta por Félix *et al.* (2019), o Kiko pertenceria ao grupo 3 por apresentar crepitações pulmonares e anomalias radiográficas severas sem hipotensão<sup>1</sup>. Assim, teria indicação para monitorização eletrocardiográfica, hemograma, bioquímica sérica e gasimetria, oxigenoterapia de alto fluxo (a canulação nasal é indicada na medicina humana, mas é raramente utilizada em medicina veterinária<sup>6</sup> e não estava disponível neste caso) e monitorização por pelo menos 8 horas, em internamento conforme recomendado<sup>1</sup> (por manter taquipneia severa) até à recuperação clínica.

#### *Referências bibliográficas:*

- <sup>1</sup> Félix N, Goy-Thollot I (2019) Submersion Injury in Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC, eds. **Textbook of Small Animal Emergency Medicine**, 1<sup>a</sup> ed., Wiley, pp 253-258.
- <sup>2</sup> Powell LL (2015) Drowning and submersion injury in Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 803-806.
- <sup>3</sup> Sigrist N (2019) Triage in Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC, eds. **Textbook of Small Animal Emergency Medicine**, 1<sup>a</sup> ed., Wiley, pp 6-10.
- <sup>4</sup> Fletcher DJ, Boller M, Brainard BM, Haskins SC, Hopper K, McMichael MA, Rozanski EA, Rush JE, Smarick SD (2012) RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 7: Clinical guidelines. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 22.
- <sup>5</sup> McEwen BJ, Gerdin J (2016) Veterinary Forensic Pathology: Drowning and Bodies Recovered From Water, **Veterinary Pathology**, 53(5), 1049-1056.
- <sup>6</sup> Guenther CL. Oxygen Therapy in Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC, eds. **Textbook of Small Animal Emergency Medicine**, 1<sup>a</sup> ed., Wiley, pp 1177-1182.
- <sup>7</sup> Nafe LA, Grobman ME, Masseau I, Reinero CR (2018) Aspiration-Related Respiratory Disorders in Dogs. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, 253(3), 292-300.
- <sup>8</sup> Boiron L, Hopper K, Borchers A (2019) Risk factors, characteristics, and outcomes of acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: 54 cases. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 29(2), 173-179.
- <sup>9</sup> Adamantos S, Hughes D (2015) Pulmonary Edema in Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 116-119.

<sup>10</sup> Goggs R, Boag AK (2015) Aspiration pneumonitis and pneumonia *in* Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 127-133.

<sup>11</sup> Rozanski EA, Oura TJ, Chan DL (2015) Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome *in* Silverstein DC, Hopper K, eds. **Small Animal Critical Care Medicine**, 2<sup>a</sup> ed., Elsevier, pp 133-138.

## Anexos

### Anexo I



Figura 1 - Lesão do Ink no dia da primeira consulta.



Figura 2 - Lesão 3 meses após a primeira consulta

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Avaliação microscópica</b> | Hiperplasia epidérmica com hiperqueratose ortoqueratótica e áreas erosivas<br>Focos pontuais de vesiculação dermoepidérmica<br>Áreas de infiltração inflamatória mononuclear a mista com padrão perivascular a liquenoide, com exocitose e degeneração pontual de células epiteliais<br>Sem apoptose de queratinócitos no estrato basal epitelial |
| <b>Comentário final</b>       | Quadro de dermatite liquenoide com padrão compatível com reações de base autoimune, nomeadamente com um quadro de lúpus eritematoso                                                                                                                                                                                                               |

Tabela 1 - Transcrição do relatório da avaliação histopatológica das amostras da lesão.

### Anexo II

| Parâmetro                       | Valor de referência | 1º dia | 3º dia |
|---------------------------------|---------------------|--------|--------|
| BUN [mmol/L]                    | 3,3 – 10,4          | 4,24   |        |
| CREA [µmol/L]                   | 35,4 – 123,8        | 92,8   |        |
| ALB [g/L]                       | 26 – 40             | 36     |        |
| GPT [U/l]                       | 17 - 78             | 72     |        |
| FA [U/l]                        | 13 - 83             | 273    |        |
| GLU [mmol/l]                    | 4,2 – 7,2           | 5,7    |        |
| Na <sup>+</sup> [mmol/l]        | 141 - 152           | 144    | 159    |
| K <sup>+</sup> [mmol/l]         | 3,8 – 5,0           | 3,1    | 4,9    |
| Cl <sup>-</sup> [mmol/l]        | 102 - 117           | 109    | 115    |
| BUN/CREA                        | 12,5 – 31,8         | 11,3   |        |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> | 29,9 – 39,2         | 46,5   | 32,2   |

Tabela 2 – Bioquímica sérica. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Fujifilm DRI-CHEM NX500.

| <i>Parâmetro</i>                 | <i>Valores de referência</i> | <i>1º dia</i>                              | <i>3º dia</i>                                                                                | <i>10º dia</i> |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Eritrócitos [10E12/L]            | 5,4 – 8,5                    | 7,8                                        | 5,9                                                                                          | 6,82           |
| Hemoglobina [g/L]                | 120 – 180                    | 181                                        | 135                                                                                          | 152            |
| Hematócrito [%]                  | 37 - 55                      | 56,2                                       | 42,6                                                                                         | 50,6           |
| V.C.M. [fl]                      | 60,0 – 77,0                  | 71,6                                       | 72,3                                                                                         | 74,3           |
| C.H.C.M [g/L]                    | 310 – 360                    | 322                                        | 317                                                                                          | 300            |
| R.D.W. [%]                       | 11,9 – 14,5                  | 14,8                                       | 14,6                                                                                         | 14,9           |
| H.D.W. [g/dl]                    | 1,4 – 2,1                    | 2,2                                        | 1,7                                                                                          |                |
| Glóbulos Brancos [10E9/L]        | 5,8 – 20,3                   | 1,5                                        | 4,2                                                                                          | 19,3           |
| Neutrófilos [10E9/L]             | 3,7 – 13,3                   | 0,3 (18,5%)                                | 2,4 (56,8%)                                                                                  | 13,9 (71,8%)   |
| Linfócitos [10E9/L]              | 1,0 – 3,6                    | 0,7 (50,4%)                                | 0,7 (17,3%)                                                                                  | 4,5 (23,1%)    |
| Monócitos [10E9/L]               | 0,2 – 0,7                    | 0,4 (26,8%)                                | 0,9 (20,4%)                                                                                  | 0,9 (5,1%)     |
| Eosinófilos [10E9/L]             | 0,1 – 1,3                    | 0,0 (1,8%)                                 | 0,0 (0,1%)                                                                                   |                |
| Basófilos [10E9/L]               | <0,2                         | 0,0 (2,5%)                                 | 0,0 (0,3%)                                                                                   |                |
| Plaquetas [10E9/L]               | 173,0 – 486,5                | 124,0                                      | 53,0                                                                                         | 323            |
| V.P.M. [fl]                      | 8,6 – 14,4                   | 19,4                                       | 23,8                                                                                         | 9,4            |
| Avaliação de esfregaço sanguíneo |                              | Anisocitose.<br>Agregados<br>plaquetários. | Leucopenia com neutrófilos<br>banda com sinais de toxicidade.<br>Sem agregados plaquetários. |                |

Tabela 3 - Hemograma. Valores de referência do laboratório Cedivet.

| <i>Parâmetro</i>          | <i>Valores de referência</i> | <i>Fusquinha</i> |
|---------------------------|------------------------------|------------------|
| Cor                       | Amarelo a Âmbar              | Amarelo          |
| Transparência             | Transparente                 | Turva            |
| USG                       | 1,015 – 1,050                | 1,040            |
| pH                        | 5,5 – 7,5                    | 7                |
| Leucócitos                | Negativo                     | Negativo         |
| Proteína                  | Negativo – 1+                | 1+               |
| Glucose                   | Negativo                     | 2+               |
| Cetonas                   | Negativo                     | Negativo         |
| Bilirrubina               | 0 – 1+                       | 0                |
| Eritrócitos / Hemoglobina | Negativo                     | 4+               |

Tabela 4 - Urinálise de urina colhida por micção espontânea no 1º dia. Valores de referência adaptados de Taylor (2019).

| <i>Parâmetro</i>                    | <i>Valores de referência</i> | <i>Fusquinha</i> |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Células epiteliais escamosas [/hpf] | -                            | 0 - 5            |
| Células epiteliais transição [/hpf] | -                            | 0 - 5            |
| Leucócitos [/hpf]                   | 0 - 5                        | 0                |
| Eritrócitos [/hpf]                  | 0 - 5                        | 0 - 2            |

|                                     |                                    |                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Bactérias</b>                    | Aparentemente ausentes             | Aparentemente ausentes             |
| <b>Cristais de estruvite [/hpf]</b> | -                                  | 0 - 5                              |
| <b>Cilindros [/hpf]</b>             | -                                  | 0                                  |
| <b>Cultura bacteriológica</b>       | Ausência de crescimento microbiano | Ausência de crescimento microbiano |

Tabela 5 - Sedimento urinário de urina colhida por cistocentese no 2º dia. Valores de referência do laboratório Cedivet.

| <b>Parâmetro</b>              | <b>Valores de referência</b>                                                                                                                                      | <b>Fusquinha</b>    |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Teste de Pandy</b>         | Negativo                                                                                                                                                          | Negativo            |
| <b>Proteínas</b>              | ≤ 1 (< 30 mg/dl)                                                                                                                                                  | +1 (30 – 100 mg/dl) |
| <b>Contagem de células/μl</b> | < 5                                                                                                                                                               | 8 (1 eritrócito)    |
| <b>Estudo microscópico</b>    | Pleocitose; 80% células monocitóides, com material eosinófilo fagocitado (leucofagocitose); 15% neutrófilos não degenerados; 5% linfócitos; escassos eritrócitos. |                     |

Tabela 6 - Resultado da avaliação do LCR, colhido na cisterna magna. Valores de referência adaptados de Wamsley (2012)<sup>6</sup>.

### Anexo III

| <b>Parâmetro</b>                 | <b>Valor de referência</b> | <b>1º dia</b> | <b>2º dia</b> | <b>3º dia</b> | <b>5º dia</b> | <b>7º dia</b> |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Eritrócitos [10E12/L]</b>     | 5,5 – 8,5                  | 6,34          | 4,98          | 4,4           | 4,5           | 5,23          |
| <b>Hemoglobina [g/L]</b>         | 110 – 190                  | 138           | 106           | 96            | 98            | 113           |
| <b>Hematócrito [%]</b>           | 39,0 – 56,0                | 43,9          | 34,1          | 28,2          | 29,4          | 36,8          |
| <b>V.C.M. [fL]</b>               | 62,0 – 72,0                | 69,3          | 68,6          | 63,6          | 65,6          | 70,4          |
| <b>C.H.C.M [g/L]</b>             | 300 – 380                  | 314           | 310           | 339           | 333           | 307           |
| <b>R.D.W. [%]</b>                | 11,0 – 15,5                | 13,5          | 14,3          | 14,4          | 14,7          | 14,8          |
| <b>Glóbulos Brancos [10E9/L]</b> | 6,0 – 27,0                 | 14,0          | 9,1           | 20,9          | 27,8          | 36,1          |
| <b>Granulócitos [10E9/L]</b>     | 4,0 – 12,6                 | 11,7          | 7,5           | 16,4          | 22,3          | 30,0          |
| <b>Linfócitos [10E9/L]</b>       | 0,8 – 5,1                  | 1,8           | 1,3           | 2,8           | 3,3           | 6,0           |
| <b>Monócitos [10E9/L]</b>        | 0,0 – 1,8                  | 0,5           | 0,3           | 1,2           | 2,0           | 1,1           |
| <b>Plaquetas [10E9/L]</b>        | 117 – 460                  | 45            | 37            | 68            | 165           | 154           |
| <b>V.P.M. [fL]</b>               | 7,0 – 12,9                 | 8,3           | 7,8           | 15,2          | 17,1          | 11,3          |

Tabela 1 - Hemograma. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Mindray BC-2800Vet.

| <b>Parâmetro</b>     | <b>Valor de referência</b> | <b>1º dia</b> | <b>3º dia</b> | <b>4º dia</b> | <b>8º dia</b> |
|----------------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>BUN [mmol/L]</b>  | 3,3 – 10,4                 |               | 22,2          |               |               |
| <b>CREA [μmol/L]</b> | 35,4 – 123,8               |               | 181,2         | 88,4          | 51,3          |
| <b>ALB [g/L]</b>     | 26 – 40                    |               | 33            |               |               |
| <b>GPT [U/l]</b>     | 17 - 78                    | 33            | 44            |               |               |
| <b>FA [U/l]</b>      | 13 - 83                    | 134           | 138           |               |               |

|                                 |             |      |      |  |  |
|---------------------------------|-------------|------|------|--|--|
| Na <sup>+</sup> [mmol/L]        | 141 - 152   | 142  | 145  |  |  |
| K <sup>+</sup> [mmol/L]         | 3,8 – 5,0   | 3,5  | 3,4  |  |  |
| Cl <sup>-</sup> [mmol/L]        | 102 - 117   | 100  | 112  |  |  |
| BUN/CREA                        | 12,5 – 31,8 |      | 30,3 |  |  |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> | 29,9 – 39,2 | 41,8 | 42,6 |  |  |

Tabela 2 – Bioquímica sérica. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Fujifilm DRI-CHEM NX500.

| Parâmetro                                          | Valor de referência | 2º dia |
|----------------------------------------------------|---------------------|--------|
| Tempo de protrombina (PT) [s]                      | 14 - 19             | 16,5   |
| Tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) [s] | 75 - 105            | 123,4  |

Tabela 3 - Provas de coagulação. Valores de referência adaptados do manual do equipamento QuickVet® Analyzer.

| Parâmetro                 | Valor de referência | 3º dia       |
|---------------------------|---------------------|--------------|
| Cor                       | Amarelo a Âmbar     | Amarelo      |
| Transparência             | Transparente        | Transparente |
| USG                       | 1,015 – 1,050       | 1,020        |
| pH                        | 5,5 – 7,5           | 7            |
| Leucócitos                | Negativo            | Negativo     |
| Nitratos                  | Negativo            | Negativo     |
| Proteína                  | Negativo – 1+       | Negativo     |
| Glucose                   | Negativo            | Negativo     |
| Cetonas                   | Negativo            | Negativo     |
| Bilirrubina               | 0 – 1+              | 0            |
| Eritrócitos / Hemoglobina | Negativo            | 2+           |

Tabela 4 - Urinálise por tira urinária, urina colhida por cistocentese. Valores de referência de Graham (2017)<sup>10</sup>.

|                                           |                                                           |                   |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| Anticorpos <i>Babesia canis</i> (ELISA)   | Negativo: < 14<br>Duvidoso: 14 – 19<br>Positivo: >19      | <1 - Negativo     |
| Anticorpos <i>Rickettsia</i> spp. (IFI)   | Negativo: < 1:64<br>Duvidoso: 1:64<br>Positivo: ≥ 1:128   | <1:64 – Negativo  |
| Anticorpos <i>Ehrlichia canis</i> (ELISA) | Negativo: < 0.9<br>Duvidoso: 0,9 – 1,1<br>Positivo: > 1,1 | 0,5 – Negativo    |
| Anticorpos <i>Anaplasma</i> spp. (IFI)    | Negativo: < 1:40                                          | < 1:40            |
| Anticorpos <i>Leptospira</i> spp. (IFI)   | Negativo: < 1:200<br>Duvidoso: 1:200<br>Positivo ≥ 1:400  | 1:1600 – Positivo |

Tabela 5 – Resultados da serologia, recebidos no dia 4. Valores de referência do laboratório Cedivet.

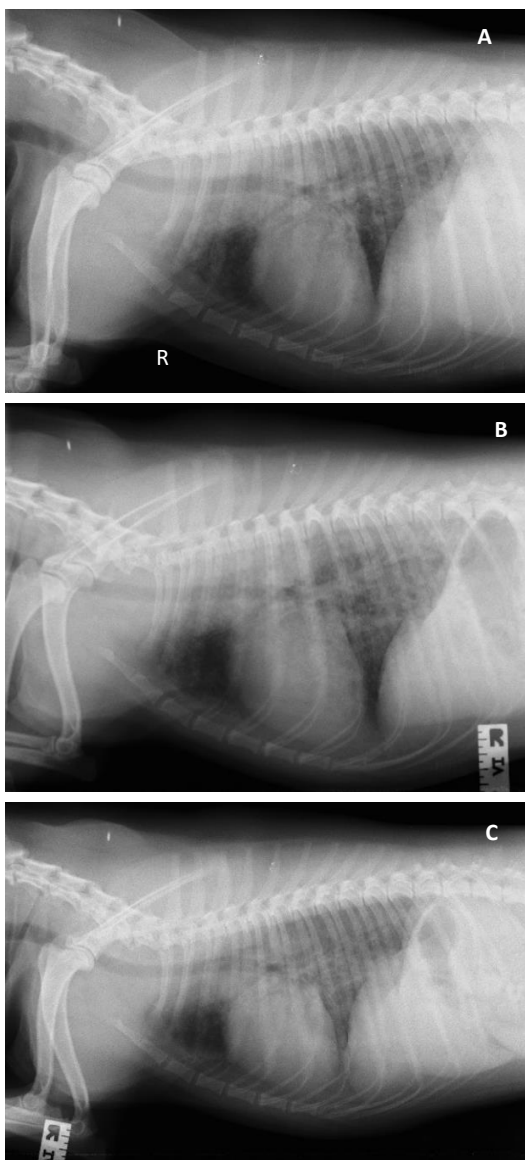


Figura 1 – Radiografias torácicas. Padrão intersticial a alveolar difuso, principalmente a nível caudodorsal. A: dia 1, B: dia 3, C: dia 5.

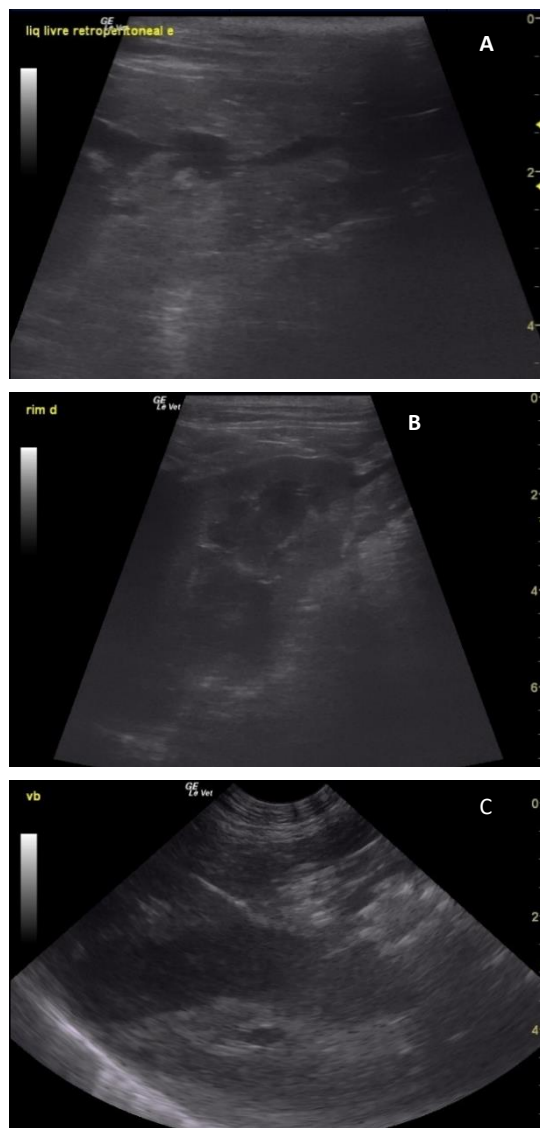


Figura 2 – Ecografia abdominal, dia 3. A: líquido livre retroperitoneal; B: líquido livre peri-renal do lado direito; C: fígado com focos difusos de hipoeogenicidade no parênquima.

#### Anexo IV

| Parâmetro            | Valor de referência | Dia 1, cistocentese | Dia 4, micção espontânea |
|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Cor</b>           | Amarelo a Âmbar     | Laranja             | Vermelho escuro          |
| <b>Transparência</b> | Transparente        | Turva               | Turva                    |
| <b>USG</b>           | 1,015 – 1,050       | 1,059               | -                        |
| <b>pH</b>            | 5,5 – 7,5           | 8                   | -                        |
| <b>Leucócitos</b>    | Negativo            | Negativo            | -                        |
| <b>Nitratos</b>      | Negativo            | Negativo            | -                        |

|                                  |               |          |                                                    |
|----------------------------------|---------------|----------|----------------------------------------------------|
| <b>Proteína</b>                  | Negativo – 1+ | 1+       | -                                                  |
| <b>Glucose</b>                   | Negativo      | Negativo | -                                                  |
| <b>Cetonas</b>                   | Negativo      | Negativo | -                                                  |
| <b>Bilirrubina</b>               | 0 – 1+        | 3+       | 3+                                                 |
| <b>Eritrócitos / Hemoglobina</b> | Negativo      | Negativo | 2 + (Hemoglobinúria, confirmada por centrifugação) |

Tabela 7 - Resultados de urianálise por tira urinária. Valores de referência adaptados de Graham (2017)<sup>10</sup>.

| Parâmetro                               | Valor de referência                   | 1º dia | 4º dia | 6º dia | 7º dia |
|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Eritrócitos [10E12/L]</b>            | 5,5 – 8,5                             | 3,28   | 3,44   | 4,41   | 4,20   |
| <b>Hemoglobina [g/L]</b>                | 110 – 190                             | 73     | 70     | 97     | 93     |
| <b>Hematócrito [%]</b>                  | 39,0 – 56,0                           | 24,1   | 22,9   | 32,1   | 30,6   |
| <b>V.C.M. [fL]</b>                      | 62,0 – 72,0                           | 73,5   | 66,7   | 73,0   | 73,0   |
| <b>C.H.C.M [g/L]</b>                    | 300 – 380                             | 302    | 305    | 302    | 303    |
| <b>R.D.W. [%]</b>                       | 11,0 – 15,5                           | 14,8   | 24,1   | 19,1   | 14,7   |
| <b>Glóbulos Brancos [10E9/L]</b>        | 6,0 – 27,0                            | 10,9   | 27,4   | 23,7   | 45,1   |
| <b>Granulócitos [10E9/L]</b>            | 4,0 – 12,6                            | 6,6    | 19,3   | 14,7   | 34,6   |
| <b>Linfócitos [10E9/L]</b>              | 0,8 – 5,1                             | 3,7    | 6,8    | 7,8    | 8,2    |
| <b>Monócitos [10E9/L]</b>               | 0,0 – 1,8                             | 0,6    | 1,3    | 1,2    | 2,3    |
| <b>Plaquetas [10E9/L]</b>               | 117 – 460                             | 261    | 117    | 101    | 30     |
| <b>V.P.M. [fL]</b>                      | 7,0 – 12,9                            | 8,1    | 7,2    | 7,7    | 6,9    |
| <b>Avaliação de esfregaço sanguíneo</b> | Policromasia marcada.<br>Esferócitos. |        |        |        |        |

Tabela 2 - Valores de hemograma. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Mindray BC-2800Vet.

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Contagem de reticulócitos [10E9/L]</b>        | 10,9 – 111,0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 114,5            |
| <b>Esfregaço sanguíneo</b>                       | Linha vermelha: anemia moderada a marcada. Anisocitose e policromasia moderada. Esferocitose significativa. Alguma microaglutinação. Compatível com anemia hemolítica imunomediada. Linha branca: Ocasionais neutrófilos banda sem sinais de toxicidade. Linha plaquetária: Densidade e morfologia adequadas. Sem evidência de hemoparasitas nem células anômalas. |                  |
| <b>Anticorpos <i>Babesia canis</i> (ELISA)</b>   | Negativo: < 14; Duvidoso: 14 – 19;<br>Positivo: >19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 14 - Duvidoso    |
| <b>Anticorpos <i>Rickettsia</i> spp. (IFI)</b>   | Negativo: < 1:64; Duvidoso: 1:64;<br>Positivo: ≥ 1:128                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <1:64 – Negativo |
| <b>Anticorpos <i>Ehrlichia canis</i> (ELISA)</b> | Negativo: < 0,9; Duvidoso: 0,9 – 1,1;<br>Positivo: > 1,1                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,2 - Negativo   |

Tabela 3 - Contagem de reticulócitos, avaliação de esfregaço sanguíneo e serologias de hemoparasitas. Valores de referência do laboratório Cedivet.

| Parâmetro                       | Valor de referência | 1º dia | 2º dia | 4º dia | 5º dia |       | 6º dia | 7º dia |
|---------------------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
|                                 |                     |        |        |        | Manhã  | Noite |        |        |
| BUN [mmol/L]                    | 3,3 – 10,4          | 7,6    | -      | -      | -      | -     | -      | -      |
| CREA [µmol/L]                   | 35,4 – 123,8        | 49,6   | -      | -      | 66,4   | -     | -      | -      |
| ALB [g/L]                       | 26 – 40             | 40     | -      | -      | -      | -     | -      | 2,2    |
| GPT [U/l]                       | 17 - 78             | 89     | -      | -      | -      | -     | -      | -      |
| FA [U/l]                        | 13 - 83             | 20     | -      | -      | -      | -     | -      | -      |
| GLU [mmol/L]                    | 4,2 – 7,2           | 6,3    | -      | 7,6    | -      | -     | -      | -      |
| BIL [µmol/L]                    | 1,7 – 8,6           | 6,8    | 6,8    | 215,8  | 457,2  | -     | -      | >500   |
| Na <sup>+</sup> [mmol/L]        | 141 - 152           | 149    | -      | -      | 160    | 146   | 145    | 152    |
| K <sup>+</sup> [mmol/L]         | 3,8 – 5,0           | 4,3    | -      | -      | 3,4    | 3,1   | 3,1    | 3,0    |
| Cl <sup>-</sup> [mmol/L]        | 102 - 117           | 110    | -      | -      | 109    | 107   | 110    | 114    |
| BUN/CREA                        | 12,5 – 31,8         | 37,9   | -      | -      | -      | -     | -      | -      |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> | 29,9 – 39,2         | 34,7   | -      | -      | 47,1   | 47,1  | 46,8   | 50,7   |

Tabela 4 - Bioquímica sérica. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Fujifilm DRI-CHEM NX500.

| Parâmetro            | Valor de referência | 1º dia | 2º dia |     |     | 3º dia |     | 4º dia |       | 5º dia |     | 6º dia |    | 7º dia |
|----------------------|---------------------|--------|--------|-----|-----|--------|-----|--------|-------|--------|-----|--------|----|--------|
|                      |                     |        | 1      | 1b  | 2   | 1      | 2   | 1      | 2     | 1      | 2   | 1      | 2  |        |
| Microhematócrito [%] | 37 - 55             | 24,1*  | 10,5   | 22  | 16  | 26     | 25  | 25     | 22,9* | 18     | 23  | 30     | 33 | 30     |
| Glicose [mmol/L]     | 4,2 – 7,2           | 6,3    | -      |     |     | 3,1    | 4   | 7,6    |       | 6,2    |     | 7,1    |    | -      |
| Lactato [mmol/L]     | 0,5 – 2             | 1,2    | 4,8    | 1,4 | 2,2 | 1,7    | 1,4 | 3,1    | 1,8   | 1,1    | 1,3 | 1,4    |    | 3      |

Tabela 5 – Microhematócrito, glicemia e lactatemia, avaliados várias vezes ao dia: 1- manhã, 1b – manhã, após transfusão, 2 - tarde. \*Hematócrito avaliado automaticamente. Valores de referência adaptados de Silverstein et al. (2015)<sup>11</sup>.

| Parâmetro                 | Valor de referência | 4º dia |
|---------------------------|---------------------|--------|
| pH                        | 7,35 – 7,46         | 7,47   |
| pCO <sub>2</sub> [mmHg]   | 32 – 43             | 31,1   |
| pO <sub>2</sub> [mmHg]    | 80 - 105            | 82     |
| Excesso de base           | -2 - +2             | -1     |
| HCO <sub>3</sub> [mmol/L] | 18 – 26             | 22,7   |
| TCO <sub>2</sub> [mmol/L] | 20 – 24             | 24     |
| SO <sub>2</sub> [%]       | > 90                | 97     |

Tabela 7 – Gasimetria. Valores de referência adaptados de Silverstein et al. (2015)<sup>11</sup>.

## Anexo V

| Parâmetro             | Valor de referência | 2º dia |
|-----------------------|---------------------|--------|
| Eritrócitos [10E12/L] | 5,5 – 8,5           | 7,39   |
| Hemoglobina [g/L]     | 110 – 190           | 167    |
| Hematócrito [%]       | 39,0 – 56,0         | 55,0   |
| V.C.M. [fL]           | 62,0 – 72,0         | 73,6   |

|                           |             |      |
|---------------------------|-------------|------|
| C.H.C.M [g/L]             | 300 – 380   | 303  |
| R.D.W. [%]                | 11,0 – 15,5 | 13,9 |
| Glóbulos Brancos [10E9/L] | 6,0 – 27,0  | 13,4 |
| Granulócitos [10E9/L]     | 4,0 – 12,6  | 11,0 |
| Linfócitos [10E9/L]       | 0,8 – 5,1   | 2,1  |
| Monócitos [10E9/L]        | 0,0 – 1,8   | 0,3  |
| Plaquetas [10E9/L]        | 117 – 460   | 167  |
| V.P.M. [fL]               | 7,0 – 12,9  | 8,8  |

Tabela 1 - Valores de hemograma. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Mindray BC-2800Vet.

| Parâmetro                       | Valor de referência | 2º dia | 3º dia |
|---------------------------------|---------------------|--------|--------|
| BUN [mmol/L]                    | 3,3 – 10,4          | 20,2   | 18,1   |
| CREA [µmol/L]                   | 35,4 – 123,8        | 194,7  | 161,9  |
| ALB [g/L]                       | 26 – 40             | 41     | -      |
| GPT [U/l]                       | 17 - 78             | 3900   | >1000  |
| FA [U/l]                        | 13 - 83             | 316    | 364    |
| GLU [mmol/L]                    | 4,2 – 7,2           | 6,1    | -      |
| Na <sup>+</sup> [mmol/L]        | 141 - 152           | 135    | 149    |
| K <sup>+</sup> [mmol/L]         | 3,8 – 5,0           | 2,7    | 3,5    |
| BUN/CREA                        | 12,5 – 31,8         | 28,0   | 27,7   |
| Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> | 29,9 – 39,2         | 50,0   | 42,6   |

Tabela 2 - Bioquímica sérica. Valores de referência adaptados do manual do equipamento Fujifilm DRI-CHEM NX500.

| Parâmetro                  | Valor de referência | 2º dia |
|----------------------------|---------------------|--------|
| iCa <sup>2+</sup> [mmol/L] | 1,25 – 1,5          | 0,7    |
| pH                         | 7,35 – 7,46         | 7,487  |
| PaCO <sub>2</sub> [mmHg]   | 32 – 43             | 22,9   |
| PaO <sub>2</sub> [mmHg]    | 80 - 105            | 114    |
| Excesso de base            | -2 - +2             | -6     |
| HCO <sub>3</sub> [mmol/L]  | 18 – 26             | 17,3   |
| TCO <sub>2</sub> [mmol/L]  | 20 – 24             | 18     |
| SO <sub>2</sub> [%]        | > 90                | 99     |

Tabela 3 – Gasimetria com FiO<sub>2</sub>=21%. Valores de referência adaptados de Silverstein et al. (2015).

| Parâmetro                 | Valor de referência | 2º Dia cistocentese |
|---------------------------|---------------------|---------------------|
| Cor                       | Amarelo a Âmbar     | Vermelha            |
| Transparência             | Transparente        | Transparente        |
| USG                       | 1,015 – 1,050       | 1,022               |
| pH                        | 5,5 – 7,5           | 7,6                 |
| Leucócitos                | Negativo            | Negativo            |
| Nitratos                  | Negativo            | Negativo            |
| Proteína                  | Negativo – 1+       | 1+                  |
| Glucose                   | Negativo            | Negativo            |
| Cetonas                   | Negativo            | Negativo            |
| Bilirrubina               | 0 – 1+              | 0                   |
| Eritrócitos / Hemoglobina | Negativo            | 2+                  |

Tabela 4 - Resultados de urianálise por tira urinária. Valores de referência adaptados de Silverstein et al. (2015).

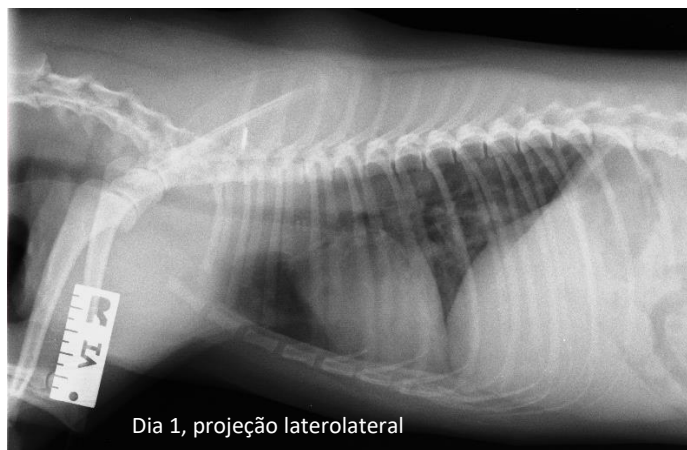
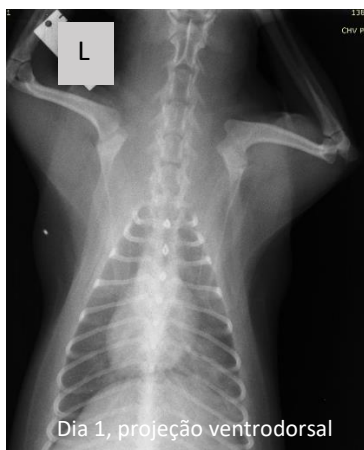


*Figura 1 – Radiografias torácicas do Kiko. Padrão broncoalveolar particularmente intenso no lobo pulmonar caudal direito, que se torna mais difuso no dia 3 mas com atenuação no dia 5.*