

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Neoplasias em furões em Portugal

Matilde de Sousa Gomes Alves Ribeiro

Orientadora:

Prof.^a Doutora Andreia Alexandra Ferreira dos Santos

Coorientadores:

Dr.^a Bárbara Gonçalves Bonfocchi Tomaras e Dr. Rui Filipe Galinho Patrício

Porto, 2021

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Neoplasias em furões em Portugal

Matilde de Sousa Gomes Alves Ribeiro

Orientadora:

Prof.^a Doutora Andreia Alexandra Ferreira dos Santos

Coorientadores:

Dr.^a Bárbara Gonçalves Bonfocchi Tomaras e Dr. Rui Filipe Galinho Patrício

Porto, 2021

RESUMO

Esta dissertação realiza-se no âmbito de um estágio final de curso na área da Medicina e Cirurgia de Animais Exóticos. O estágio teve uma duração de 16 semanas e dividiu-se em duas partes: a primeira teve lugar na AllPets – Clínica Veterinária de Tires, e a segunda realizou-se no UPVET – Hospital Veterinário da Universidade do Porto. Inicia-se com uma revisão bibliográfica das principais neoplasias em furões, seguida de um resumo dos diferentes estudos epidemiológicos já realizados nos Estados Unidos da América, no Japão, e em Itália. Por fim, é feita uma análise descritiva das neoplasias diagnosticadas por histopatologia ou citologia em furões em Portugal. A escolha da temática deste trabalho prende-se com o facto das principais doenças que acometem furões serem oncológicas, nomeadamente, neoplasias adrenocorticais, insulinomas, linfomas e neoplasias tegumentares, sendo que muitas vezes, estão presentes múltiplas neoplasias.

Nos estudos epidemiológicos já publicados, as neoplasias adrenocorticais corresponderam a 16,7-33,8% das neoplasias diagnosticadas, enquanto os tumores das células β pancreáticas a 11,5,-23,2%. Os linfomas representaram entre 8,2-19,3% das neoplasias identificadas e as neoplasias tegumentares entre 12,9-26,5%. No presente estudo, das 24 neoplasias diagnosticadas por histopatologia ou citologia, três eram tumores adrenocorticais (12,5%); apenas uma era um tumor dos ilhéus de Langerhans (4,2%); quatro eram linfomas (16,7%); e nove eram tumores com origem no sistema tegumentar (37,5%). Duas das neoplasias foram classificadas como cordomas (8,3%) e cinco localizavam-se no aparelho reprodutor (20,8%). Relativamente à caracterização sexual e etária, houve um igual número de machos e fêmeas e a média de idades foi de 4,55 anos.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias; Furões; Epidemiologia; Portugal.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, agradeço o total apoio, amor e carinho e tudo o que sempre fez para me ajudar a cumprir os meus sonhos e objetivos... sem ti nada seria possível.

À minha mãe, agradeço o total apoio, amor e carinho e por acreditar sempre em mim... sem ti não acreditaria.

Ao meu namorado, agradeço a resiliência e por ter sido a minha âncora ao longo destes anos todos... sem ti estaria à deriva.

Ao meu irmão, agradeço a paciência e apoio nos momentos mais críticos. Agradeço ainda, a toda a minha família, o carinho e apoio incondicional que sempre me deram. À Raquel, agradeço por me ter ouvido e apoiado nesta reta final.

À minha orientadora, a Professora Doutora Andreia Santos, agradeço toda a compreensão, dedicação, encorajamento, orientações e sugestões, sempre com um elevado rigor científico e conduta exemplar. Estou também muito agradecida por ter aceitado o desafio de orientar uma dissertação na área da Medicina e Cirurgia de Animais Exóticos e por me ter apresentado aos meus dois coorientadores.

À Dr.^a Bárbara Tomaras e ao Dr. Rui Patrício, agradeço todas as oportunidades de aprendizagem que me proporcionaram e todos os momentos que passamos (e que espero que continuemos a passar). Aprendi muito com os dois e contribuíram imensamente para o meu desenvolvimento profissional, bem como pessoal.

A toda a equipa da AllPets – Clínica Veterinária de Tires (em especial à Dr.^a Inês Caldeira e à Dr.^a Ana Chaves), agradeço por me terem feito sentir em casa. À Patrícia, a melhor companheira de estágio que poderia ter, agradeço a amizade e todo o apoio durante o estágio e na elaboração desta dissertação.

A toda a equipa do UPVET, agradeço todos os momentos de aprendizagem e encorajamento. Agradeço ainda aos professores, clínicos, enfermeiros e técnicos que me apoiaram e ensinaram ao longo dos anos, e me ajudaram a chegar onde estou hoje.

Agradeço ainda ao Dr. Pedro Faísca, à Dr.^a Leonor Delgado, ao Dr. Rui Patrício, à Dr.^a Joana Mendes e ao Dr. Joel Ferraz pelos casos que me cederam para esta dissertação.

Quero ainda agradecer aos meus amigos de longa data, que sempre me apoiaram, e aos meus companheiros de quatro patas, a minha motivação ao longo do curso.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos da faculdade que me acompanharam ao longo destes últimos 6 anos, muitos deles graças ao Deus 9,5... sem vocês não teria sido a mesma coisa.

Para a Bonnie e para a Luna.

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Neoplasias em Furões.....	2
2.1. Neoplasias adrenocorticais (hiperadrenocorticismo/hiperandrogenismo/hiperestrogenismo).....	2
2.1.1. Etiopatogenia.....	2
2.1.2. Epidemiologia.....	4
2.1.3. Sinais clínicos.....	4
2.1.4. Diagnósticos diferenciais.....	5
2.1.5. Diagnóstico.....	6
2.1.6. Tratamento e prognóstico.....	7
2.1.7. Prevenção.....	9
2.2. Insulinoma.....	9
2.2.1. Etiopatogenia.....	9
2.2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.3. Sinais clínicos.....	10
2.2.4. Diagnósticos diferenciais.....	11
2.2.5. Diagnóstico.....	12
2.2.6. Tratamento e prognóstico.....	12
2.3. Linfoma.....	15
2.3.1. Etiopatogenia.....	15
2.3.2. Classificação e estadiamento.....	15
2.3.3. Epidemiologia.....	16
2.3.4. Apresentação clínica.....	16
2.3.5. Diagnósticos diferenciais.....	17
2.3.6. Diagnóstico.....	17
2.3.7. Tratamento e prognóstico.....	18
2.4. Neoplasias tegumentares.....	20
2.5. Outras neoplasias.....	21

3. Estudos Epidemiológicos.....	21
3.1. Estados Unidos da América.....	21
3.2. Japão.....	22
3.3. Itália.....	23
4. Materiais e Métodos	23
5. Resultados.....	23
5.1. Caracterização da amostra.....	24
5.2. Localização e tipo histológico e/ou citológico.....	24
6. Discussão	27
7. Conclusão.....	30
Referências	31
Anexo A. Casuística do estágio curricular	36
Anexo B. Diagnóstico imagiológico de insulinoma em furões.....	39
Anexo C. Protocolos de quimioterapia para o tratamento de linfoma em furões	40
Anexo D. Aspeto macroscópico e ecográfico de casos incluídos no estudo.....	42

ABREVIATURAS

BID	Duas vezes ao dia
CAMV	Centro(s) de atendimento médico-veterinário(s)
cm	Centímetro
e.g.	<i>Exempli gratia</i> (por exemplo)
ELVmpf	Lentivírus endógeno de furões
EUA	Estados Unidos da América
GL	Gânglio(s) linfático(s)
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
ICNF	Instituto da Conservação da Natureza e das Florestas
i.e.	<i>Id est</i> (isto é)
ILD	Intervalo(s) livre(s) de doença
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa/o(s)
LR	Lactato de Ringer
LH	Hormona luteinizante
MALT	Tecido linfoide associado à mucosa
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/kg/h	Miligrama por quilograma por hora
mg/m²	Miligrama por metro quadrado
mL	Mililitro
mL/kg	Mililitro por quilograma
mm	Milímetro

OMS	Organização Mundial de Saúde
PO	<i>Per os</i> (via oral)
q24h	A cada 24 horas
q48h	A cada 48 horas
SC	Subcutânea
SIAC	Sistema de Informação de Animais de Companhia
SID	Uma vez ao dia
SIRA	Sistema de Identificação de Animais de Companhia
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TMS	Tempo(s) médio(s) de sobrevida
UI/m²	Unidades internacionais por metro quadrado
µg/kg	Micrograma por quilograma
µU/L	Microunidades por litro

1. INTRODUÇÃO

Esta dissertação realiza-se no âmbito de um estágio final de curso na área da Medicina e Cirurgia de Animais Exóticos. O estágio teve uma duração de 16 semanas e dividiu-se em duas partes: a primeira teve lugar na AllPets – Clínica Veterinária de Tires, e a segunda realizou-se no UPVET – Hospital Veterinário da Universidade do Porto. O número de animais exóticos observados no decorrer do estágio pode ser consultado na Tabela A1 e nas Figuras A1-4 no Anexo A. A frequência dos casos observados por área clínica (incluindo a frequência de consultas de rotina), pode ser consultada na Tabela A2 no Anexo A. Os diferentes procedimentos cirúrgicos que foram realizados no decorrer do estágio, e aos quais foi possível assistir ou participar estão incluídos na Tabela A3 no Anexo A.

O furão (*Mustela putorius furo*) é um animal carnívoro da família Mustelidae, à qual pertencem também, entre outros, os toirões (*M. putorius putorius*), as doninhas (*M. nivalis*), as fuinhas (*Martes foina*), as martas (*M. martes*), os texugos (*Meles meles*) e as lontras (*Lutra lutra*). Pensa-se que o furão terá tido origem na domesticação do toirão. Existem relatos de furões domesticados na Grécia e na Roma Antiga, sendo estes usados para caçar coelhos e no controlo de roedores.^{1,2}

Atualmente ainda é usado como animal de trabalho na caça ao coelho e é também usado para fins experimentais, bem como na produção de peles.^{1,2} Como animal de companhia, é muito popular nos Estados Unidos da América (EUA), Japão, Reino Unido, Austrália, entre outros países.^{3,4}

No que concerne a legislação nacional aplicável, a Portaria n.º 7/2010 (entretanto revogada pela Portaria n.º 85/2018) veio legalizar a detenção de furões como animais de companhia, mediante inscrição no Registo Nacional do Instituto da Conservação da Natureza e das Florestas (ICNF). Mais recentemente, o Decreto-Lei n.º 82/2019 de 27 de junho tornou obrigatório o registo de (gatos e) furões no Sistema de Informação de Animais de Companhia (SIAC), tal como já acontecia no caso dos cães.

Até ao dia 11 de dezembro de 2019, encontravam-se registados 919 furões nesta base de dados, 831 dos quais migraram da base privada Sistema de Identificação e Registo de Animais (SIRA). No dia 5 de julho de 2021, o número de mustelídeos registados no SIAC tinha aumentado para 1567.

Nota-se, portanto, uma tendência crescente no número de furões registados em Portugal, tendo aumentado 10,6% (88) em cerca de 5 meses e 70,5% (648) em aproximadamente 19 meses. Deste modo, considera-se que o furão poderá tornar-se uma espécie de relevância em Portugal, sendo fundamental conhecer a realidade portuguesa desta espécie. A escolha da temática deste trabalho prende-se com o facto

das principais doenças que acometem furões serem oncológicas, sendo que muitas vezes, estão presentes múltiplas neoplasias.⁵

Esta dissertação inicia-se com uma revisão bibliográfica das principais neoplasias em furões, seguida de um resumo dos diferentes estudos epidemiológicos já realizados nos EUA, no Japão e em Itália. Por fim, é feita uma análise descritiva das neoplasias diagnosticadas por histopatologia ou citologia em furões em Portugal.

2. NEOPLASIAS EM FURÕES

2.1. Neoplasias adrenocorticais

(hiperadrenocorticismo/hiperandrogenismo/hiperestrogenismo)

A doença adrenal em furões é diferente da doença de Cushing que ocorre em cães e gatos, na qual há um aumento do cortisol sérico (hipercortisolismo). Nesta espécie, trata-se de um fenómeno de hiperandrogenismo ou hiperestrogenismo, havendo um aumento da concentração sérica de hormonas sexuais (androstenediona, 17 α -hidroxiprogesterona e/ou estradiol), produzidas na zona reticulada do córtex da glândula adrenal por células hiperplásicas ou neoplásicas.^{6,7,8}

2.1.1. Etiopatogenia

A doença adrenal em furões tem sempre subjacente uma alteração histológica, podendo tratar-se de uma simples hiperplasia nodular ou de alterações de carácter neoplásico, nomeadamente, adenomas ou carcinomas adrenocorticais.^{6,7} Frequentemente, quer se tratem de neoplasias benignas ou malignas, ambas são funcionais.⁹ No entanto, pode ocorrer invasão vascular e metastização à distância nos carcinomas adrenocorticais.¹⁰ A incidência de metastização aumenta em carcinomas que apresentem uma diferenciação mixoide.^{9,10} No caso de neoplasias adrenocorticais unilaterais, não ocorre atrofia da glândula adrenal contralateral, nem insuficiência adrenal após adrenalectomia unilateral.^{11,12}

Num estudo onde foram analisadas as glândulas adrenais e a hipófise de 10 furões com doença adrenal, apenas dois tinham um adenoma hipofisário não-funcional. É possível que os tumores hipofisários estivessem associados à doença adrenal, contudo, podem ter sido achados incidentais.¹³ A baixa incidência de tumores hipofisários (não-funcionais) sugere que a doença adrenal em furões não está associada a alterações neoplásicas da hipófise.^{3,13,14,15}

Um dos fatores associados ao desenvolvimento da doença adrenal em furões é a gonadectomia.¹⁶ A gonadectomia resulta na disrupção do *feedback* negativo que as

hormonas sexuais exercem no hipotálamo, não ocorrendo uma inibição da produção de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Desta forma, a hipófise é estimulada a libertar hormona luteinizante (LH), levando a uma estimulação persistente dos recetores presentes no córtex das glândulas adrenais de furões, podendo resultar em hiperplasia adrenocortical ou transformação neoplásica.^{7,17,18} A doença adrenal pode também ocorrer em furões inteiros, embora seja menos frequente e mais difícil de diagnosticar devido à sobreposição de alguns dos sinais clínicos da doença com os sinais fisiológicos presentes nos períodos de atividade reprodutiva.¹⁵

Um estudo holandês revelou uma correlação linear significativa entre a idade à gonadectomia e a idade ao diagnóstico, indiciando a gonadectomia (e não apenas a realização deste procedimento numa idade muito jovem) como um fator predisponente para o desenvolvimento de doença adrenal.^{16,19,20} Neste estudo, a idade média à gonadectomia foi de $1,4 \pm 1,2$ anos (0,5-6 anos), enquanto ao diagnóstico foi de $5,1 \pm 1,9$ anos (1-10 anos), sendo o intervalo médio entre a gonadectomia e o diagnóstico de doença adrenal de $3,5 \pm 1,8$ anos (0,5-8 anos).¹⁹ Este intervalo é semelhante à idade média do surgimento de sinais clínicos ($3,4 \pm 1,4$ anos) reportada noutro estudo com furões nos EUA, onde a gonadectomia é realizada a uma idade muito jovem, antes das 6 semanas de idade.¹¹

Outro fator associado ao desenvolvimento da doença adrenal em furões é a exposição a fotoperíodos longos.^{7,21} Nesta espécie, tal como em outros mamíferos com sazonalidade reprodutiva, a melatonina exerce um papel na regulação da secreção de GnRH pelo hipotálamo.²² A melatonina é produzida pela glândula pineal em períodos de escuridão e exerce um efeito estimulante ou inibitório, em espécies sazonais de dias curtos ou de dias longos, respetivamente.²² Os furões são uma espécie sazonal de dias longos.^{23,24} A exposição a fotoperíodos longos (mais de oito horas de luz por dia), resulta numa menor libertação de melatonina e diminuição do seu efeito inibitório na libertação de GnRH.^{15,23,25} Isto ocorre de uma forma sustentada em furões mantidos em ambientes de interior com luz artificial, pelo que os mesmos estão sujeitos a uma maior estimulação gonadotrófica e têm um maior risco de desenvolver doença adrenal.^{15,23,25}

A hipótese da existência de uma predisposição genética é sustentada pela elevada prevalência de doença adrenal em furões nos EUA, sendo que a maior parte dos furões provém de um único estabelecimento, existindo uma baixa variabilidade genética.^{15,23,26} Mais ainda, os furões no Japão tiveram origem na população americana e a prevalência de doença adrenal é, de igual modo, elevada.²⁶ Na Holanda, a prevalência de doença adrenal é também considerável (0,55%),¹⁹ embora os furões tenham uma origem diferente e uma maior variabilidade genética.^{15,23,26} No entanto, em todos os países referidos, os furões são sujeitos a gonadectomia (embora mais

tardiamente na Holanda).^{15,23,26} No resto da Europa e na Austrália, onde o número de furões gonadectomizados é menor, a prevalência é mais baixa.²⁶

Já foram identificados alguns marcadores genéticos envolvidos na oncogênese adrenocortical.^{27,28} É o caso do fator de transcrição GATA-4, identificado como um marcador de anaplasia em neoplasias adrenocorticais,²⁷ e do fator de transcrição *FoxL2*, descrito como um marcador de tumores adrenocorticais em furões gonadectomizados.²⁸

2.1.2. Epidemiologia

A percentagem de casos de neoplasias benignas e malignas é muito variável entre estudos.^{9,11} Um estudo realizado nos EUA analisou 50 casos de furões com doença adrenal, diagnosticada por histopatologia, entre 1987 e 1991.¹¹ Foram identificados 32 (64%) adenomas adrenocorticais, 13 (26%) nódulos de hiperplasia e cinco (10%) carcinomas adrenocorticais. Em oito dos casos, ambas as glândulas adrenais estavam afetadas. Não foram identificadas metástases nos cinco furões com neoplasia maligna.¹¹

Num outro estudo, de um total de 33 lesões da glândula adrenal enviadas para análise histopatológica, 19 (58%) eram carcinomas adrenocorticais, 10 (30%) eram adenomas adrenocorticais, três (9%) eram nódulos de hiperplasia e uma (3%) era um feocromocitoma.⁹ Apenas dois dos carcinomas adrenocorticais eram bilaterais. Dos 15 furões com carcinomas adrenocorticais, seis foram submetidos a necropsia. Destes, dois tinham invasão visceral direta (um da veia cava caudal e um do fígado) e quatro tinham metástases à distância (três no fígado e um no pulmão e gânglios linfáticos [GL] regionais).⁹

A doença é mais frequentemente diagnosticada em furões com idade superior a 3 anos, podendo ocorrer, no entanto, a partir dos 2 anos de idade, principalmente nos EUA.^{15,16,23} Não existe uma predisposição sexual.^{16,19,23} Alguns autores sugerem que poderá ter havido inicialmente uma tendência para diagnosticar mais frequentemente fêmeas esterilizadas devido à presença anormal e alarmante de uma vulva ingurgitada.^{12,16,23} É possível que os restantes sinais clínicos em machos castrados, em alguns casos, não fossem suficientes para motivar o tutor a procurar cuidados médico-veterinários.^{12,23}

2.1.3. Sinais clínicos

O sinal clínico mais frequente desta doença é alopecia simétrica progressiva, com arrancamento facilitado do pelo, estando presente em mais de 90% dos furões com doença adrenal. Esta inicia-se normalmente na cauda, garupa ou flancos e progride

para o dorso e ventre.¹² Numa fase inicial, a alopecia surge na primavera, podendo regredir no outono (aquando da muda), ocorrendo novamente na primavera seguinte.¹¹ Com a progressão da doença, a alopecia pode tornar-se definitiva.^{26,29}

Mais de um terço dos furões com doença adrenal têm prurido.¹² Este sinal clínico surge muitas vezes concomitantemente com a alopecia, no entanto, pode ser a única manifestação clínica de doença adrenal em furões.^{11,12} O prurido localiza-se tipicamente na região interescapular, embora também possa surgir de forma generalizada.^{11,12,23} A pele pode estar eritematosa e apresentar escoriações resultantes de autotraumatismos.^{12,23}

Em fêmeas esterilizadas podem ocorrer diversos graus de tumefação vulvar, desde um ligeiro aumento da vulva a uma vulva muito túrgida e edematosa. Pode ainda estar presente um corrimento vulvar seromucoso e a pele adjacente pode-se apresentar escura e com hematomas. Este pode também ser o único sinal clínico.¹²

Em alguns casos pode-se observar hiperplasia mamária,^{15,23} podendo ocorrer, embora infrequentemente, também em machos.²⁶ Em furões gonadectomizados podem ressurgir comportamentos sexuais e agressão e uma intensificação do odor proveniente da secreção das glândulas sebáceas.^{15,23}

Em machos também pode ocorrer disúria, estrangúria ou mesmo anúria por obstrução urinária completa devido à presença de quistos periprostáticos ou periuretrais e prostatomegalia.^{15,23} A produção excessiva de hormonas sexuais por parte de uma glândula adrenal hiperplásica ou neoplásica pode resultar numa elevação dos níveis circulantes de estrogénios que, por sua vez, podem induzir uma metaplasia prostática escamosa.³⁰

Num estudo recente com 42 furões gonadectomizados diagnosticados com doença adrenal, todos (100%) apresentavam alopecia e a maioria (73% dos machos e 95% das fêmeas) apresentava prurido. A maioria das fêmeas (80%) apresentava tumefação vulvar e cerca de um terço dos machos (36%) apresentava comportamentos sexuais e agressão.²⁹

2.1.4. Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais em fêmeas são hormonais.³¹ Os mesmos sinais clínicos podem surgir em fêmeas inteiras no estro, em fêmeas gonadectomizadas quando existe tecido ovárico remanescente, ou na presença de tecido ovárico neoplásico (tumor de células da granulosa).^{15,23,31,32} Em machos inteiros, um sertolinoma pode também levar ao surgimento de sinais clínicos compatíveis com um quadro de doença adrenal. Outro diagnóstico diferencial é o hipotireoidismo, embora raramente cause prurido. Ambas as situações são consideradas raras.¹⁵

Nos casos de prostatomegalia e quistos periprostáticos ou periuretrais que provoquem sinais clínicos urinários, devem-se incluir urolitíase e infecções do trato urinário inferior como diagnósticos diferenciais. Contudo, a maior parte dos cálculos urinários em furões encontra-se na bexiga, não tendendo a causar obstruções, e as infecções urinárias são infrequentes.²⁶

Outros diagnósticos diferenciais para os sinais clínicos dermatológicos incluem processos parasitários ou infecciosos (demodicose, dermatofitose ou dermatite bacteriana) e intolerâncias alimentares. No entanto, nos processos parasitários ou infecciosos, normalmente estão presentes lesões cutâneas, ao contrário do que acontece na doença adrenal.^{15,23,31} Também se pode incluir a alopecia sazonal nos diagnósticos diferenciais.¹⁵ Esta alopecia ocorre sazonalmente na cauda, principalmente na base, podendo também surgir comedões. A causa desta condição é desconhecida, no entanto, alguns autores sugerem que poderá ser um sinal precoce de doença adrenal.¹⁵

2.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo é feito, frequentemente, apenas com base na observação dos sinais clínicos característicos e após exclusão de outros diagnósticos diferenciais. Também pode ser possível palpar, no exame físico, uma massa pequena e firme com uma localização craniomedial ao polo cranial dos rins que corresponde a uma glândula adrenal aumentada,^{15,16,23,26,31} especialmente se se tratar de um carcinoma adrenocortical.¹⁰ A glândula adrenal direita é mais difícil de palpar do que a esquerda, devido à sobreposição do lobo hepático caudado.^{15,16,23,26,31}

A ecografia é considerada um método de diagnóstico complementar com uma elevada utilidade, quer para o diagnóstico de doença adrenal, como para o estadiamento.⁷ Poderá permitir também a distinção dos dois diagnósticos diferenciais mais importantes através da visualização dos órgãos sexuais femininos (em fêmeas inteiras) ou de tecido ovárico remanescente (em fêmeas gonadectomizadas).³³

Na avaliação ecográfica de furões com doença adrenal observa-se um aumento significativo da espessura (> 3,9 mm) de um dos polos de uma ou de ambas as glândulas adrenais. Também se pode observar um aumento no comprimento, especialmente da glândula adrenal esquerda, uma vez que, devido à sua localização, é mais fácil obter uma imagem longitudinal completa. As glândulas adrenais afetadas têm frequentemente uma aparência arredondada, um padrão heterogêneo e um aumento da ecogenicidade. Mais raramente, podem observar-se mineralizações.³³ No entanto, num estudo que avaliou os achados ecográficos de 21 furões com doença adrenal confirmada por histopatologia, três glândulas adrenais (dois adenomas e uma glândula

adrenal hiperplásica) tinham uma aparência ecográfica normal.³⁴ A ecografia não pode, portanto, ser utilizada para excluir o diagnóstico de doença adrenal.^{33,34}

Outro exame imagiológico que poderá ter alguma utilidade na avaliação das glândulas adrenais é a tomografia computadorizada (TC). Neste método de diagnóstico, recorre-se à administração de um contraste intravenoso (IV) de modo a delimitar a glândula adrenal direita da veia cava caudal, permitindo uma melhor avaliação do seu tamanho.¹⁵

A medição da concentração sérica das hormonas sexuais é outro método essencial para o diagnóstico de doença adrenal.²⁹ Contudo, este método não permite a distinção entre os principais diagnósticos diferenciais referidos, uma vez que as hormonas sexuais também se encontram elevadas nesses casos.¹⁶ De modo a aumentar a sensibilidade do método, é recomendada a medição da concentração sérica das três hormonas: androstenediona, 17 α -hidroxiprogesterona e estradiol.⁶ Pelo menos uma destas hormonas está aumentada na maior parte dos furões com doença adrenal.⁶ Um painel hormonal validado está disponível na Universidade do Tennessee.^{26,35}

2.1.6. Tratamento e prognóstico

Inicialmente, o tratamento de eleição da doença adrenal era o tratamento cirúrgico,^{20,23} que consiste na ressecção das glândulas adrenais afetadas (i.e., adrenalectomia). No caso de ambas estarem afetadas, alguns autores sugerem a ressecção completa da glândula adrenal de maior tamanho e de parte da contralateral. Outros autores propõem a ressecção completa de ambas as glândulas, apesar do risco de poder induzir uma síndrome de Addison iatrogénica.²³

A ressecção completa da glândula adrenal esquerda pode ser executada facilmente, desbridando a gordura retroperitoneal e ligando a veia adrenolombar esquerda. No caso da glândula adrenal direita, esta é mais difícil dada a sua ligação dorsolateral à veia cava caudal e proximidade com o lobo caudado do fígado. A criocirurgia já foi proposta como uma alternativa para quando a ressecção cirúrgica completa da glândula adrenal direita não é possível.¹⁵

Já foram reportadas taxas de sobrevivência ao primeiro e segundo ano após adrenalectomia de 87,5 e 98% e de 74,0 e 88%,^{4,36} respetivamente, e aos 5 anos de 70%.⁴ O diagnóstico histopatológico (benigno ou maligno), bem como a localização (adrenal esquerda, direita ou ambas), não tiveram valor de prognóstico. Não houve diferenças significativas no tempo médio de sobrevida (TMS) de furões que foram sujeitos a ressecção completa ou a ressecção parcial das glândulas adrenais afetadas. A utilização da criocirurgia após adrenalectomia parcial foi um indicador de mau

prognóstico na sobrevivência a longo-prazo.⁴ Já foi reportado um tempo médio até resolução dos sinais clínicos de 12 dias (tumefação vulvar) e de 3,4 meses (alopecia).³⁶

Apesar da cirurgia ser o único tratamento curativo da doença adrenal,²⁵ atualmente, o tratamento recomendado é a colocação de um implante de libertação lenta de acetato de deslorelina (Suprelorin® 4,7 mg), especialmente em furões com maior risco anestésico ou cirúrgico, devido à idade ou outras patologias concomitantes.²⁰ A deslorelina é um análogo sintético da GnRH. A libertação constante de deslorelina pelo implante inibe o efeito da libertação pulsátil de GnRH pelo hipotálamo. Isto leva a uma redução no número de recetores para a GnRH presentes na hipófise e, conseqüentemente, resulta numa diminuição da produção e libertação de gonadotrofinas.²⁰

De acordo com vários estudos, a colocação de um implante de deslorelina é um método seguro e eficaz (embora temporário) para a diminuição ou eliminação dos sinais clínicos associados à doença adrenal em furões, apesar de não exercer um efeito no tamanho das glândulas adrenais.^{25,37,38} Os sinais clínicos (tumefação vulvar, prurido, comportamentos sexuais e agressão) são reduzidos significativamente ou eliminados até 14 dias após a colocação do implante e o crescimento folicular é evidente em 4-6 semanas. As concentrações séricas das hormonas sexuais diminuem em 1-2 meses.^{25,37} A produção autónoma de hormonas sexuais por parte das glândulas adrenais pode ocorrer com o passar do tempo, resultando numa perda da eficácia do implante e no ressurgimento dos sinais clínicos.^{20,25} Já foram reportados intervalos livres de doença (ILD) médios de $13,7 \pm 3,5$ meses,²⁵ 16,5 meses³⁸ e $17,6 \pm 5,0$ meses.³⁷

À semelhança da deslorelina, também o acetato de leuprorrelina pode ser utilizado para eliminar os sinais clínicos e reduzir as concentrações séricas das hormonas sexuais em furões com doença adrenal.³⁹ Este tratamento consiste numa única administração intramuscular (IM) de acetato de leuprorrelina (100-150 µg/kg). A redução nos sinais clínicos surge também 14 dias após o tratamento. O crescimento folicular é evidente às 4 semanas após a injeção e a concentração sérica das hormonas sexuais reduz significativamente em 3-6 semanas.³⁹ No entanto, a duração média do efeito ($3,7 \pm 0,4$ meses)³⁹ é bastante inferior à do implante de deslorelina ($13,7 \pm 3,5$, 16,5 e $17,6 \pm 5,0$ meses).^{25,37,38}

Outra proposta de tratamento para a doença adrenal é a administração de melatonina.⁴⁰ Num estudo com 10 furões, a administração diária de 0,5 mg de melatonina *per os* (PO) reduziu ou eliminou os sinais clínicos em todos os furões durante pelo menos 8 meses. No entanto, não houve uma redução na concentração sérica das hormonas sexuais e a melatonina não inibiu o crescimento tumoral nem a progressão da doença.⁴⁰ Apesar de resultar numa melhoria dos sinais clínicos, a utilização de

melatonina poderá ser desaconselhada em furões com doença adrenal uma vez que mascara a progressão da doença.²³

2.1.7. Prevenção

Dado que a gonadectomia está associada ao desenvolvimento de neoplasias adrenocorticais em furões, tornou-se importante encontrar uma alternativa não-cirúrgica que permitisse o controlo reprodutivo, sem levar a uma produção excessiva de gonadotrofinas.^{15,41}

O controlo reprodutivo realiza-se em machos para eliminar comportamentos sexuais e reduzir a agressão, bem como para reduzir o odor intenso das secreções das glândulas sebáceas.⁴² Por outro lado, o controlo reprodutivo em fêmeas é algo fundamental, caso não tenham um fim reprodutivo, uma vez que, nesta espécie, as fêmeas mantêm-se num estro persistente enquanto não ocorrer indução da ovulação.⁴¹ Esta situação induz um estado de hiperestrogenismo que pode culminar em aplasia da medula óssea com pancitopenia e morte.⁴¹

Já foram realizados vários estudos que corroboraram a eficácia da aplicação de um implante de deslorelina como uma alternativa à gonadectomia.^{18,41,42} Num dos estudos, foram colocados implantes em 130 furões inteiros (61 machos e 69 fêmeas), tendo a duração média do efeito sido de 1012 ± 38 dias (301-1339 dias).¹⁸

Por último, também já foi proposta a utilização de uma vacina contra a GnRH (GonaCon™) para a prevenção da doença adrenal em furões gonadectomizados. Esta vacina foi desenvolvida nos EUA para o controlo reprodutivo de espécies selvagens (e.g., cavalos). Um estudo de 2013, com furões gonadectomizados, verificou que esta vacina gera uma resposta imunitária que neutraliza a GnRH endógena durante pelo menos 1 ano, impedindo a sua ligação a recetores na hipófise e subsequente libertação de LH. A vacina foi bem tolerada quando administrada pela via subcutânea (SC).⁴³

2.2. Insulinoma

Outras neoplasias endócrinas frequentes em furões, e que podem surgir concomitantemente com as neoplasias adrenocorticais são os insulinomas. Os insulinomas têm origem nas células β pancreáticas produtoras de insulina.^{7,44} Estas células encontram-se nos ilhéus de Langerhans, que constituem o pâncreas endócrino.⁴⁵

2.2.1. Etiopatogenia

Embora a etiologia desta neoplasia seja desconhecida, já foi sugerida a hipótese de que uma dieta rica em hidratos de carbono (i.e., alimentos compostos comerciais de

fraca qualidade) poderá predispor à ocorrência de insulinosas, dado que os furões são carnívoros estritos. Altos níveis de hidratos de carbono poderão levar as células β pancreáticas a produzir mais insulina e, eventualmente, sofrer um processo de hiperplasia ou transformação neoplásica.²⁶ Alguns autores recomendam, portanto, que a dieta de furões tenha baixos níveis de hidratos de carbono (8-15% da matéria seca) e fibra (1-3%), e um elevado teor proteico (42-55%) e lipídico (18-30%).^{7,15} Contudo, não existem estudos científicos que confirmem ou rejeitem esta hipótese.²⁶

Tal como para as neoplasias adrenocorticais, também se coloca a hipótese de existir uma componente genética associada ao desenvolvimento de insulinosas.¹⁵

2.2.2. Epidemiologia

Num estudo de 1996, de um total de 57 furões com insulinoma, quase dois terços (74%) tinham nódulos pancreáticos múltiplos. Em 34 furões (60%) foram identificados carcinomas, enquanto aos restantes (40%) foi-lhes diagnosticada uma combinação de carcinoma e adenoma ou hiperplasia. Quatro dos furões (7%) tinham metástases nos GL regionais ou no fígado.⁴⁶

Noutro estudo publicado dois anos mais tarde, no qual se incluíram 66 furões, 22 (39%) tinham um nódulo pancreático único e os restantes 34 (61%) tinham entre dois e 10 nódulos, perfazendo um total de 145 tumores. Quanto à localização dos tumores, 81 (56%) estavam no ramo esquerdo, 44 (30%) no ramo direito e 20 (14%) no corpo do pâncreas. Foram encontradas metástases nos GL regionais (pancreáticos) e no fígado de apenas um furão.⁴⁴

Ao contrário do que acontece nos cães, estas neoplasias raramente metastizam.^{7,23} Caso surjam metástases, as localizações mais frequentes são os GL regionais, o fígado e o baço.⁴⁷ Nesta espécie, é frequente a ocorrência de nódulos múltiplos, podendo ocorrer recidivas associadas ao desenvolvimento de novos tumores.^{7,23}

Já foram diagnosticados insulinosas em furões com idades compreendidas entre os 2,2 e os 7 anos,⁴⁴ sendo mais frequentes entre os 4 e os 6 anos.⁴⁷ Não existe predisposição sexual,⁴⁷ no entanto, em alguns estudos, verificou-se um número de machos com insulinoma superior ao de fêmeas.^{44,48,49}

2.2.3. Sinais clínicos

Os sinais clínicos resultam de um estado de hipoglicemia induzido por uma produção excessiva de insulina. Esta privação de glucose a nível do sistema nervoso central (SNC), derivada da hipoglicemia, afeta as funções cerebrais e resulta em sinais

clínicos que incluem: letargia e fraqueza generalizada, estupor, *stargazing* e ataxia. Os furões podem ainda exibir fraqueza dos membros pélvicos.^{7,14,45}

Em casos de hipoglicemia severa, os furões podem apresentar colapso total, coma ou convulsões generalizadas.⁷ As convulsões são o sinal clínico mais frequente em cães com insulinoma,⁵⁰ sendo infrequentes em furões.²⁶ Esta diferença poderá dever-se a uma maior tolerância dos furões para estados de hipoglicemia ou a diferenças no manejo destas duas espécies. Nos furões, uma alimentação *ad libitum* e um estilo de vida mais sedentário (no caso de furões mantidos em gaiolas) poderão permitir uma maior compensação da hipoglicemia.⁴⁵

Surgem ainda sinais associados a náusea, nomeadamente, ptialismo e um comportamento característico de furões de “arranhar o céu da boca” (*pawing at the mouth*).⁷ A náusea resultante da libertação de catecolaminas, que ocorre numa fase inicial como resposta à hipoglicemia, pode ser uma explicação para estes sinais clínicos.²³ Alternativamente, alguns autores propõem que estes comportamentos resultam de uma sensação de dormência na boca, à semelhança do que acontece nas crises hipoglicémicas induzidas por insulina em pessoas diabéticas.^{26,45} Outro sinal característico de insulinoma em furões é um olhar vidrado.⁷

Os sinais clínicos são mais evidentes após períodos prolongados de jejum e, na maioria dos casos, desaparecem após a alimentação do furão.²³ Inicialmente são episódicos, podendo tornar-se progressivamente mais graves e frequentes se não forem tratados. Mais ainda, episódios prolongados de hipoglicemia podem culminar em lesões no córtex cerebral por privação neuronal de glucose.⁴⁵

No estudo já referido, no qual se incluíram 66 furões com insulinoma, o sinal clínico mais frequente foi letargia (95%), seguida de fraqueza (82%) e dificuldade ao acordar do sono (76%). Quase dois terços (61%) exibiam também ptialismo e cerca de metade (47%) tinha perdido peso. Mais de um terço (36%) tinha ataxia dos membros pélvicos.⁴⁴

2.2.4. Diagnósticos diferenciais

Nos diagnósticos diferenciais de insulinoma devem-se incluir outras causas de hipoglicemia. Esta pode resultar de um consumo excessivo de glucose, nomeadamente, devido ao crescimento acelerado de algumas neoplasias, ou em casos de septicemia. Pode haver ainda uma produção deficitária de glucose, como nos casos de insuficiência hepática, na qual a gluconeogénese e a glicogenólise estão diminuídas, ou em situações de malnutrição severa, não havendo nutrientes para servir de substrato para a gluconeogénese.^{15,47} Também se deve ter em consideração que a hipoglicemia pode ser um artefacto resultante de um armazenamento prolongado da amostra sanguínea.⁴⁷

2.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de insulinoma só é possível através da análise histopatológica (e eventualmente imunohistoquímica) dos nódulos pancreáticos.⁴⁷ No entanto, o diagnóstico presuntivo é feito frequentemente com base na tríade de Whipple: sinais de neuroglicopenia, hipoglicemia, e resolução dos sinais clínicos após a ingestão de alimento ou administração de glucose.⁴⁵ Considera-se bastante sugestivo de insulinoma uma glicemia <60 mg/dL após um período de jejum de no mínimo 4 horas. Caso a glicemia esteja entre 60-90 mg/dL, é recomendado repetir a medição após um período adicional de 2 horas de jejum.⁷

A medição da insulina também pode ser utilizada como um método de diagnóstico de insulinomas, embora a produção e liberação de insulina por parte de alguns tumores não seja constante. Apesar de frequentemente estar elevada, o valor de insulina também se pode encontrar dentro do intervalo de referência (4,6-43,4 µU/L). Um valor de insulina normal com uma glicemia baixa deve ser sempre valorizado, uma vez que, num estado de hipoglicemia, os níveis de insulina deveriam estar baixos.¹⁵

Também se pode recorrer à ecografia para auxiliar o diagnóstico de insulinoma⁷ (Figura B1a-b no Anexo B). Ao contrário de estudos anteriores, nos quais a sensibilidade para a deteção de nódulos pancreáticos por ecografia foi baixa, um estudo relativamente recente obteve uma sensibilidade próxima dos 100%. Apesar de apenas terem sido incluídos seis furões no estudo, os autores consideram a ecografia um método viável para a deteção de insulinomas em furões.⁵¹

Outros exames imagiológicos, como a ressonância magnética ou a cintigrafia nuclear não foram usados com sucesso em furões para diagnóstico de insulinoma. Por outro lado, a TC já foi utilizada para confirmar a presença de nódulos pancreáticos em furões²⁰ (Figura B2 no Anexo B).

2.2.6. Tratamento e prognóstico

O tratamento de insulinomas pode ser cirúrgico e/ou médico. O objetivo do tratamento cirúrgico é remover a fonte de produção excessiva de insulina. No entanto, a cirurgia normalmente não é curativa, uma vez que existe uma forte possibilidade de existirem nódulos pancreáticos microscópicos que não são detetados durante o procedimento, aumentando assim a probabilidade de recorrência dos sinais clínicos.^{14,15,23,47} Pode também não ser possível remover alguns nódulos pancreáticos devido à sua localização.^{15,23}

Como tratamento cirúrgico, está recomendada a realização de uma pancreatectomia parcial, ao invés de uma (ou várias) nodulectomia(s). Para além da

excisão de nódulos macroscópicos, a utilização desta técnica permite remover também alguns nódulos microscópicos que possam existir.^{15,23} É importante palpar o pâncreas de modo a identificar nódulos que não sejam visíveis.²⁶

É ainda necessário ter alguns cuidados perioperatórios. Não deve ser excedido um período de jejum de 3-4 horas para reduzir o risco de hipoglicemia severa. Os furões devem ser mantidos com uma infusão contínua de dextrose a 2,5-5% e a glicemia deve ser monitorizada frequentemente durante e após a cirurgia. Assim que os furões consigam deglutir, deve-lhes ser oferecida uma papa altamente proteica. Um cateter IV deve ser mantido até que o furão comece a comer e fique normoglicêmico.²⁶ Os possíveis riscos em que se incorre quando se realiza uma cirurgia pancreática são de induzir uma diabetes mellitus (especialmente nos casos de pancreatectomia parcial) ou uma pancreatite. Contudo, ambas estas situações são infrequentes em furões.^{15,23,45,50}

Dois estudos dos meados dos anos 90 avaliaram o tratamento cirúrgico de insulinosomas em furões.^{46,52} Num dos estudos, de um total de 49 furões, 26 (53%) mantiveram-se hipoglicêmicos, enquanto 23 (47%) ficaram normoglicêmicos. Destes, 16 (33%) desenvolveram hipoglicemia novamente, 1-23,5 meses após a cirurgia, tendo sido tratados medicamente.⁴⁶ No outro estudo, no qual foram incluídos 20 furões, o ILD médio foi de 240 dias e o TMS foi de 483 dias. Quatro furões foram submetidos a uma segunda cirurgia, não tendo esta aumentado o TMS.⁵²

Em alternativa, ou em combinação, os insulinosomas podem ser tratados medicamente de forma crónica, sendo os fármacos mais frequentemente utilizados a prednisolona (ou a prednisona) e o diazóxido.⁷

Como tratamento de primeira linha, alguns autores recomendam a prednisolona, que aumenta a gluconeogénese e glicogenólise hepática e reduz a captação celular de glucose.^{15,23,26} Ao contrário do que acontece em outras espécies, os furões aparentam ser resistentes a alguns dos efeitos secundários que resultam do uso prolongado de glucocorticoides. No entanto, alguns podem ter um aumento da gordura abdominal e um crescimento folicular lento ou comprometido em áreas tricotomizadas. Dosagens de 0,25-2 mg/kg PO duas vezes ao dia (BID) já foram descritas. Deve ser usada a dose mais baixa que controla os sinais clínicos, podendo esta ser aumentada se necessário. A glicemia deve ser monitorizada 5-7 dias após o início do tratamento e a cada 2-3 meses.³⁵

O diazóxido é uma benzotiazida não-diurética licenciada para o tratamento de insulinosomas em humanos. Este fármaco inibe diretamente a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e também inibe a captação celular de glucose.²⁶ Ao contrário da prednisolona, o diazóxido tem alguns efeitos secundários comuns, tais como, anorexia, vómitos e diarreia. Outros efeitos mais graves, mas menos comuns, são hiperglicemia,

supressão da medula óssea e hipernatremia com retenção de fluidos. Consequentemente, este fármaco pode ser contraindicado em furões com doença cardíaca ou patologia renal concomitante.^{14,26,35,47} A dosagem de diazóxido descrita para o tratamento de insulinomas em furões é de 5-30 mg/kg PO BID. Tal como para a prednisolona, deve ser usada a dose mais baixa que controla os sinais clínicos, podendo ser necessários incrementos ao longo do tempo.^{14,26}

Alguns autores recomendam acrescentar o diazóxido ao protocolo terapêutico quando o efeito da prednisolona não for suficiente para controlar os sinais clínicos.^{14,26} Outros recomendam que se inicie o tratamento com diazóxido e se acrescente prednisolona (0,2-1 mg/kg PO uma vez ao dia [SID]) quando se alcancem dosagens de 15-20 mg/kg PO BID, sem resolução dos sinais clínicos. Este protocolo pode ser suficiente para controlar a hipoglicemia durante um período de até 18 meses, tendo alguns furões sobrevivido até 2 anos apenas com tratamento médico.^{15,23}

Não existem estudos que avaliem a eficácia do tratamento médico de insulinomas em furões.⁵³ Num estudo de 1998, os ILD e os TMS foram inferiores nos furões que receberam apenas tratamento médico (n = 10), comparativamente aos furões que foram submetidos a uma nodulectomia (n = 27) ou a uma nodulectomia combinada com uma pancreatectomia parcial (n = 29).⁴⁴ Os ILD médios foram de 22 (0-62 dias), 234 (0-546 dias) e 365 dias (0-690 dias), respetivamente. Por essa mesma ordem, os TMS foram de 186 (36-273 dias), 456 (93-846 dias) e 668 dias (219-1002 dias). Alguns dos furões que foram tratados cirurgicamente também receberam prednisona e/ou diazóxido, quando os sinais clínicos de hipoglicemia ressurgiram.⁴⁴ Apesar da cirurgia ser o tratamento recomendado, o manejo médico dos insulinomas pode proporcionar uma boa qualidade de vida aos furões nos quais não se opte pela abordagem cirúrgica.³⁵

Por fim, já foi também descrita a utilização de doxorrubicina em 12 furões com suspeita de insulinoma. Oito dos furões apresentaram melhorias clínicas, tendo ficado normoglicémicos. Os restantes três morreram, dois por possíveis complicações associadas à quimioterapia.⁵³ A dosagem de doxorrubicina recomendada para furões é de 1 mg/kg IV a cada 3 semanas.⁵⁰ Este quimioterápico deve ser administrado lentamente e causa necrose tecidual severa em casos de extravasamento vascular. A doxorrubicina também tem como possíveis efeitos adversos, supressão da medula óssea, gastroenterites, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade.⁴⁵

2.3. Linfoma

O linfoma é a neoplasia hemolinfática mais comum em furões e surge frequentemente associado a neoplasias adrenocorticais ou insulinomas.^{7,54}

2.3.1. Etiopatogenia

A etiologia do linfoma é desconhecida.⁵⁵ Apesar de existirem casos espontâneos de linfoma em furões, já foi proposta uma etiologia viral devido à ocorrência desta neoplasia em grupos de furões.⁵³ No entanto, em dois estudos que avaliaram a presença de vírus com um possível papel na oncogénese do linfoma (vírus da leucemia felina e vírus da doença aleutiana), uma etiologia viral não foi confirmada.^{56,57}

Por sua vez, também a bactéria *Helicobacter mustelae* poderá ter um papel no desenvolvimento de linfomas gástricos de tecido linfoide associado à mucosa (MALT), à semelhança do que acontece com a bactéria *H. pylori* no Homem. Num estudo de 1997, esta bactéria foi identificada em quatro furões com linfoma gástrico primário, dois de baixo grau e dois de alto grau, sendo que todos eram do imunofenótipo B.⁵⁸

Para além de uma causa infecciosa, também poderão estar envolvidos fatores ambientais, bem como uma componente genética.^{57,59} Em 2012, um novo lentivírus endógeno (ELVmpf), da família Retroviridae, foi identificado no genoma de furões.⁶⁰ Postula-se que os retrovírus endógenos possam ter um papel na oncogénese.⁶¹ Contudo, não existem estudos que confirmem um papel do ELVmpf no desenvolvimento de linfoma, ou de outras neoplasias, em furões.⁵³

2.3.2. Classificação e estadiamento

Anteriormente, consideravam-se duas formas de linfoma em furões. Uma forma juvenil ou linfoblástica aguda, que afetava furões com menos de 3 anos de idade, e uma forma adulta ou linfocítica crónica, que afetava furões com mais de 3 anos de idade.^{55,62} Atualmente, considera-se que esta classificação é demasiado simples e não abrange a diversidade de apresentações que os linfomas podem ter em furões.⁵⁵

Os linfomas podem ser classificados quanto à sua localização, tipo histológico ou imunofenótipo. Relativamente à localização, esta pode ser generalizada/multicêntrica (quando mais do que um GL ou órgão estão afetados), gastrointestinal/alimentar (trato gastrointestinal e/ou GL associados), mediastínica/tímica (GL mediastínicos e potencialmente o timo), cutânea, leucemia (verdadeira), ou outras localizações (rim, SNC, olho ou osso). No que diz respeito ao tipo histológico, considera-se o tamanho das células (linfócitos pequenos, médios ou grandes), o índice mitótico e outras características morfológicas, que permitem avaliar o grau (baixo, médio ou elevado). Por

último, no que concerne o imunofenótipo, os linfomas podem ter origem em linfócitos B ou T.^{55,62}

Nos linfomas cutâneos e gastrointestinais distingue-se ainda uma forma epiteliotrópica. Estes linfomas têm origem em linfócitos T com tropismo para o epitélio do tecido cutâneo e mucosa gastrointestinal.^{63,64}

O estadiamento de linfomas faz-se frequentemente com base no sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e divide-se em 5 estádios, tal como no cão.⁶² No estágio 1, o linfoma está circunscrito a um único local anatómico (nodal ou extranodal). No estágio 2, existe uma única lesão, bem como envolvimento dos GL regionais, estando o linfoma limitado a um dos lados do diafragma. No estágio 3, ambos os lados do diafragma estão afetados. No estágio 4 e 5, existe envolvimento das vísceras e da medula óssea, respetivamente. Os linfomas também podem ser classificados com base na ausência (subestádio a) ou presença (subestádio b) de sinais clínicos.⁵⁵

2.3.3. Epidemiologia

Num estudo de 43 casos de linfoma em furões, a maioria (62,8%) era de células T e tinha um índice de proliferação elevado (51,2%). Não houve predisposição sexual, nem diferenças significativas na distribuição da idade de furões com linfoma de células T ou B. A maioria tinha uma localização multicêntrica (48,1% e 43,8% no caso de linfomas de células T e B, respetivamente). A segunda localização mais frequente foi o intestino (22,2% e 37,5%), seguido de uma localização extranodal (18,5% e 12,5%). Os GL mediastínicos foram os menos afetados (7,4% e 6,3%). A localização de 3,7% dos linfomas de células T era desconhecida.⁶⁵

Num outro estudo com 20 furões, a maioria (88,9%) dos linfomas era de células T e de grau intermédio (60%). Um quinto dos linfomas era de baixo grau e o outro quinto era de elevado grau. A maioria dos linfomas tinha uma localização gastrointestinal (45%) ou multicêntrica (40%). Os restantes linfomas tinham uma localização mediastínica (10%) ou cutânea (5%).⁶⁶

O linfoma pode surgir em furões de qualquer idade.⁵³ Já foram diagnosticados furões desde os 7 meses até aos 9 anos de idade.^{66,67}

2.3.4. Apresentação clínica

Os sinais clínicos estão dependentes dos órgãos ou sistemas afetados.⁶² Podem ainda ocorrer sinais inespecíficos, tais como anorexia, perda de peso, letargia e linfadenomegalia.^{7,59} Em alguns casos, os furões podem ser assintomáticos.⁵⁹

No caso de linfomas multicêntricos pode ocorrer esplenomegalia e hepatomegalia. Quando o trato gastrointestinal está afetado, um dos sinais clínicos mais frequentes é diarreia e à palpação pode ser evidente um espessamento da parede gástrica ou intestinal. Pode ainda ocorrer efusão peritoneal.⁶⁸ O linfoma cutâneo pode provocar eritema e edema da pele afetada, especialmente das extremidades.⁶² Nos casos de linfoma mediastínico, pode ocorrer efusão pleural e o furão pode apresentar um quadro de dispneia e tosse.^{7,62}

2.3.5. Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais de linfoma em furões são muito variados. A linfadenomegalia pode também ocorrer em casos de inflamação ou infecção. A imunohistoquímica pode permitir a distinção entre processos neoplásicos ou reativos. Nos casos de linfoma, encontram-se linfócitos B ou T. Caso se trate de um GL reativo, ambos os tipos celulares estão presentes.⁶² Mais ainda, no inverno ou em furões obesos, a deposição de gordura em torno dos GL, especialmente dos axilares, inguinais e poplíteos, pode ser confundida com linfadenomegalia.^{5,59,62}

A esplenomegalia pode ocorrer devido a hematopoiese extramedular (algo bastante frequente em furões), como resultado de outras neoplasias esplênicas, ou no caso de hiperplasia linfoide.^{59,62} A avaliação ecográfica do baço pode ajudar na distinção entre linfoma e outras causas de esplenomegalia. No linfoma, o baço poderá ter uma aparência anormal, nomeadamente, um padrão nodular característico, que se assemelha a um “padrão de leopardo”.⁵⁹ A distinção entre linfoma e hiperplasia linfoide pode ser feita através da avaliação imunohistoquímica das células, bem como pela presença de metástases. No linfoma, tratam-se de células monoclonais (linfócitos B ou T), enquanto na hiperplasia linfoide ambos os tipos celulares estão presentes.⁵⁹

Os sinais clínicos gastrointestinais são também compatíveis com um quadro de gastroenterite ou doença inflamatória intestinal.^{62,69} Como diagnósticos diferenciais do linfoma cutâneo devem-se incluir processos infecciosos (bacterianos, fúngicos, parasitários) ou doenças imunomediadas.⁶² Os sinais clínicos de dispneia e tosse também podem surgir em casos de patologia respiratória ou cardíaca.⁵⁹ Outro diagnóstico diferencial para linfoma mediastínico é timoma,⁵⁹ uma neoplasia das células epiteliais do timo.⁷⁰

2.3.6. Diagnóstico

A avaliação citológica possibilita um diagnóstico preliminar de linfoma.⁵⁹ No entanto, em alguns casos, podem ocorrer falsos negativos, pelo que é recomendado

que a avaliação seja feita por um citologista com experiência em furões.²³ Apesar de, num estudo de 2008, a citologia ter identificado linfoma corretamente, em 11 de um total de 13 furões,⁵⁴ é necessário frequentemente recorrer à histopatologia para confirmação do diagnóstico.⁶²

A histopatologia possibilita a observação da arquitetura dos tecidos, o que poderá facilitar o diagnóstico e permitir a distinção entre linfoma e processos reativos nos GL.⁵⁹ A perda da arquitetura normal de um tecido, devido a uma infiltração por células monomórficas ou, em alguns casos, por uma população mista de células linfóides (uma combinação de linfócitos pequenos, médios e/ou grandes), é considerado o critério-chave para o diagnóstico de linfoma.⁵⁹

Além dos exames imagiológicos para estadiamento do linfoma, pode ainda ser utilizada a imunohistoquímica ou a imunocitoquímica para diferenciação do imunofenótipo e distinção entre linfoma e processos reativos nos GL.²³ Os marcadores CD3 de células T e CD79α de células B já foram validados em furões.^{7,65} O marcador Pax-5 também pode ser utilizado para a identificação de células B.⁷⁰

É também importante a realização de um hemograma e de análises bioquímicas em furões com suspeita de linfoma. É frequente furões exibirem anemia ligeira a moderada e, mais raramente, linfocitose e neutropenia.^{54,62} Em termos de alterações bioquímicas, pode ocorrer hipercalcemia em linfomas de células T e hiperglobulinemia em linfomas de células T ou B. Dependendo dos órgãos afetados, podem ainda existir outras alterações, tais como azotemia, elevação das enzimas hepáticas, ou hipoalbuminemia.⁶²

2.3.7. Tratamento e prognóstico

Os principais objetivos do tratamento desta neoplasia são uma melhoria da qualidade de vida e um aumento do TMS, uma vez que os linfomas, na maior parte dos casos, acabam por levar à morte do animal.⁶² O tratamento de linfoma inclui a cirurgia, a quimioterapia, ou uma combinação de ambas.⁷⁰ Também a radioterapia pode ser utilizada como tratamento complementar.²³ É importante ter em consideração que a hipótese de cura é improvável, embora seja possível alcançar uma remissão temporária, com a maior parte dos protocolos quimioterápicos descritos.²³

O tratamento depende do estágio da doença. A cirurgia (e.g., esplenectomia, linfadenectomia) é o tratamento de eleição para quando apenas está afetado um órgão (estádio 1) e poderá ser o tratamento elegido em linfomas no estágio 2.²³ A cirurgia pode também ser realizada para a obtenção de biópsias para avaliação histopatológica, como tratamento adjuvante da quimioterapia ou radioterapia, ou com um objetivo paliativo.⁷⁰

A quimioterapia é o tratamento indicado para estádios mais avançados, embora nos estádios 4 e 5, a resposta a este tratamento possa ser fraca.²³ Pode ser aplicada em protocolos de indução, manutenção, reindução ou resgate.⁵ Associada à cirurgia, a quimioterapia pode ser utilizada previamente, para reduzir o tamanho do tumor, ou posteriormente, para eliminar focos de metástases ou prevenir a recorrência no caso de uma excisão incompleta.⁵ Os fármacos utilizados em protocolos quimioterápicos de furões com linfoma são: prednisolona (ou prednisona), L-asparaginase, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, metotrexato, procarbazina e vincristina.⁷ Já foi também descrito o uso da lomustina (duas tomas de 50 mg/m² com um intervalo de 28 dias) como protocolo de resgate para o tratamento de linfoma gastrointestinal num furão que tinha sido tratado inicialmente com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (protocolo CHOP).⁷¹ Tal como nas outras espécies domésticas, a quimioterapia pode ter efeitos adversos em furões, nomeadamente mielossupressão, efeitos gastrointestinais adversos, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, entre outros.^{5,59} Devido às possíveis complicações que podem surgir associadas ao uso de quimioterápicos, é recomendada a realização periódica de hemogramas e análises bioquímicas.^{23,59} Dependendo das alterações analíticas encontradas, poderá ser necessário adaptar o protocolo.⁵⁹

Diversos protocolos de quimioterapia já foram descritos. Não existem, no entanto, estudos que avaliem a sua eficácia nas diferentes formas de linfoma.⁶² A escolha do protocolo deve então ser feita com base na facilidade de administração dos agentes quimioterápicos, na preferência do médico veterinário e do tutor, no nível de conforto do furão, bem como nos objetivos do tutor (i.e., remissão completa ou tratamento paliativo).⁵ A maior parte dos protocolos em furões são uma modificação dos protocolos CHOP ou COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) (Tabela C1 no Anexo C). Alguns autores defendem que o protocolo CHOP deve ser reservado para linfomas de alto ou médio grau. Para linfomas de baixo grau poderá ser utilizada uma combinação de clorambucilo e prednisolona ou, em alternativa, a doxorubicina como agente único.⁵ Há ainda a considerar a dificuldade inerente às administrações pela via IV em furões, sendo necessária a sedação ou anestesia para a correta colocação de cateteres IV nesta espécie. Para facilitar estas administrações IV repetidas, necessárias em muitos protocolos quimioterápicos, pode-se recorrer à implantação SC de uma porta de acesso vascular, nomeadamente, na veia jugular.^{5,59,62} Uma outra alternativa é a utilização de um protocolo que não utiliza a via IV (protocolo “No-IV”). Este protocolo foi desenvolvido pelo Dr. Jörg Mayer e inclui quimioterápicos que são administrados pela via PO, SC e IM (Tabela C2 no Anexo C).^{5,59,62} A eficácia deste protocolo já foi reportada,

havendo relatos de que leva a um aumento do TMS. Contudo, este protocolo não foi sujeito a uma avaliação científica rigorosa.⁶²

Um estudo avaliou o TMS de furões com linfoma tratados com diferentes protocolos de quimioterapia. Relativamente ao imunofenótipo, o TMS foi de 5 (0,5-14 meses) e 8,4 meses (2-19 meses) para os linfomas de células T (n = 14) e B (n = 5), respetivamente. Os furões com linfomas de células T que foram tratados (n = 9) ou que não receberam tratamento (n = 5) tiveram um TMS de 4,3 e 5,7 meses, respetivamente. Já no caso dos furões com linfoma de células B, os que receberam tratamento com quimioterapia (n = 4) tiveram um TMS de 8,8 meses, enquanto no furão não tratado (n = 1), o tempo de sobrevida foi de 7 meses.⁵⁴

Caso o tutor não opte pela quimioterapia, podem ser utilizados glucocorticoides como agente único, para tratamento paliativo.²³ O tratamento paliativo deve também ser considerado em furões com patologias concomitantes, uma vez que estes são fracos candidatos à quimioterapia.⁵⁹ Apesar de normalmente haver uma boa resposta inicial, a duração do efeito é limitada.²³ Deve-se considerar também que o tratamento prolongado com glucocorticoides pode levar a uma resistência das células neoplásicas, podendo estas tornar-se refratárias a um tratamento posterior com quimioterápicos.^{23,59,62}

2.4. Neoplasias tegumentares

As neoplasias tegumentares mais frequentes em furões são os mastocitomas cutâneos e os epiteliomas sebáceos. Outras neoplasias relevantes são os tumores prepuciais.^{7,63}

Os mastocitomas cutâneos são neoplasias de células redondas que surgem como placas alopécicas pequenas, planas ou com relevo, eritematosas, e com algum grau de prurido.⁶³ Podem ocorrer como lesões únicas ou, menos frequentemente, de forma multicêntrica, em qualquer área do corpo.⁷² Não existe predisposição sexual e podem surgir em qualquer idade, já tendo sido reportados em furões desde os 2 aos 9 anos de idade.^{63,72} Ao contrário do que acontece nos cães e nos gatos, os mastocitomas em furões são neoplasias benignas, não ocorrendo invasão local ou metastização.⁶³ São também facilmente extirpáveis, sendo a cirurgia frequentemente curativa.⁶³ Também não é necessário tratamento prévio à cirurgia com anti-histamínicos, nem ressecção cirúrgica com margens amplas.^{7,23}

Por sua vez, os epiteliomas sebáceos têm origem nas células epiteliais basais pluripotentes das glândulas sebáceas na epiderme e não atingem o tecido subcutâneo.^{7,63} Surgem como lesões nodulares (podendo ser pedunculadas) ou como placas, e podem, frequentemente, ulcerar.^{63,73,74} Um estudo reportou uma maior prevalência em fêmeas,⁷³ enquanto noutro não houve predisposição sexual.⁶³ Tal como

os mastocitomas, estas neoplasias podem surgir em furões de qualquer idade,⁶³ já tendo sido reportados dos 2 aos 9 anos de idade.⁷⁴ Podem surgir na cabeça, tronco e membros, embora surjam mais frequentemente na cabeça e no pescoço.⁶³ Apesar da sua aparência macroscópica e histológica agressiva, estes tumores são benignos, não ocorrendo metastização, apesar de poderem ser invasivos localmente.⁶³ Contudo, são facilmente extirpáveis, sendo a cirurgia curativa.⁷

Por outro lado, as neoplasias prepuciais tendem a ser malignas (carcinomas ou cistoadenocarcinomas)⁶³ com invasão dos tecidos adjacentes e metastização local para os GL.⁷ Podem surgir em furões castrados ou inteiros, de meia-idade a idosos, e são de origem apócrina.⁷⁵ Estes tumores surgem frequentemente como nódulos pequenos cutâneos ou subcutâneos, próximos do orifício prepucial.⁶³ Têm um crescimento rápido, pelo que uma recessão cirúrgica atempada é essencial para ser curativa.⁶³ São recomendadas margens de 1 cm na ressecção cirúrgica, sendo por vezes necessária a ressecção parcial ou total do pénis e uretostomia.^{63,75} Podem ainda ser instituídos protocolos de radioterapia, antes ou depois da cirurgia.^{73,75,76}

2.5. Outras neoplasias

Outras neoplasias frequentes em furões são os cordomas. Estas neoplasias ósseas têm origem no notocórdio derivado da mesoderme.⁷ Num estudo no qual se incluíram 20 furões diagnosticados com cordoma, a idade média foi de 3,4 anos e surgiram mais frequentemente em fêmeas. A aparência histológica dos cordomas é semelhante à dos condrosarcomas, podendo ser necessário recorrer à imunohistoquímica para os diferenciar. Caso se trate de um cordoma, haverá uma marcação positiva das células à citoqueratina.⁷⁷ A maioria destes tumores é de baixo grau, crescimento lento e localiza-se na ponta da cauda (91%). Desta forma são facilmente extirpados com uma margem de uma ou duas vértebras coccígeas.⁷ Poderá ocorrer, no entanto, metastização cutânea à distância⁷⁸ ou a nível pulmonar,⁷⁹ pelo que é recomendado que sejam removidos atempadamente.⁷⁸ Em tumores com uma localização mais cranial, não existe tratamento possível. A fragilidade óssea decorrente da progressão da doença pode ainda levar à ocorrência de fraturas patológicas.⁷

3. ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

3.1. Estados Unidos da América

Em 1998, Li e colaboradores, avaliaram a incidência de neoplasias em furões nos EUA. Foram encontrados 639 tumores em 574 furões, tendo sido identificadas

neoplasias primárias em todos os sistemas. Os tipos de tumores mais frequentemente encontrados foram: tumores das células β pancreáticas (21,7%), tumores adrenocorticais (16,7%) e linfomas (11,9%). As neoplasias tegumentares constituíram 12,9% dos tumores encontrados.⁸⁰

Não foi encontrada uma predisposição sexual. Relativamente à idade dos furões, foram diagnosticadas neoplasias em furões com menos de 1 mês de idade até mais de 15 anos, sendo a incidência mais alta entre os 4 e os 7 anos.⁸⁰

3.2. Japão

Miwa e colaboradores avaliaram dados epidemiológicos de 945 neoplasias em furões no Japão. Tal como no estudo referido anteriormente, as neoplasias mais frequentes foram: tumores das células β pancreáticas (22,3%), tumores adrenocorticais (21,9%) e linfomas (16,1%). As diferentes neoplasias tegumentares representaram 20,7% do total de neoplasias encontradas. Destas, as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas foram os tumores das glândulas sebáceas, seguidos dos mastocitomas, e, por fim, dos tumores das glândulas apócrinas. Foram diagnosticados 38 cordomas (4,0%) e seis tumores do aparelho reprodutor feminino (0,6%), todos com origem no ovário. As neoplasias foram diagnosticadas em furões com idade inferior a 3 meses e superior a 7 anos, tendo havido uma maior incidência entre os 4 e os 6 anos.⁸¹

Tal como no estudo referido anteriormente, não houve predisposição sexual. Os autores sugerem que as semelhanças entre os dois estudos se devem ao facto da maior parte dos furões no Japão ser proveniente dos EUA, bem como às semelhanças nas práticas de manejo, incluindo manejo nutricional, entre os dois países.⁸¹

Num estudo muito recente de Shiga e colaboradores, de um total de 812 amostras provenientes de 521 furões, 487 (60,0%) eram neoplásicas. As três neoplasias mais frequentemente diagnosticadas foram: neoplasias adrenocorticais (23,2%), linfomas (19,3%) e tumores dos ilhéus de Langerhans (11,5%). Das 129 neoplasias tegumentares (26,5%), o epiteloma sebáceo foi o mais frequentemente diagnosticado, seguido do mastocitoma. Foram identificados 11 cordomas (2,3%) e apenas um tumor do aparelho reprodutor masculino (0,2%), localizando-se este no pénis. Neste estudo, o risco para o desenvolvimento de tumores adrenocorticais ou pancreáticos foi superior em furões a partir dos 4 até aos 7 anos de idade. Não foram encontradas diferenças no sexo dos furões afetados. No entanto, a incidência de tumores pancreáticos foi ligeiramente superior em machos.⁴⁸

3.3. Itália

Avallone e colaboradores publicaram dados sobre a prevalência e distribuição tecidual de 856 neoplasias em furões em Itália. Ao contrário dos estudos anteriores, as neoplasias mais frequentes foram: neoplasias endócrinas (33,8% eram tumores adrenocorticais e 22,2% eram tumores de células β), neoplasias cutâneas/subcutâneas (18,2%) e linfomas (8,2%). As neoplasias do sistema tegumentar mais frequentemente diagnosticadas foram os mastocitomas, seguidos dos epitelomas sebáceos. Foram diagnosticados 24 cordomas (2,8%). Os tumores do aparelho reprodutor representaram 1,6% das neoplasias identificadas (oito em fêmeas e sete em machos).⁴⁹

À semelhança dos estudos anteriores, não foi encontrada uma predisposição sexual. A idade dos furões variou entre os 7 meses e os 10 anos, tendo a idade média sido de 4,5 anos. As neoplasias da glândula adrenal foram diagnosticadas em furões com idades compreendidas entre 1 e 10 anos (média de 4,4 anos). Já no caso das neoplasias pancreáticas, estas foram diagnosticadas em furões entre os 2 e os 8 anos (média de 5,3 anos). Por fim, no caso das neoplasias hemolinfáticas, a idade dos furões variou dos 7 meses aos 8,5 anos (média de 3,4 anos).⁴⁹

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Para além de ser uma revisão bibliográfica das diferentes neoplasias que ocorrem em furões, este trabalho teve como objetivo conhecer a situação em Portugal, no que diz respeito à localização e tipo histológico e/ou citológico, das neoplasias que ocorrem nesta espécie, à semelhança dos estudos realizados nos EUA,⁸⁰ no Japão,^{48,81} e em Itália⁴⁹.

Para o efeito, foram contactados diversos laboratórios de patologia veterinária em Portugal continental e laboratórios de referência espanhóis, no sentido de solicitar o envio de relatórios histopatológicos e/ou citológicos (ou apenas a informação contida nestes) referentes a casos de neoplasias em furões em Portugal.

Foram também consultadas as bases de dados de vários centros de atendimento médico-veterinários (CAMV) em Portugal, de modo a pesquisar casos de furões diagnosticados com algum tipo de neoplasia. Apenas foram incluídos os furões com diagnóstico histopatológico e/ou citológico.

5. RESULTADOS

Foram obtidas informações relativas ao diagnóstico histopatológico e (em alguns casos) citológico de 24 neoplasias em 24 furões em Portugal, datadas de 2014 a 2021.

Os contactos aos laboratórios espanhóis revelaram-se infrutíferos. Por outro lado, através dos laboratórios portugueses, foram obtidas informações relativas ao diagnóstico histopatológico de 10 neoplasias em furões em Portugal.

A consulta da base de dados de vários CAMV na região de Lisboa e Vale do Tejo e na cidade do Porto permitiu o acesso a outros 12 casos diagnosticados por histopatologia, dois dos quais também tinham diagnóstico citológico, e dois casos diagnosticados apenas por citologia.

5.1. Caracterização da amostra

Dos 24 furões, metade (12) eram fêmeas (Figura 1). Os furões tinham idades compreendidas entre os 7 meses e os 8 anos (Figura 2) e a média de idades foi de 4,55 anos. A idade de um dos furões incluídos no estudo era desconhecida.

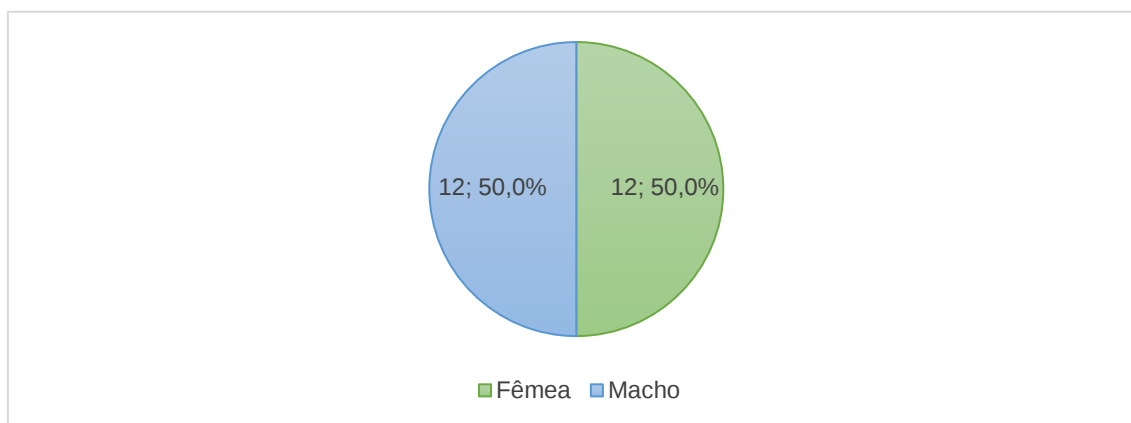


Figura 1. Distribuição do sexo dos furões incluídos no estudo (n = 24).

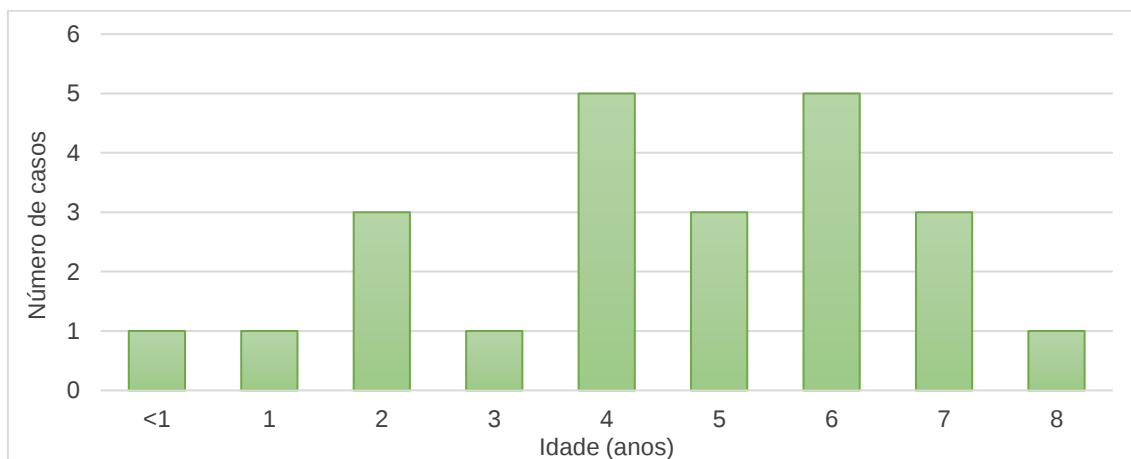


Figura 2. Distribuição da idade (em anos) dos furões incluídos no estudo (n = 23).

5.2. Localização e tipo histológico e/ou citológico

No que diz respeito ao sistema envolvido, das neoplasias reportadas, a maioria (9; 37,5%) localizava-se no tegumento (incluindo duas neoplasias mamárias); cerca de

um quinto (5; 20,8%) localizava-se no aparelho reprodutor; um sexto era de origem hemolinfática (4; 16,7%); e outro sexto era de origem endócrina (4; 16,7%). Apenas duas neoplasias se localizavam no sistema esquelético (8,3%) (Figura 3). A maioria das neoplasias era benigna (13; 54,2%) e as restantes eram malignas (11; 45,8%).

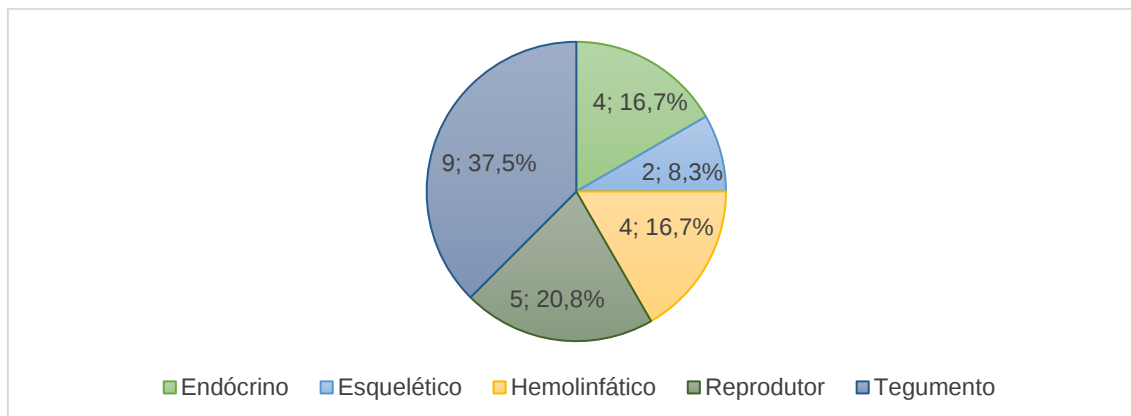


Figura 3. Distribuição dos sistemas afetados incluídos no estudo (n = 24).

Relativamente à caracterização etária e sexual, por sistema envolvido, a maioria das neoplasias tegumentares (n = 9) ocorreu em fêmeas (n = 5) e a média de idades foi de 4,2 anos (1-8 anos). Já no caso das neoplasias com origem no aparelho reprodutor (n = 5), a maioria ocorreu em machos (n = 4) e a média de idades (n = 4) foi de 5,3 anos (4-7 anos). Os furões com neoplasias hemolinfáticas (n = 4) eram maioritariamente do sexo feminino (n = 3) e a média de idades foi de 3,1 anos (7 meses-6 anos). A maioria dos furões com neoplasias endócrinas (n = 4) era do sexo masculino (n = 3) e a média de idades foi de 5,3 anos (4-6 anos). Por último, as duas neoplasias do sistema esquelético ocorreram em fêmeas, ambas com 2 anos de idade.

Já no que diz respeito ao tipo de tumor, a maioria era do tipo epitelial (10; 41,7%), um quarto era de células redondas (6; 25%), e cerca de um quinto era do tipo gonadal (5; 20,8%). Apenas três neoplasias eram do tipo mesenquimatoso (12,5%) (Figura 4).

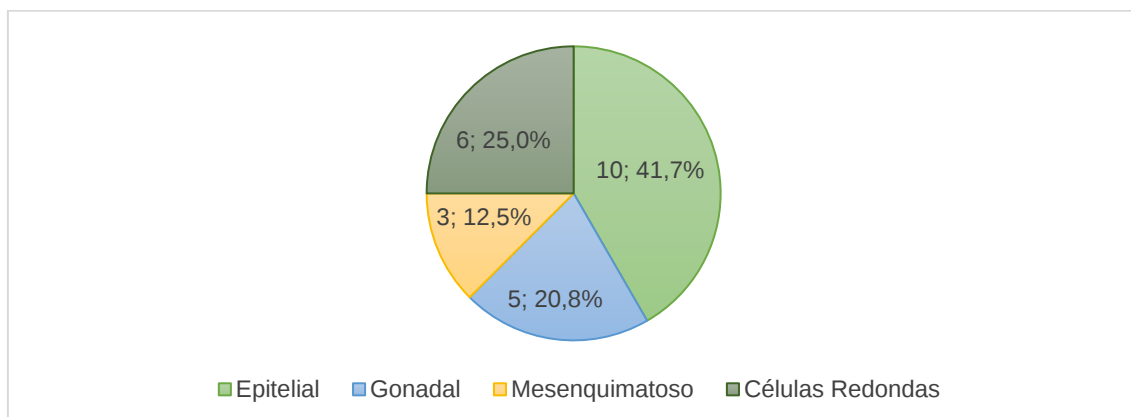


Figura 4. Distribuição dos tipos de tumor incluídos no estudo (n = 24).

O tipo histológico ou citológico, bem como a localização de cada neoplasia podem ser consultados na Tabela 1.

Tabela 1. Tipo histológico ou citológico e localização das neoplasias incluídas no estudo.

		Tipo Histológico ou Citológico	
Localização	Coluna Vertebral	Cordoma	2
	Glândula Adrenal	Adenoma adrenocortical	1
		Carcinoma adrenocortical	2
	Glândula Mamária	Carcinoma tubulopapilar	1
		Cistoadenocarcinoma papilar	1
	Intestino Delgado	Linfoma epiteliotrópico	2
	Multicêntrica	Linfoma de células médias e grandes*	1
		Linfoma de células pequenas*	1
	Ovário	Leiomioma/Tecoma	1
	Pâncreas	Adenoma dos ilhéus de Langerhans	1
	Pele	Carcinoma basoescamoso	1
		Cistoadenoma apócrino	1
		Epitelioma sebáceo	2
		Hemangioma	1
		Mastocitoma	2
	Testículo	Sertolinoma + Tumor de células de Leydig	1
		Tumor de células de Leydig	3

* Diagnóstico citológico.

Ambas as neoplasias mamárias (8,3%) eram malignas, uma era um carcinoma tubulopapilar de baixo grau, e a outra um cistoadenocarcinoma papilar bem diferenciado. Das restantes neoplasias epiteliais cutâneas (16,7%), apenas uma era maligna, nomeadamente, um carcinoma basoescamoso, enquanto as restantes eram benignas, tratando-se de dois epiteliomas sebáceos (um num dígito e um na cauda) e um cistoadenoma apócrino, 2-3 cm caudal ao ânus (Figura D4 no Anexo D).

As restantes neoplasias epiteliais eram endócrinas: três localizavam-se na glândula adrenal (12,5%) e uma no pâncreas (4,2%). Apenas uma das neoplasias adrenocorticais tinha características benignas e as restantes duas eram malignas. Apenas se sabe o estado reprodutivo de um dos furões com um carcinoma adrenocortical, tendo-se tratado de uma fêmea esterilizada. A neoplasia pancreática era benigna, tendo sido classificada como um adenoma dos ilhéus de Langerhans.

Das neoplasias de células redondas, quatro eram linfomas (16,7%) e duas eram mastocitomas cutâneos (8,3%), um dos quais tinha uma distribuição multicêntrica, sendo que os nódulos se localizavam no lado esquerdo do corpo, na região do ombro, no flanco e na mão (Figura D1a-c no Anexo D). A localização do outro mastocitoma não constava na informação disponibilizada.

Dois dos linfomas foram diagnosticados por histopatologia (biópsia *full thickness*) e classificados como linfomas epiteliotrópicos intestinais (intestino delgado). Apenas um exibiu transformação maligna dos GL regionais e, macroscopicamente, o intestino

delgado estava normal em ambos os casos (Figura D2 no Anexo D). Os restantes linfomas foram diagnosticados por citologia e ambos tinham uma localização multicêntrica. Um era um linfoma de células médias e grandes e afetava o pulmão, fígado e GL hepático. O outro era um linfoma de células pequenas e afetava os GL mediastínicos, GL abdominais e baço. O furão apresentava ainda efusão pleural maligna. À ecografia tinha sido observada uma linfadenomegalia severa dos GL mediastínicos e abdominais, bem como múltiplos nódulos hipoecogénicos no baço (“padrão de leopardo”, Figura D3 no Anexo D). Neste último caso, foi identificado um predomínio de linfócitos T por imunocitoquímica.

No que diz respeito aos tumores gonadais, quatro (16,7%) eram em machos (i.e., testiculares). Três das quatro neoplasias testiculares eram tumores de células de Leydig. Num dos furões, ambos os testículos estavam afetados. A quarta neoplasia testicular incluída no estudo era um tumor de colisão, sendo que, para além de um tumor de células de Leydig, também estava presente, no mesmo testículo, um sertolinoma. Relativamente ao único tumor ovário (4,2%) incluído no estudo, este tinha uma imagem histológica compatível com um leiomioma ou com um tecoma.

Das neoplasias mesenquimatosas, duas eram cordomas (8,3%), ambas localizadas nas vértebras coccígeas da extremidade da cauda. A outra neoplasia mesenquimatosa era um hemangioma cutâneo (4,2%).

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo diferem em parte dos resultados dos estudos epidemiológicos já referidos. Nos estudos anteriores, as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas em furões foram neoplasias endócrinas (neoplasias adrenocorticais e insulinosas), neoplasias tegumentares e neoplasias hemolinfáticas.^{48,49,80,81} As percentagens de cordomas e de neoplasias do aparelho reprodutor foram bastante reduzidas.^{48,49,81}

Neste estudo, a maior parte dos tumores teve origem no sistema tegumentar (37,5%), seguido do aparelho reprodutor (20,8%). O sistema hemolinfático (16,7%) e o sistema endócrino (16,7%) foram ambos o terceiro sistema mais afetado. Das neoplasias endócrinas, as mais frequentemente diagnosticadas foram as neoplasias adrenocorticais (12,5%), havendo apenas o diagnóstico histopatológico de um insulinooma (4,2%), num furão macho. Outro aspeto diferente prende-se com a questão das múltiplas neoplasias. Neste estudo, todos os furões tinham apenas uma neoplasia, enquanto nos estudos anteriores vários furões tinham mais de uma neoplasia.^{48,49,80,81}

À semelhança dos estudos anteriores^{48,49,80,81} não houve predisposição sexual quando considerados todos os casos. No entanto, se se considerarem as neoplasias por sistema envolvido, existiram diferenças entre o número de machos e fêmeas diagnosticados neste estudo. As neoplasias gonadais e as neoplasias endócrinas foram mais frequentemente diagnosticadas em machos. Por sua vez, as neoplasias tegumentares e as neoplasias hemolinfáticas foram mais frequentes em fêmeas. As neoplasias com origem no sistema esquelético foram apenas diagnosticadas em fêmeas.

A idade dos furões neste estudo foi também semelhante à dos estudos anteriores. A idade média ao diagnóstico dos furões em Portugal (4,55 anos) foi quase idêntica à dos furões em Itália (4,5 anos).⁴⁹ A maior parte das neoplasias foi diagnosticada em furões com idades compreendidas entre os 4 e os 6 anos, à semelhança do que foi reportado nos estudos dos EUA (4-7 anos)⁸⁰ e do Japão (4-6⁸¹ e 4-7 anos⁴⁸).

A principal limitação deste estudo, que poderá explicar algumas das diferenças encontradas, prende-se com o número reduzido de casos incluídos. Esta baixa ocorrência de casos oncológicos poderá ser devida a uma baixa prevalência de neoplasias em furões em Portugal, embora, mais provavelmente, se deva ao facto de, em muitos casos, não se recorrer à citologia ou histopatologia para investigação de quadros suspeitos de neoplasia. É necessário considerar também que algumas amostras recolhidas de furões com suspeita de neoplasia são enviadas para laboratórios de referência espanhóis (tal como foi comentado por alguns CAMV) e que não foram consultados todos os CAMV em Portugal.

No artigo de Li e colaboradores, o número de casos de neoplasias aumentou com o número de furões incluídos no estudo.⁸⁰ O pequeno número de furões registados no SIAC (1567 até ao dia 5 de julho deste ano), apesar de ser uma subestimação do número real de furões em Portugal, uma vez que nem todos estarão registados, poderá ainda justificar uma menor ocorrência de neoplasias em furões em Portugal.

Se for tida em consideração a hipótese de que a gonadectomia induz alterações hiperplásicas e/ou neoplásicas das glândulas adrenais,¹⁶ um menor número de furões gonadectomizados em Portugal poderá justificar o baixo número de neoplasias adrenocorticais encontradas (12,5%). Infelizmente, neste estudo, apenas foi possível conhecer o estado reprodutivo de um dos furões com neoplasia adrenocortical, tendo-se tratado de uma fêmea esterilizada. O menor número de furões gonadectomizados poderá também justificar a maior percentagem de neoplasias gonadais reportada (20,8%), em comparação com os outros estudos.

Na pesquisa das bases de dados dos CAMV consultados, foram identificados alguns casos de furões com diagnóstico presuntivo de doença adrenal. Nestes casos, o diagnóstico foi feito com base nos sinais clínicos, alterações ecográficas das glândulas adrenais, e/ou medição das hormonas sexuais, tendo os furões sido tratados com um implante de deslorelina. Uma vez que não foram sujeitos a cirurgia, as glândulas adrenais não foram enviadas para diagnóstico histopatológico e não foram incluídos na casuística deste estudo.

Apesar de apenas ter sido diagnosticado um tumor das células β pancreáticas por histopatologia (4,2%), na consulta das bases de dados dos CAMV foram encontrados inúmeros casos de furões com um diagnóstico presuntivo de insulinoma. O diagnóstico destes furões foi feito com base na tríade de Whipple e com recurso à ecografia (i.e., visualização de nódulos pancreáticos). Também nestes casos, o tratamento elegido foi o tratamento médico, não tendo sido realizada cirurgia com o intuito de alcançar um diagnóstico definitivo. Tal como para os furões com diagnóstico presuntivo de doença adrenal, estes não foram incluídos na casuística deste estudo.

Apesar da histopatologia ser o exame de referência para o diagnóstico de doenças neoplásicas,⁷⁰ o cumprimento dos requisitos da tríade de Whipple, bem como a visualização de nódulos pancreáticos por ecografia, ou eventualmente, por TC, poderão permitir um diagnóstico presuntivo de insulinoma, com algum grau de confiança. Caso se opte unicamente pelo tratamento médico, poderá não se justificar a realização de uma laparotomia exploratória e nodulectomia apenas para confirmação do diagnóstico. Deste modo, poderá ser admissível contabilizar os casos com diagnóstico presuntivo por ecografia ou TC, aliado à história clínica e resposta ao tratamento, para obter uma melhor estimativa da prevalência de insulinomas em furões em Portugal. Isto também se poderá aplicar às neoplasias adrenocorticais.

Apesar das neoplasias hemolinfáticas terem sido a terceira neoplasia mais frequente neste estudo (16,7%), considerando a dificuldade na interpretação de citologias de furões,²³ é possível que o número de linfomas nesta espécie seja superior.

O facto de, neste estudo, terem sido encontrados dois linfomas epiteliotrópicos intestinais (8,3%), sublinha a importância da realização de biópsias (especialmente biópsias *full thickness*), e subsequente avaliação histopatológica, para o diagnóstico destas neoplasias e posterior tratamento dirigido (i.e., quimioterapia). Um dos linfomas epiteliotrópicos intestinais ocorreu num furão fêmea de 4 anos que exibia sinais gastrointestinais intermitentes (vómitos, diarreia, inapetência) desde os 6 meses de idade. Já tinham sido realizadas biópsias por endoscopia, não tendo estas sido diagnósticas. No estudo de Miwa e colaboradores, este tipo de linfoma não foi reportado.⁸¹ No estudo de Avallone e colaboradores, foram reportados linfomas com

localização gastrointestinal, contudo, não foi especificado se se tratavam de linfomas epiteliotrópicos.⁴⁹

As neoplasias tegumentares foram as mais frequentemente diagnosticadas neste estudo. É provável que isto se deva ao facto de estas serem mais facilmente identificadas e removidas cirurgicamente. Não obstante, algumas das massas cutâneas excisadas podem não ser enviadas para análise histopatológica por opção do tutor.

Atendendo à literatura existente, acerca das diferentes neoplasias que surgem em furões, percebe-se que são ainda necessários estudos para compreender diversos aspetos da oncologia desta espécie. Em primeiro lugar, poderá ser interessante avaliar a incidência de insulínoma em furões alimentados com dietas diferentes: apenas com alimentos naturais crus (ou eventualmente confeccionados), mais semelhante à dieta natural dos seus homólogos selvagens; com uma dieta constituída por um alimento comercial composto de elevada qualidade (i.e., elevado teor proteico e lipídico e baixo teor de hidratos de carbono e fibra); e com uma dieta de baixa qualidade (i.e., com um elevado teor de hidratos de carbono). Ainda em relação aos insulínomas, uma vez que o tratamento adotado, na maior parte dos casos, é médico, é fundamental realizar estudos comparativos, que incluam um número significativo de furões, para avaliar a eficácia dos vários protocolos terapêuticos, utilizando parâmetros como o ILD e o TMS.

Já no que diz respeito aos linfomas, não existem estudos que comparem diferentes protocolos de quimioterapia para diferentes tipos de linfoma. Estes estudos serão importantes para auxiliar o clínico na escolha do protocolo terapêutico mais eficaz, de forma a contribuir para o aumento da esperança de vida nestes casos.

7. CONCLUSÃO

Este pequeno estudo preliminar permitiu descrever, pela primeira vez, a distribuição etária e sexual, bem como os diferentes tipos e localizações das doenças neoplásicas de furões em Portugal, à semelhança de estudos realizados noutros países. No entanto, só foi possível incluir um pequeno número de animais com diagnóstico definitivo, pelo que existem ainda muitas perguntas a responder em termos da caracterização de doenças oncológicas em furões em Portugal. Este tipo de estudos epidemiológicos poderá permitir a identificação de potenciais fatores de risco, bem como de medidas preventivas e de deteção precoce, fundamentais para reduzir a prevalência e melhorar o tratamento das doenças neoplásicas nesta espécie. É ainda importante salientar que “um furão não é um cão, nem um gato”, podendo não ser viável extrapolar aspetos do diagnóstico e tratamento das neoplasias destas duas espécies,⁵ o que reforça a importância de se realizarem mais estudos nesta área.

REFERÊNCIAS

1. Chitty, J. Ferrets: biology and husbandry. in *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets* (eds. Keeble, E. & Meredith, A.) 193–204 (British Small Animal Veterinary Association, 2011).
2. Powers, L. V. & Perpiñán, D. Basic Anatomy, Physiology, and Husbandry of Ferrets. in *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery* (eds. Quesenberry, K. E., Orcutt, C. J., Mans, C. & Carpenter, J. W.) 1–12 (Elsevier, 2020).
3. Lewington, J. Ferrets. in *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species* (ed. O'Malley, B.) 237–261 (Elsevier Ltd., 2005).
4. Swiderski, Jennifer, K. *et al.* Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **232**, (2008).
5. Williams, B. H. & Wyre, N. R. Neoplasia in Ferrets. in *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery* (eds. Quesenberry, K. E., Orcutt, C. J., Mans, C. & Carpenter, J. W.) 92–108 (Elsevier, 2020).
6. Rosenthal, K. L. & Peterson, M. E. Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **209**, 1097–1102 (1996).
7. Schoemaker, N. J. Ferret Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics. *Vet. Clin. North Am. - Exot. Anim. Pract.* **20**, 183–208 (2017).
8. Wheler, C. L. & Kamieniecki, C. L. Ferret adrenal-associated endocrinopathy. *Can. Vet. J.* (2015).
9. Peterson, R. A., Kiupel, M. & Capen, C. C. Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* **40**, 136–142 (2003).
10. Bakthavatchalu, V., Muthupalani, S., Marini, R. P. & Fox, J. G. Endocrinopathy and Aging in Ferrets. *Vet. Pathol.* **53**, 349–365 (2016).
11. Rosenthal, K. L. *et al.* Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **203**, 271–275 (1993).
12. Rosenthal, K. L. Adrenal gland disease in ferrets. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **27**, 401–418 (1997).
13. Schoemaker, N. J., Hage, M. H. Van Der, Flik, G., Lumeij, J. T. & Rijnberk, A. Morphology of the Pituitary Gland in Ferrets (*Mustela putorius furo*) with Hyperadrenocorticism. *J. Comp. Pathol.* **130**, 255–265 (2004).
14. Lewington, J. H. Endocrine diseases. in *Ferret Husbandry, Medicine and Surgery* (ed. Lewington, J. H.) 346–379 (Elsevier, 2007).
15. Schoemaker, N. J. & van Zeeland, Y. R. A. Disorders of the Endocrine System. in *Ferret Medicine and Surgery* (ed. Johnson-Delaney, C. A.) 191–218 (CRC Press, 2017).
16. Schoemaker, N. J. & van Zeeland, Y. R. A. Endocrine diseases in ferrets. *Eur. J. Companion Anim. Pract.* **23**, 19–30 (2013).

17. Schoemaker, N. J. *et al.* The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol. Cell. Endocrinol.* **197**, 117–125 (2002).
18. van Zeeland, Y. R. A., Pabon, M., Roest, J. & Schoemaker, N. J. Use of a GnRH agonist implant as alternative for surgical neutering in pet ferrets. *Vet. Rec.* **175**, 66–66 (2014).
19. Schoemaker, N. J., Schuurmans, M., Moorman, H. & Lumeij, J. S. T. Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195–197 (2000).
20. Schoemaker, N. J. & van Zeeland, Y. R. A. Endocrine Diseases of Ferrets. in *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery* (eds. Quesenberry, K. E., Orcutt, C. J., Mans, C. & Carpenter, J. W.) 77–91 (Elsevier, 2020).
21. Jallageas, M., Boissin, J. & Mas, N. Differential Photoperiodic Control of Seasonal Variations in Pulsatile Luteinizing Hormone Release in Long-Day (Ferret) and Short-Day (Mink) Mammals. *J. Biol. Rhythms* **9**, 217–231 (1994).
22. Malpoux, B. *et al.* Melatonin and the seasonal control of reproduction. *Reprod. Nutr. Dev.* **39**, 355–366 (1999).
23. Schoemaker, N. J. Ferrets: endocrine and neoplastic diseases. in *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets* (eds. Keeble, E. & Meredith, A.) 320–329 (British Small Animal Veterinary Association, 2011).
24. Johnson-Delaney, C. A. Reproduction Biology. in *Ferret Medicine and Surgery* (ed. Johnson-Delaney, C. A.) 65–70 (CRC Press, 2017).
25. Wagner, R. A., Piché, C. A., Jöchle, W. & Oliver, J. W. Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease. *Am. J. Vet. Res.* **66**, 910–914 (2005).
26. Miller, C. L., Marini, R. P. & Fox, J. G. Diseases of the Endocrine System. in *Biology and Diseases of the Ferret* (eds. Fox, J. G. & Marini, R. P.) 377–399 (John Wiley & Sons, Inc, 2014).
27. Peterson, R. A. *et al.* Transcription Factor GATA-4 Is a Marker of Anaplasia in Adrenocortical Neoplasms of the Domestic Ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* **449**, 446–449 (2004).
28. Schillebeeckx, M. *et al.* Novel markers of gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the mouse and ferret. *Mol. Cell. Endocrinol.* **399**, 1–7 (2015).
29. Grinblate, S. & Ilgaza, A. Clinical symptoms and sex steroid measurements in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with hyperadrenocorticism. *Res. Rural Dev.* **1**, 276–280 (2017).
30. Coleman, G. D., Chavez, M. A. & Williams, B. H. Cystic Prostatic Disease Associated with Adrenocortical Lesions in the Ferret (*Mustela putorius furo*). *Veterinary Pathology* vol. 35 547–549 (1998).
31. Schoemaker, N. J. Hyperadrenocorticism in Ferrets. in *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (ed. Rand, J.) 86–94 (John Wiley & Sons, Inc, 2013).
32. Patterson, M. M., Rogers, A. B., Schrenzel, M. D., Marini, R. P. & Fox, J. G. Alopecia attributed to neoplastic ovarian tissue in two ferrets. *Comp. Med.* **53**, 213–217 (2003).
33. Kuijten, A. M., Schoemaker, N. J. & Voorhout, G. Ultrasonographic visualization

- of the adrenal glands of healthy ferrets and ferrets with hyperadrenocorticism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **43**, 78–84 (2007).
34. Besso, J. G., Tidwell, A. S. & Gliatto, J. M. Retrospective review of the ultrasonographic features of adrenal lesions in 21 ferrets. *Vet. Radiol. Ultrasound* **41**, 345–352 (2000).
 35. Chen, S. Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Clin. North Am. - Exot. Anim. Pract.* **13**, 439–452 (2010).
 36. Jung, J. W., Choi, Y. M., Yoon, H. Y. & Jeong, S. W. Clinical outcomes of 48 pet ferrets with adrenal disease. *J. Vet. Clin.* **31**, 389–393 (2014).
 37. Wagner, R. A., Finkler, M. R., Fecteau, K. A. & Trigg, T. E. The Treatment of Adrenal Cortical Disease in Ferrets with 4.7-mg Deslorelin Acetate Implants. *J. Exot. Pet Med.* **18**, 146–152 (2009).
 38. Lennox, A. M. & Wagner, R. Comparison of 4.7-mg Deslorelin Implants and Surgery for the Treatment of Adrenocortical Disease in Ferrets. *J. Exot. Pet Med.* **21**, 332–335 (2012).
 39. Wagner, R. A., Bailey, E. M., Schneider, J. F. & Oliver, J. W. Leuprolide acetate treatment of adrenocortical disease in ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **218**, 1272–1274 (2001).
 40. Ramer, J. C., Benson, K. G., Morrissey, J. K., O'Brien, R. T. & Paul-Murphy, J. Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **229**, 1743–1748 (2006).
 41. Goericke-Pesch, S. & Wehrend, A. The use of a slow release GnRH-agonist implant in female ferrets in season for oestrus suppression. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* **154**, 487–491 (2012).
 42. Schoemaker, N. J. *et al.* Use of a gonadotropin releasing hormone agonist implant as an alternative for surgical castration in male ferrets (*Mustela putorius furo*). *Theriogenology* **70**, 161–167 (2008).
 43. Miller, L. A., Fagerstone, K. A., Wagner, R. A. & Finkler, M. Use of a GnRH vaccine, GonaCon™, for prevention and treatment of adrenocortical disease (ACD) in domestic ferrets. *Vaccine* **31**, 4619–4623 (2013).
 44. Weiss, C. A., Williams, B. H. & Scott, M. V. Insulinoma in the Ferret: Clinical Findings and Treatment Comparison of 66 Cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **34**, 471–475 (1998).
 45. Chen, S. Pancreatic Endocrinopathies in Ferrets. *Vet. Clin. North Am. - Exot. Anim. Pract.* **11**, 107–123 (2008).
 46. Caplan, E. R. *et al.* Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **209**, 1741–1745 (1996).
 47. Chen, S. & Campbell-Ward, M. L. Insulinomas in Other Species. in *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (ed. Rand, J.) 245–252 (John Wiley & Sons, Inc, 2013).
 48. Shiga, T. *et al.* A retrospective study (2006-2020) of cytology and biopsy findings in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), ferrets (*Mustela putorius furo*) and four-toed hedgehogs (*Atelerix albiventris*) seen at an exotic animal clinic in Tokyo, Japan.

- J. Exot. Pet Med.* **38**, 11–17 (2021).
49. Avallone, G. *et al.* Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: Classification and tissue distribution of 856 cases (2000-2010). *BMC Vet. Res.* **12**, 1–8 (2016).
 50. Meleo, K. A. & Peterson, M. E. Treatment of insulinoma in the dog, cat, and ferret. in *Current Veterinary Therapy XV* (eds. Bonagura, J. D. & Twedt, D. C.) e130–e134 (Saunders Elsevier, 2014).
 51. Wu, R. S. *et al.* Ultrasonographic features of insulinoma in six ferrets. *Vet. Radiol. Ultrasound* **58**, 607–612 (2017).
 52. Ehrhart, N., Withrow, S. J., Ehrhart, E. J. & Wimsatt, J. H. Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **209**, 1737–1740 (1996).
 53. Huynh, M., Chassang, L. & Zoller, G. Evidence-Based Advances in Ferret Medicine. *Vet. Clin. North Am. - Exot. Anim. Pract.* **20**, 773–803 (2017).
 54. Ammersbach, M. *et al.* Laboratory findings, histopathology, and immunophenotype of lymphoma in domestic ferrets. *Vet. Pathol.* **45**, 663–673 (2008).
 55. Mayer, J. & Burgess, K. An Update on Ferret Lymphoma: A Proposal for a Standardized Classification of Ferret Lymphoma. *J. Exot. Pet Med.* **21**, 343–346 (2012).
 56. Batchelder, M. A., Erdman, S. E., Li, X. & Fox, J. G. A cluster of cases of juvenile mediastinal lymphoma in a ferret colony. *Lab. Anim. Sci.* **46**, 271–274 (1996).
 57. Erdman, S. E. *et al.* Clusters of lymphoma in ferrets. *Cancer Invest.* **14**, 225–230 (1996).
 58. Erdman, S. E. *et al.* *Helicobacter mustelae*-associated gastric MALT lymphoma in ferrets. *Am. J. Pathol.* **151**, 273–280 (1997).
 59. Mayer, J., Erdman, S. E. & Fox, J. G. Diseases of the Hematopoietic System. in *Biology and Diseases of the Ferret* (eds. Fox, J. G. & Marini, R. P.) 311–334 (John Wiley & Sons, Inc, 2014).
 60. Cui, J. & Holmes, E. C. Endogenous Lentiviruses in the Ferret Genome. *J. Virol.* **86**, 3383–3385 (2012).
 61. Kassiotis, G. Endogenous Retroviruses and the Development of Cancer. *J. Immunol.* **192**, 1343–1349 (2014).
 62. Swisher, S. & Lennox, A. M. Disorders of the Haemic, Immunological and Lymphatic Systems. in *Ferret Medicine and Surgery* (ed. Johnson-Delaney, C. A.) 237–258 (CRC Press, 2014).
 63. Kanfer, S. & Reavill, D. R. Cutaneous Neoplasia in Ferrets, Rabbits, and Guinea Pigs. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* **16**, 579–598 (2013).
 64. Sinclair, K. M., Eckstrand, C., Moore, P. F. & Hawkins, M. G. Epitheliotropic Gastrointestinal T-Cell Lymphoma With Concurrent Insulinoma and Adrenocortical Carcinoma in a Domestic Ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Exot. Pet Med.* **25**, 34–43 (2016).
 65. Hammer, A. S., Williams, B., Dietz, H. H. & Hamilton-Dutoit, S. J. High-throughput immunophenotyping of 43 ferret lymphomas using tissue microarray technology.

- Vet. Pathol.* **44**, 196–203 (2007).
66. Onuma, M., Kondo, H., Ono, S., Shibuya, H. & Sato, T. Cytomorphological and immunohistochemical features of lymphoma in ferrets. *J. Vet. Med. Sci.* **70**, 893–898 (2008).
 67. Erdman, S. E., Moore, F. M., Rose, R. & Fox, J. G. Malignant lymphoma in ferrets: Clinical and pathological findings in 19 cases. *J. Comp. Pathol.* **106**, 37–47 (1992).
 68. Suran, J. N. & Wyre, N. R. Imaging findings in 14 domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with lymphoma. *Vet. Radiol. Ultrasound* **54**, 522–531 (2013).
 69. Watson, M. K. *et al.* Histology and immunohistochemistry of severe inflammatory bowel disease versus lymphoma in the ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Vet. Diagnostic Investig.* **28**, 198–206 (2016).
 70. Fox, J. G., Muthupalani, S., Kiupel, M. & Williams, B. Neoplastic Diseases. in *Biology and Diseases of the Ferret* (eds. Fox, J. G. & Marini, R. P.) 587–626 (John Wiley & Sons, Inc, 2014).
 71. Onuma, M. *et al.* Lomustine for the treatment of alimentary lymphoma as a rescue protocol for ferrets. *J. Japan Vet. Med. Assoc.* **61**, 717–719 (2008).
 72. Vilalta, L. *et al.* Clinical, Cytological, Histological and Immunohistochemical Features of Cutaneous Mast Cell Tumours in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Comp. Pathol.* **155**, 346–355 (2016).
 73. Antinoff, N. & Hahn, K. Ferret oncology: Diseases , diagnostics, and therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* **7**, 579–625 (2004).
 74. Parker, G. A. & Picut, C. A. Histopathologic Features and Post-surgical Sequelae of 57 Cutaneous Neoplasms in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* **30**, 499–504 (1993).
 75. van Zeeland, Y. R. A., Lennox, A., Quinton, J. F. & Schoemaker, N. J. Prepuce and partial penile amputation for treatment of preputial gland neoplasia in two ferrets. *J. Small Anim. Pract.* **55**, 593–596 (2014).
 76. Pinches, M. D. G., Liebenberg, G. & Stidworthy, M. F. What is your diagnosis? Preputial mass in a ferret. *Vet. Clin. Pathol.* **37**, 443–446 (2008).
 77. Dunn, D. G., Harris, R. K., Meis, J. M. & Sweet, D. E. A Histomorphologic and Immunohistochemical Study of Chordoma in Twenty Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* **28**, 467–473 (1991).
 78. Munday, J. S., Brown, C. A. & Richey, L. J. Suspected metastatic coccygeal chordoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Vet. Diagnostic Investig.* **16**, 454–458 (2004).
 79. Frohlich, J. R. & Donovan, T. A. Cervical chordoma in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*) with pulmonary metastasis. *J. Vet. Diagnostic Investig.* **27**, 656–659 (2015).
 80. Li, X., Fox, J. G. & Padrid, P. A. Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **212**, 1402–1406 (1998).
 81. Miwa, Y. *et al.* Neoplastic diseases in ferrets in Japan: A questionnaire study for 2000 to 2005. *J. Vet. Med. Sci.* **71**, 397–402 (2009).

ANEXO A. Casuística do estágio curricular

Tabela A1. Número de animais exóticos observados no decorrer do estágio, organizados por classe e local de estágio.

Classe	AllPets	UPVET	Total
Aves	40	9	49
Mamíferos Exóticos	77	53	130
Répteis	16	2	18
Total	133	64	197

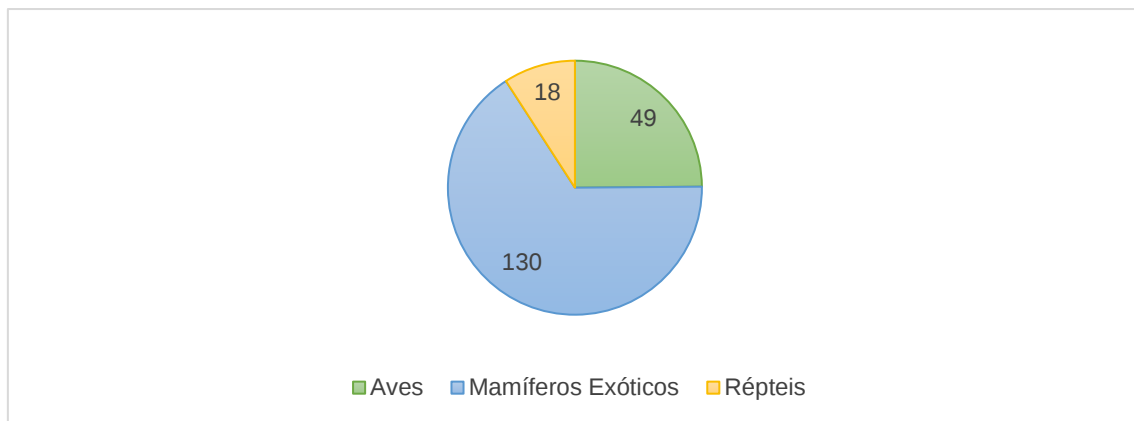


Figura A1. Número de animais exóticos observados no decorrer do estágio, organizados por classe.

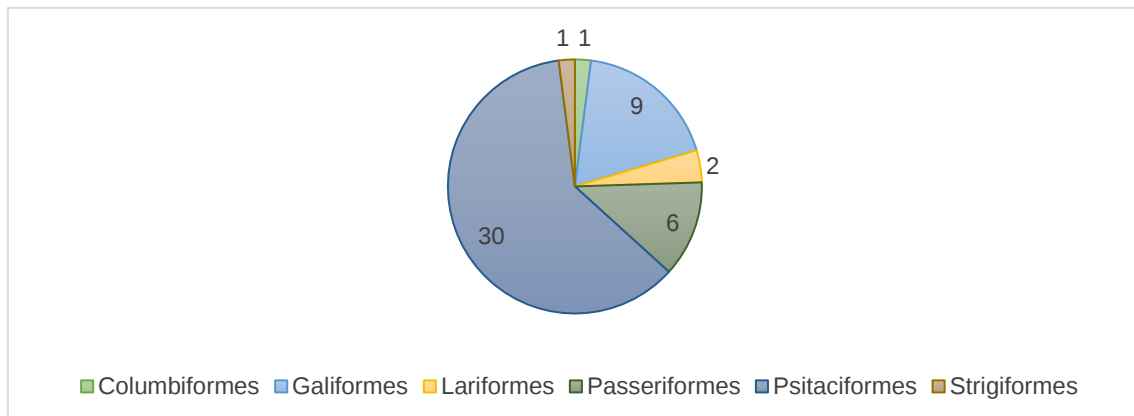


Figura A2. Número de aves observadas no decorrer do estágio, organizadas por ordem.

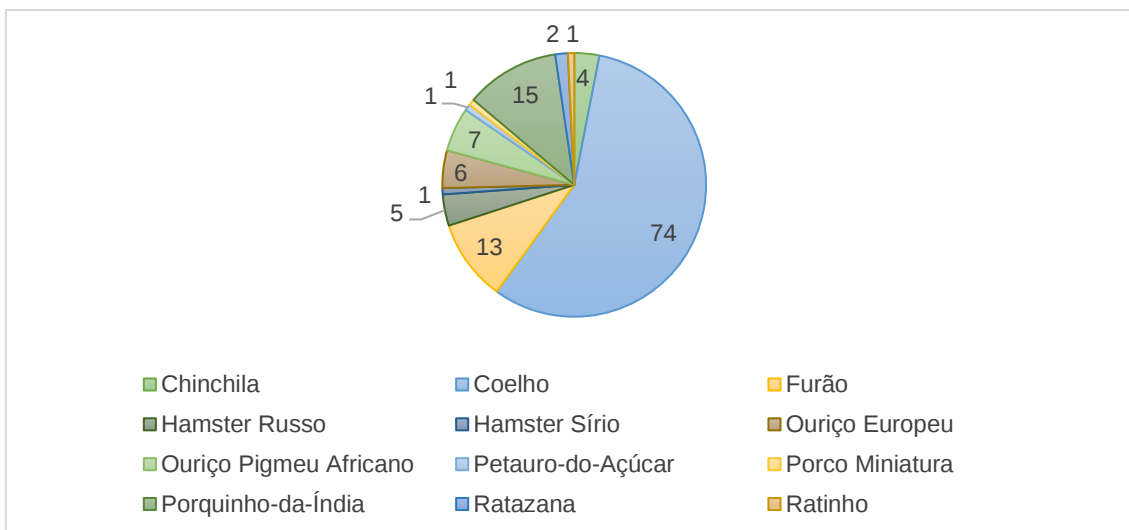


Figura A3. Número de mamíferos exóticos observados no decorrer do estágio, organizados por espécie.

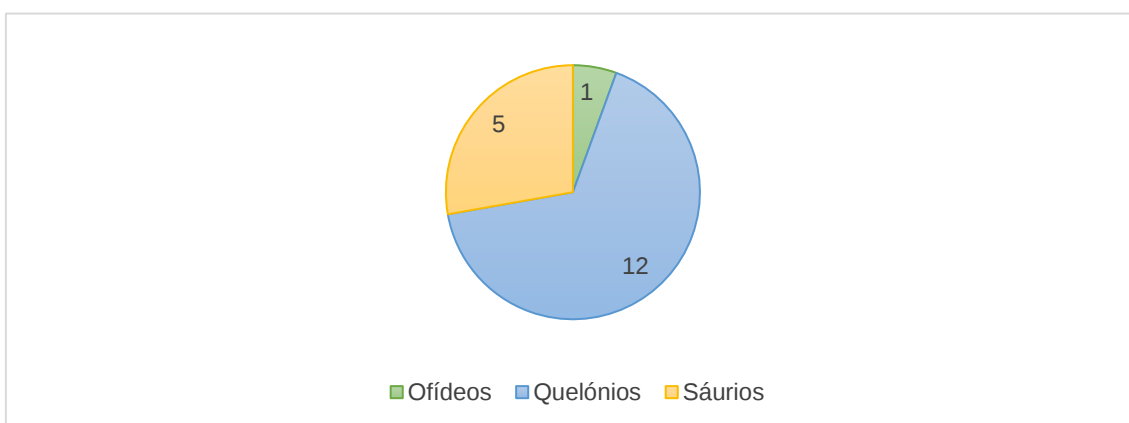


Figura A4. Número de répteis observados no decorrer do estágio, organizados por subordem.

Tabela A2. Frequência de casos observados em animais exóticos, organizados por área clínica (incluindo frequência de consultas de rotina) e local de estágio. Alguns animais foram incluídos mais do que uma vez nesta tabela, pelo que o número total de casos não corresponde ao número total de animais.

Área Clínica	AllPets	UPVET	Total
Consultas de Rotina*	37	36	71
Dermatologia	10	2	12
Gastroenterologia	17	2	19
Odontologia	14	2	16
Oftalmologia	6	1	7
Oncologia	3	6	9
Ortopedia e Trauma de Tecidos Moles	14	5	19
Otologia	3	0	3
Não classificados	16	6	22
Neurologia	3	1	4
Patologias Imunomediadas	1	0	1
Patologias Metabólicas	0	1	1
Patologias Respiratórias	12	8	20
Reprodução	7	9	16
Urologia	3	3	6

* Inclui consultas de vacinação, consultas para colocação de microchip e consultas pré-cirúrgicas (cirurgias eletivas).

Tabela A3. Número de procedimentos cirúrgicos realizados em animais exóticos no decorrer do estágio, aos quais foi possível assistir ou participar, organizados por local de estágio.

Procedimento Cirúrgico	AllPets	UPVET	Total
Amputação de Membro	1	1	2
Cesariana	1	0	1
Cirurgia Ortopédica	1	0	1
Enucleação	1	0	1
Laparotomia Exploratória e Enterectomia	1	0	1
Nodulectomia	2	1	3
Orquiectomia	2	1	3
Ovariohisterectomia	1	7	8
Procedimentos Dentários	10	1	11
Rinotomia	1	0	1

ANEXO B. Diagnóstico imagiológico de insulinoma em furões

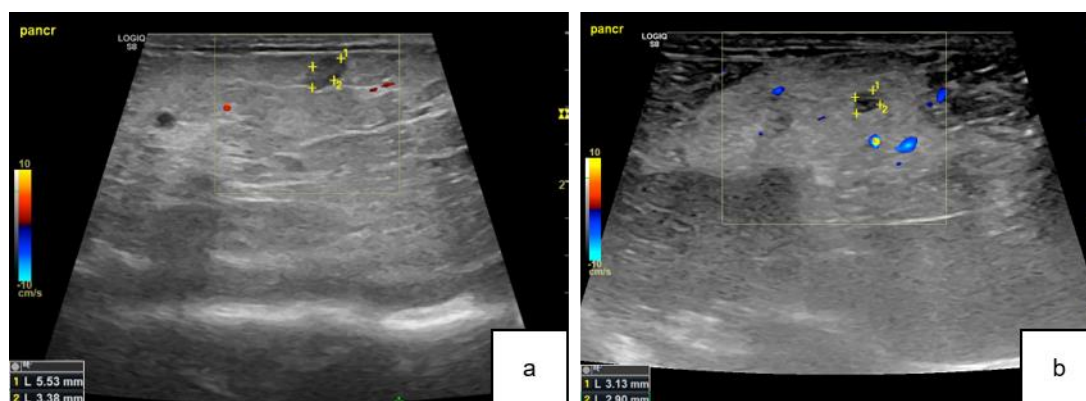


Figura B1a-b. Imagens ecográficas de um nódulo pancreático hipoecogénico a anecogénico num furão fêmea com 5 anos de idade. O furão cumpria os requisitos da tríade de Whipple, pelo que foi feito o diagnóstico presuntivo de insulinoma. O tratamento instituído foi prednisolona (0,5 mg/kg PO BID). A ausência de fluxo com o Doppler cor exclui a hipótese de se tratar de uma estrutura vascular. A segunda ecografia (b) foi realizada cerca de oito semanas após a primeira ecografia (a). Imagens gentilmente cedidas pela Dr.^a Liliana Martins (UPVET – Hospital Veterinário da Universidade do Porto).

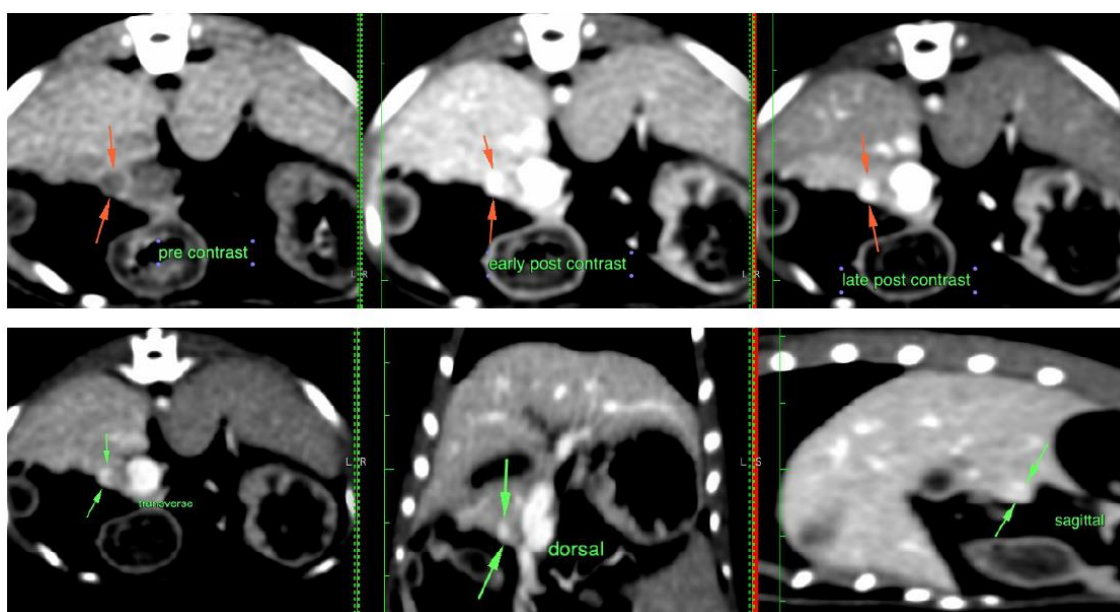


Figura B2. Imagens de TC do nódulo pancreático (setas vermelhas e verdes) no mesmo furão da figura anterior (Figura B1a-b). O nódulo foi identificado no corpo do pâncreas, à direita da veia porta, e, à data, tinha cerca de 2,5 mm de diâmetro (C. Sievert, relatório TC, 2021). O nódulo revelou ser hipoatenuante na fase pré-contraste e houve uma maior captação de contraste na fase pós-contraste tardia (fase venosa), ao contrário do que acontece nos cães em que há uma maior captação de contraste na fase pós-contraste inicial (fase arterial) (C. Sievert, relatório TC, 2021).

ANEXO C. Protocolos de quimioterapia para o tratamento de linfoma em furões

Tabela C1. Protocolo COP modificado para o tratamento de linfoma em furões, elaborado pelo Gulf Coast Veterinary Specialists. Adaptado de Williams e Wyre (2020).⁵

Semana	Fármaco (Dosagem)
0, Dia 3	L-asparaginase (400 UI/kg SC) Administração prévia de difenidramina (1 mg/kg IM) ou dexametasona (0,5 mg/kg SC, IM, IV)
1	Ciclofosfamida (10 mg/kg PO, SC) Prednisolona (1 mg/kg PO a cada 24 horas [q24h] até à semana 13, depois 1 mg/kg PO a cada 48 horas [q48h] continuado durante o tratamento) Vincristina (0,12 mg/kg IV)
2	Vincristina (0,12 mg/kg IV)
3	Vincristina (0,12 mg/kg IV)
4	Ciclofosfamida (10 mg/kg PO, SC) Vincristina (0,12 mg/kg IV)
7	Repetir a cada 3 semanas até às 52 semanas
Resgate	Doxorrubicina (1-2 mg/kg IV em 20 minutos)

Tabela C2. Protocolo de quimioterapia “No-IV” para o tratamento de linfoma em furões, elaborado pelo Dr. Jörg Mayer. Adaptado de Williams e Wyre (2020).⁵

Semana	Fármaco (Dosagem)
1	L-asparaginase (10000 UI/m ² SC) Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR) Prednisolona (2 mg/kg PO q24h × 7 dias, depois 2 mg/kg q48h continuado durante o tratamento)
2	L-asparaginase (10000 UI/m ² SC) Hemograma
3	L-asparaginase (10000 UI/m ² SC) Citarabina (300 mg/m ² SC q24h × 2 dias, diluir 100 mg em 1 mL de água para preparações injetáveis)
4	Hemograma
5	Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR)
7	Metotrexato (0,8 mg/kg IM)
8	Hemograma
9	Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR)
11	Citarabina (300 mg/m ² SC q24h × 2 dias, diluir 100 mg em 1 mL de água para preparações injetáveis) Clorambucilo (2 mg PO dose única ou 1 mg PO q24h × 2 dias)
12	Hemograma
13	Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR)
15	Procarbazina (50 mg/m ² PO q24h × 14 dias)
16-17	Hemograma
18	Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR)
20	Citarabina (300 mg/m ² SC q24h × 2 dias, diluir 100 mg em 1 mL de água para preparações injetáveis) Clorambucilo (2 mg PO dose única ou 1 mg PO q24h × 2 dias)
23	Ciclofosfamida (250 mg/m ² PO, administrar com 50 mL/kg de LR)
26	Procarbazina (50 mg/m ² PO q24h × 14 dias)
27	Hemograma, bioquímica
	Se não estiver em remissão, repetir semanas 20-27 por três ciclos

ANEXO D. Aspeto macroscópico e ecográfico de casos incluídos no estudo

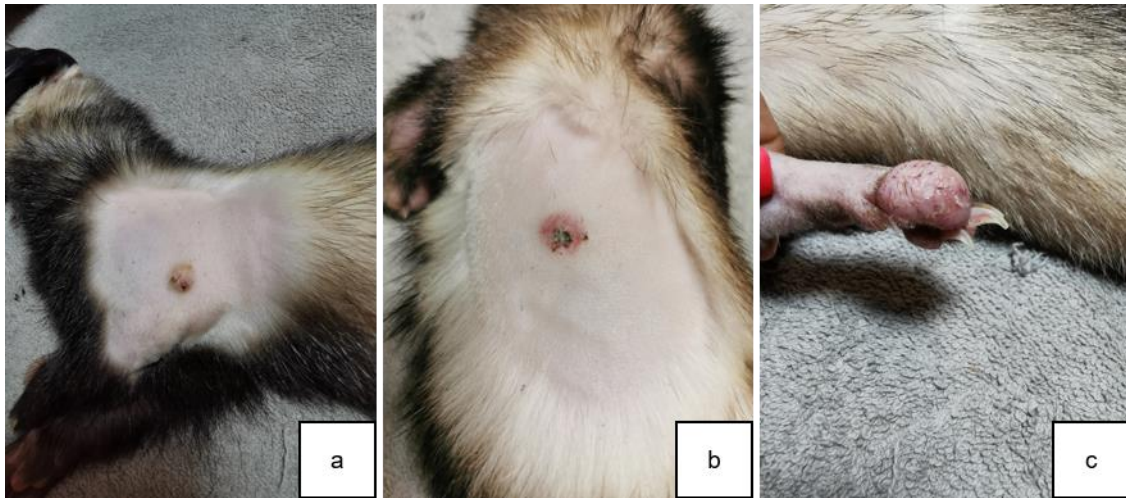


Figura D1a-c. Fotografias do aspeto macroscópico do mastocitoma multicêntrico diagnosticado num dos furões incluídos no estudo. Salienta-se a variabilidade na aparência macroscópica dos diferentes nódulos na região escapular (a), região do flanco (b) e mão (c) esquerdas. Imagens gentilmente cedidas pela Dr.^a Joana Mendes (Vetexóticos).

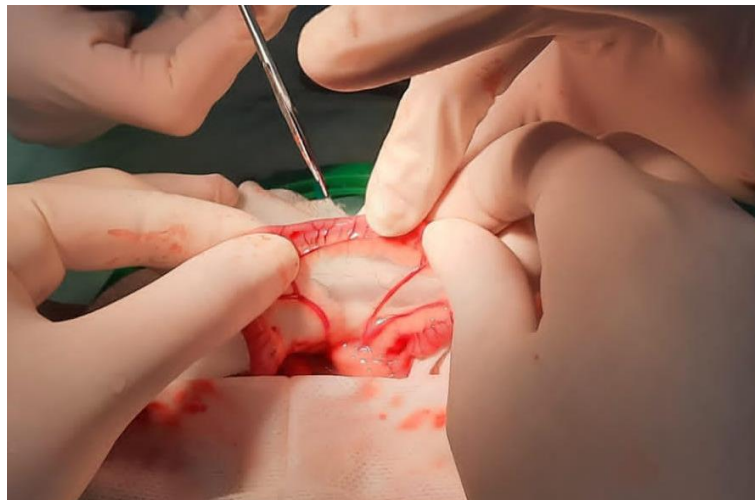


Figura D2. Fotografia da laparotomia exploratória para biópsia *full thickness* realizada a um dos furões diagnosticados com linfoma epiteliotrópico intestinal. De notar a aparência macroscópica normal do intestino delgado. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Rui Patrício (AllPets – Clínica Veterinária de Tires).



Figura D3. Imagem ecográfica do baço com nódulos hipoeecogénicos (“padrão de leopardo”) num dos furões diagnosticados com linfoma. À ecografia, foi ainda observada linfadenomegalia dos GL mediastínicos e abdominais. O furão apresentava também efusão pleural. Imagem gentilmente cedida pela Dr.^a Raquel Ferreira (Imagiologia Veterinária do Porto e Centro de Cardiologia Veterinária do Porto).

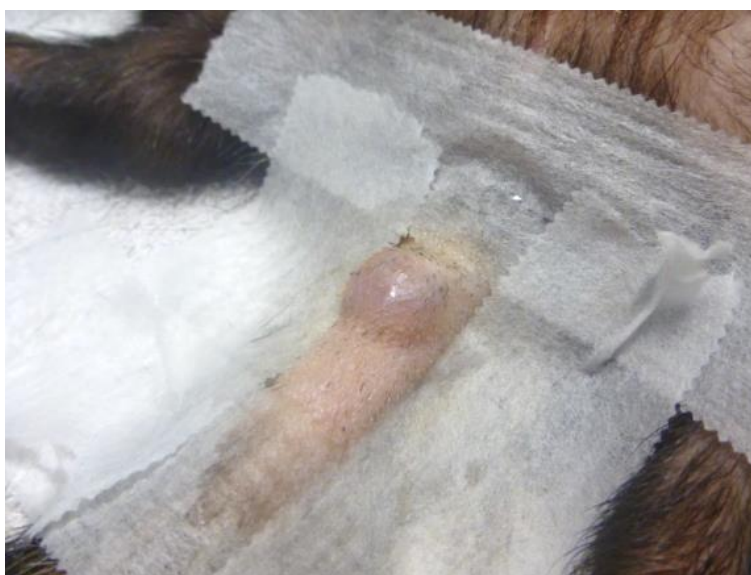


Figura D4. Fotografia do aspeto macroscópico do cistoadenoma apócrino diagnosticado num dos furões incluídos no estudo. O nódulo localizava-se 2-3 cm caudal ao ânus. Imagem gentilmente cedida pela Dr.^a Joana Mendes (Vetexóticos).