

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia

Lia Inês Magalhães Noga

MI 2024



Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Lia Inês Magalhães Noga

Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia

Área científica: Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia

Orientadora: Prof. Doutora Ana Patrícia Fontes de Sousa

Coorientador: Doutor Gonçalo Petrucci

Porto, 2024

RESUMO

O presente relatório foi elaborado no âmbito do sexto ano do Mestrado Integrado de Medicina Veterinária, do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, tendo como objetivos resumir as atividades dos estágios extracurricular e curricular e apresentar cinco dos casos clínicos acompanhados durante esse período.

O estágio decorreu no Hospital Veterinário do Porto e teve, na sua totalidade, uma duração de 24 semanas, com uma carga semanal de 40 horas. Ao longo deste período, acompanhei a equipa clínica num sistema rotativo semanal que incluiu as áreas de Cirurgia, Internamento, Consultas, Dermatologia, Oncologia, Medicina Interna e Cardiologia. Pude participar em consultas de rotina, especialidade e emergência; assistir a reuniões diárias sobre o estado dos animais internados, para avaliar o seu estado clínico e a necessidade de exames complementares e ajustes terapêuticos, e estabelecimento do diagnóstico final e prognóstico; assistir e realizar procedimentos de rotina como exames clínicos, avaliação da integridade e substituição de cateteres endovenosos, realização de pensos, administração de fármacos, colheita de amostras de sangue, realização de exames laboratoriais e imagiológicos; interpretar o resultado de exames complementares de diagnóstico; participar em procedimentos anestésicos e cirúrgicos e integrar turnos de urgência noturnos e diurnos.

Os objetivos que me propus atingir com o estágio, e que considero cumpridos, foram os seguintes: aquisição, consolidação e aprofundamento de conhecimentos teóricos relacionados com a medicina e cirurgia de animais de companhia; acompanhar e discutir casos clínicos reais, tendo em vista desenvolver um raciocínio clínico estruturado; adquirir experiência na realização de procedimentos clínicos, desde a contenção segura de um animal à realização de exames imagiológicos; ganhar experiência na interpretação de exames complementares à luz da história, sinais e evolução clínica do doente; adquirir conhecimentos para atuar em casos de emergência e desenvolver capacidades de trabalho em equipa e comunicação com os tutores.

PALAVRAS-CHAVE: estágio; hospital; medicina; cirurgia; animais de companhia.

CASUÍSTICA

O meu período de estágio foi organizado segundo um sistema de rotação semanal, distribuído pelos seguintes serviços: Cirurgia (3 semanas), Internamento (7 semanas), Consultas (2 semanas), Dermatologia (3 semanas), Oncologia (3 semanas), Medicina Interna (3 semanas) e Cardiologia (3 semanas). O número de casos clínicos referente a cada Especialidade que pude acompanhar ao longo deste período encontra-se descrito no gráfico abaixo:

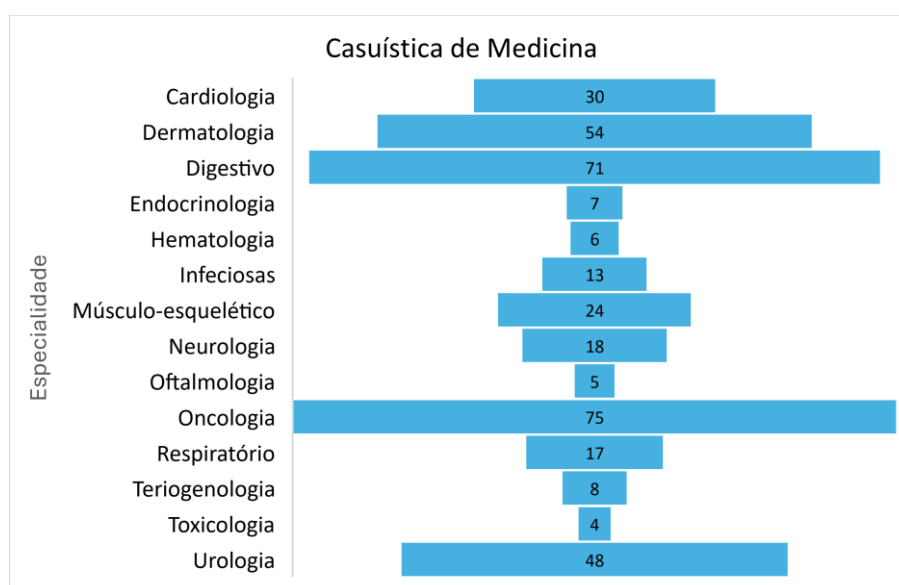


Figura 1. Número de casos clínicos acompanhados em cada Especialidade.

Relativamente à prática cirúrgica, pude participar num total de 24 intervenções cirúrgicas, 6 ortopédicas e 18 de tecidos moles, que se encontram sumarizadas na seguinte tabela:

Tabela 1. Intervenções cirúrgicas e respetiva frequência.

Intervenção cirúrgica	Frequência
Osteotomia de Nivelamento da Meseta Tibial (TPLO)	2
Hemilaminectomia	1
Destartarização	3
Orquiectomia/Ovariohisterectomia	8
Nodulectomia	4
Correção de otomatomato	1
Ablação do pavilhão auricular ou conduto auditivo externo	2
Cistotomia	1
Enucleação	1
Biópsia hepática	1

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Ana Patrícia Fontes de Sousa, pelo cuidado, dedicação e esmero com que acompanhou esta reta final do meu percurso académico: não podia ter estado em melhores mãos.

Ao Doutor Gonçalo Petrucci, pela sua disponibilidade e por tudo o que me ensinou durante o meu estágio.

Ao Doutor Luís Lobo e à Dra. Nicole Fernandes pela oportunidade, e a toda a equipa do Hospital Veterinário do Porto, não só por me terem ajudado a crescer enquanto pessoa e futura veterinária, mas também por terem feito parte desta fase tão bonita do meu percurso.

À minha equipa preferida de estagiários, por todos os momentos bem-passados e por tudo o que aprendemos juntos: fui verdadeiramente sortuda por poder estagiar ao vosso lado.

A todos os professores que fizeram parte do meu percurso no ICBAS e que partilharam comigo a sua paixão pela Medicina Veterinária.

À Dra. Sofia Santos e à equipa da LuckyPets, por todas as oportunidades de aprendizagem e por todo o apoio ao longo destes anos.

Aos meus amigos, sobretudo aos meus V.E.T.S, por todas as aventuras dentro e fora da faculdade, por tornarem este caminho infinitamente mais bonito e o fim muito maisagridoce.

Ao Nuno e ao Zé, por aceitarem todas as versões de mim que fui ao longo destes anos, por terem sido um porto seguro para todas elas e por toda a fé que tiveram e têm em mim.

À minha família, pelo carinho e por terem torcido por mim ao longo de todo o meu percurso, mesmo depois de todos os lanches a que não fui por ter um exame ou um turno no hospital.

Aos meus pais, por todo o apoio, por todos os sacrifícios que fizeram para que eu tivesse as melhores oportunidades desde o início e por me sempre terem motivado a dar o meu melhor.

ÍNDICE

Caso clínico nº 1: Dermatologia – Pênfigo foliáceo	1
Caso clínico nº 2: Oncologia – Carcinoma de células escamosas	8
Caso clínico nº 3: Neurologia – Meningite-arterite responsiva a esteroides	16
Caso clínico nº 4: Hematologia – Anemia hemolítica imunomediada primária	25
Caso clínico nº 5: Doenças Infetocontagiosas – Parvovirose.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura A1. Quadro dermatológico do Snow na primeira consulta	6
Figura A2. Citologia por aposição da lesão no plano nasal do Snow	6
Figura A3. Imagens histopatológicas obtidas por biópsia	6
Figura A4. Quadro dermatológico do Snow, na consulta de controlo.....	7
Figura B1. Evolução da lesão tumoral do Dylan.....	15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela A1. Parâmetros avaliados na escala de Naranjo	7
Tabela B1. Hemograma do Dylan, na primeira consulta	15
Tabela B2. Painel bioquímico sérico pré-quimioterapia do Dylan.....	15
Tabela B3. Estadiamento local dos CCE, segundo o sistema da OMS	15
Tabela C1. Hemograma da Maggie na consulta de urgência.....	24
Tabela C2. Painel bioquímico sérico da Maggie na consulta de urgência	24
Tabela C3. Principais manifestações de dor espinhal	24
Tabela C4. Principais causas de dor cervical.....	24
Tabela D1. Hemograma do Dante na consulta de urgência	33
Tabela D2. Painel bioquímico sérico do Dante na consulta de urgência.....	33
Tabela D3. Critérios usados na distinção entre anemias hemorrágicas e anemias hemolíticas	33
Tabela E1 Hemograma do Lobo aquando da primeira consulta	43
Tabela E2. Painel bioquímico sérico e ionograma do Lobo aquando da primeira consulta	43
Tabela E3. Parâmetros bioquímicos séricos alterados durante a hospitalização do Lobo	43

LISTA DE ABREVIATURAS

µg: Microgramas

µL: Microlitros

AAHA: *American Animal Hospital Association*

AHIM: Anemia hemolítica imunomediada

AINE: Anti-inflamatório não-esteróide

ALB: Albumina

ALP: *Alkaline phosphatase* (Fosfatase alcalina)

ALT: Alanina transferase

BID: Duas vezes por dia

BUN: Ureia

Ca: Cálcio

CC: Condição corporal

CCE: Carcinoma de células escamosas

Cl: Cloro

cm: Centímetros

CRE: Creatinina

CRP: *C reactive protein* (Proteína C reativa)

dL: Decilitros

DNA: *Desoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)

DRPF: *Drug-related pemphigus foliaceus*
(Pênfigo foliáceo relacionado com fármacos)

ELISA: *Enzyme-linked immunoabsorbent assay*

EQT: Eletroquimioterapia

FeLV: *Feline leukemia virus* (Vírus da leucemia felina)

FIV: *Feline immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência felina)

fL: Fentolitros

g: Gramas

G-CSF: *Granulocyte-colony stimulating factor*
(Fator estimulante das colónias de granulócitos)

GGT: Gama glutamiltransferase

GLOB: Globulinas

GLU: Glucose

h: Hora

IgA: Imunoglobulina A

IgG: Imunoglobulina G

IL: Interleucina

IP: *Inorganic phosphorus* (Fósforo)

IV: Endovenosa

K: Potássio

Kg: Quilogramas

L: Litros

LCR: Líquido cefalorraquidiano

LPS: Lipopolissacarídeos

m²: Metros quadrados

MARE: Meningite-arterite responsiva a esteroides

MCH: *Mean corpuscular hemoglobin* (Hemoglobina corpuscular média)

MCHC: *Mean corpuscular hemoglobin concentration* (Concentração média de hemoglobina corpuscular)

MCV: *Mean corpuscular volume* (Volume corpuscular médio)

mEq: Miliequivalentes

mg: Miligramas

mmHg: Milímetros de mercúrio

MPV: *Mean platelet volume* (Volume plaquetário médio)

Na: Sódio

NE: Necessidades energéticas

NET: *Neutrophil extracellular traps* (Armadilhas extracelulares dos neutrófilos)

°C: Graus centígrados

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAS: *Periodic Acid-Schiff* (Ácido periódico de Schiff)

PCR: *Polymerase chain reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

PF: Pênfigo foliáceo

pg: Picogramas

PO: *Per os*

ppm: Pulsações por minuto

PVC: Parvovírus canino

q48h: A cada 48 horas

RM: Ressonância magnética

rpm: Respirações por minuto

SC: Subcutânea

SID: Uma vez por dia

SNC: Sistema nervoso central

SRE: Sistema reticuloendotelial

ssDNA: *Single strand DNA* (DNA de cadeia simples)

TBIL: *Total bilirubin* (Bilirrubina total)

TC: Teste de Coombs

TCHO: *Total cholesterol* (Colesterol total)

TGF- β_1 : *Transforming growth factor beta-1*

TP: *Total protein* (Proteínas totais)

TRC: Tempo de repleção capilar

U: Unidades

UI: Unidades internacionais

UV: Ultravioleta

WSAVA: *World Small Animal Veterinary Association*

Caso clínico nº 1: Dermatologia – Pênfigo foliáceo

Caracterização do doente e motivo da consulta: o Snow era um gato esterilizado, da raça Europeu Comum, de 2 anos e com 6,4 Kg. Foi levado à consulta por lesões crostosas e erosivas na face, pavilhões auriculares e cauda.

História clínica: o Snow estava corretamente vacinado e desparasitado, tinha acesso ao exterior (público e privado) e contactava frequentemente com bovinos. Comia exclusivamente ração seca comercial, não tinha acesso a tóxicos nem medicamentos e coabitava com uma gata saudável, da mesma ninhada, igualmente vacinada e desparasitada. Fora sempre saudável, até à data. O Snow tinha sido mordido na cauda por outro gato, três semanas antes da consulta no serviço de dermatologia. Fora avaliado noutro CAMV, no qual foram detetadas lesões punctiformes de mordedura. Foram prescritos meloxicam (0,05 mg/Kg PO SID) durante três dias e amoxicilina/ácido clavulânico (20 mg/Kg PO BID) durante catorze dias. No fim do tratamento, o terço médio da cauda, correspondente ao local de mordedura, encontrava-se eritematoso, doloroso e quente ao toque e coberto de crostas. As lesões foram limpas com clorexidina e o Snow iniciou um tratamento de seis dias com robenacoxib. Vinte e quatro horas depois, estava bastante mais confortável, mas apresentava uma nova lesão crostosa na margem de um dos pavilhões auriculares. Ao fim de seis dias, o Snow tinha desenvolvido novas lesões cutâneas e estava prostrado.

Exame físico geral: atitude normal, em estação, marcha e decúbito; estado mental alerta, com temperamento linfático; condição corporal (CC) de 6/9; movimentos respiratórios costoabdominais, superficiais, rítmicos e regulares, com uma frequência de 24 respirações por minuto (rpm); auscultação cardíaca normal; pulso forte, bilateral, simétrico e síncrono, com uma frequência de 184 pulsações por minuto (ppm); membranas mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com tempo de repleção capilar (TRC) < 2 segundos; grau de desidratação < 5%; temperatura de 38,7°C; linfonodos normais à palpação; palpação abdominal normal.

Exame dirigido (dermatológico): o Snow tinha pelo curto, branco, com aspeto mate e seco. Com exceção das lesões detetadas à distância no nariz, pavilhões auriculares e cauda, a pelagem e o pelo não aparentavam anomalias: a pele apresentava elasticidade e espessura normais. A avaliação das regiões dermatológicas alvo revelou crostas no plano nasal e na transição para a ponte nasal, erosões no plano nasal, crostas e erosões no bordo caudal de ambos os pavilhões auriculares, crostas na 3ª almofada plantar do membro torácico direito, e uma crosta periareolar. A porção média da cauda estava alopecica, hiperpigmentada, tumefacta e extremamente dolorosa ao toque, com crostas e erosões. A base da causa apresentava lesões semelhantes (Figura A1). Realizaram-se citologias de aposição das lesões na cauda, pavilhões auriculares, abdómen e plano nasal, que revelaram inflamação piogranulomatosa, com numerosos neutrófilos e raros cocos, bem como numerosos queratinócitos acantolíticos (Figura A2).

Lista de problemas: prostração, crostas no plano nasal e na transição para a ponte nasal, erosões no plano nasal, crostas e erosões no bordo caudal de ambos os pavilhões auriculares, crostas na almofada plantar, crosta periareolar.

Diagnósticos diferenciais: pênfigo foliáceo (PF), dermatofitose, dermatite actínica, carcinoma de células escamosas, pioderma superficial.

Exames complementares: Biópsia (lesões da cauda, abdômen e ponte nasal): dermatite supurativa pustular e crostosa, perivascular a difusa, com numerosas células acantolíticas, hiperplasia e displasia da epiderme e edema, hiperémia e neovascularização severas (Figura A3); coloração *Periodic Acid-Schiff* (PAS) negativa para fungos e leveduras. Cultura microbiológica profunda (lesão da cauda): *Staphylococcus xylosus*, sensível à cefalexina.

Diagnóstico: lesões cutâneas no plano e ponte nasal, pavilhões auriculares, almofada plantar, abdômen e base dorsal da cauda: PF; lesão no terço médio da cauda: pioderma profunda.

Terapêutica e evolução: previamente à realização da biópsia, foi iniciada terapia empírica, face à suspeita de pioderma profunda e PF, que foi mantida após confirmação histopatológica destes diagnósticos. Foram prescritos metilprednisolona (2,5 mg/Kg PO BID) e cefalexina (24 mg/Kg PO BID), até reavaliação. **Acompanhamento:** após um mês, o Snow foi reavaliado (Figura A4). As lesões tinham regredido completamente e o pelo tinha começado a crescer novamente nas áreas afetadas. A tutora não descreveu quaisquer efeitos adversos do tratamento e referiu que o Snow se encontrava mais confortável, ativo e a comer bem. Foi recomendada a administração de cefalexina durante mais duas semanas, na mesma dosagem, e foi iniciado um protocolo de desmame lento da metilprednisolona: 12 mg SID durante 10 dias, seguido de 9 mg SID durante 3 semanas, depois 6 mg SID por 2 semanas e, finalmente, 6 mg q48h ao longo de 3 semanas, no final das quais a terapia seria interrompida. O tratamento com metilprednisolona foi suspenso ao fim de 13 semanas e até à data o Snow não desenvolveu novas lesões. Tendo em conta a resposta à terapia instituída e a ausência de recidivas, o prognóstico do Snow é bom; contudo, não é possível garantir que não ocorram recidivas no futuro.

Discussão: o PF é a doença autoimune cutânea mais comum nos gatos [1]. Ocorre como consequência de uma reação de hipersensibilidade tipo II, com a produção de autoanticorpos que têm como alvo determinadas proteínas nos desmossomas e que levam à sua destruição; a adesão entre queratinócitos é comprometida, o que resulta na formação de pústulas sub-corneais [2]. Estas pústulas são a lesão primária do PF. Contudo, dada a sua natureza frágil, rapidamente são destruídas e originam erosões e crostas, acompanhadas por eritema e alopecia. O quadro clínico do PF apresenta uma distribuição sobretudo bilateral e simétrica, afetando os pavilhões auriculares, nariz, almofadas plantares, pregas ungueais, regiões perioculares e periareolares. Estas lesões cutâneas podem fazer-se acompanhar por sinais clínicos sistémicos, tais como anorexia, febre e letargia [1,3]. Até à data, não foi demonstrada qualquer predisposição de raça, sexo ou idade, apesar da maioria dos gatos afetados

ter cerca de seis anos [1]. Fatores externos, tais como a exposição à radiação ultravioleta, doenças concomitantes tais como timoma ou leishmaniose, e administração de fármacos poderão ser fatores de risco para o desenvolvimento de PF em animais domésticos [1,2]. O quadro dermatológico apresentado pelo Snow era, assim, altamente sugestivo de PF, tendo sido esta a principal suspeita clínica.

O diagnóstico da doença baseia-se nos achados clínicos, citológicos e histopatológicos. A presença de queratócitos acantolíticos sub-corneais, por vezes acompanhada por infiltrados de natureza neutrofílica ou eosinofílica, associados a dermatite pustular e crostosa, são compatíveis com um quadro de PF. Os principais diagnósticos diferenciais incluem pioderma superficial e dermatofitose, que poderão ser excluídos com auxílio de citologias, cultura bacteriana e fúngica e, se necessário, colorações especiais tais como o PAS [2]. No caso do Snow, estes diferenciais foram considerados muito menos prováveis, devido ao quadro clínico apresentado.

Os glucocorticoides sistêmicos, entre os quais a prednisona, a prednisolona, a triamcinolona e a dexametasona, constituem a primeira linha de tratamento no PF [1,4]. É recomendada uma dosagem inicial de 2,2 – 4,4 mg/Kg SID durante 10 a 14 dias; ao longo das semanas seguintes, deve proceder-se a uma diminuição gradual da dose, tendo em vista a eventual suspensão do tratamento [4]. Alguns animais, contudo, requerem um tratamento de manutenção para evitar o desenvolvimento de novas lesões [1]. Após cada redução da dose, o animal deve ser reexaminado, tanto no que diz respeito às lesões cutâneas como ao estado geral, e devem ser realizados eventuais ajustes na terapêutica de modo a evitar recidivas, enquanto se identificam e minimizam possíveis efeitos adversos (como o desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou o agravamento de doença cardíaca pré-existente). A administração sistêmica de glucocorticoides pode ser complementada com glucocorticoides tópicos, que podem ser utilizados em monoterapia nas formas mais localizadas de PF [4], tacrólimus ou ciclosporina [1]. Apesar de previamente descrito, o tratamento com azatioprina não é atualmente recomendado, visto que é responsável por efeitos adversos graves no gato, nomeadamente leucopenia e trombocitopenia, por mielossupressão [1]. O Snow foi tratado com metilprednisolona, seguindo um protocolo semelhante ao mencionado anteriormente, com uma dose inicial de 2,5 mg/Kg durante 4 semanas, reduzida lentamente ao longo das 9 semanas seguintes.

As recidivas no PF são relativamente comuns e podem dever-se à diminuição da dose de glucocorticoides, à interrupção do tratamento ou à persistência da causa subjacente (no caso do PF induzido por fármacos, por exemplo, o animal pode recidivar em consequência da reintrodução do fármaco responsável) [1]. Certos gatos não têm a resposta pretendida ao primeiro regime terapêutico instituído; nestes casos, é necessário efetuar ajustes na dose ou optar por terapias alternativas, menos comuns. A ausência de resposta clínica, a intolerância aos fármacos administrados ou as restrições

económicas por parte dos tutores podem, nalguns casos, conduzir à eutanásia do animal. O Snow teve uma resposta muito satisfatória ao protocolo terapêutico, e até à data não apresentou novas lesões.

O termo “pioderma profunda” remete para um grupo de infeções bacterianas graves, que afetam planos cutâneos profundos, podendo invadir a derme e, por vezes, o tecido subcutâneo. É imperativo identificar a causa subjacente que levou à infeção, de forma a poder controlá-la eficazmente [3]. No caso do Snow, a pioderma profunda na cauda foi consequência da mordedura inicial. Apesar de raramente provocar bacteremia ou sepsis, é relativamente comum que os animais desenvolvam sinais sistémicos, como anorexia ou pirexia [3]. Foi iniciado tratamento antibiótico com cefalexina, de acordo com os resultados da cultura bacteriana e teste de suscetibilidade antibiótica. Em casos de pioderma profunda, a dosagem recomendada é de 22 a 25 mg/Kg PO BID [5]. O antibiótico deve ser administrado no mínimo durante 4 a 6 semanas ou até 3 semanas após a resolução clínica das lesões. Recomenda-se a reavaliação do animal a cada 3 ou 4 semanas, de modo a avaliar a progressão das lesões e fazer os ajustes terapêuticos necessários [3]. No caso apresentado, a cefalexina foi administrada durante 6 semanas, com resolução total das lesões.

Em medicina humana, encontram-se descritos dois tipos de PF relacionado com fármacos (*drug-related pemphigus foliaceus*, DRPF): induzido por fármacos e despoletado por fármacos (*drug-induced* e *drug-triggered*, respetivamente). No primeiro, a exposição a determinados fármacos é essencial para o desenvolvimento das lesões cutâneas, que deverão resolver-se assim que a administração seja suspensa. O segundo afeta indivíduos que, por natureza, desenvolveriam o quadro dermatológico, mesmo que não fossem expostos a nenhum fármaco; nestes casos, o fármaco atua como “gatilho” para o PF [3]. De um modo geral, o DRPF é uma condição pouco relatada em medicina veterinária e os mecanismos pelos quais poderá ocorrer não foram, até à data, bem descritos. Em gatos, alguns dos fármacos possivelmente envolvidos em quadros de PF incluem cimetidina, econazol, neomicina, triamcinolona, amoxicilina, itraconazol, enxofre de cal, doxiciclina, metimazol, cefovicina, clindamicina, carprofeno, ipodato, imidacloprida [1], moxidectina [6] e ampicilina [7]. Em pacientes humanos, a combinação amoxicilina e ácido clavulânico é um dos compostos mais frequentemente associados a reações cutâneas adversas a fármacos [8]. Paralelamente, em gatos, antibióticos como os mencionados acima têm sido mais frequentemente implicados em quadros cutâneos semelhantes a PF, comparativamente a anti-inflamatórios. Assim, perante um possível DRPF, a principal suspeita poderia recair na amoxicilina/ácido clavulânico.

Uma vez que nenhum dos fármacos tinha sido até à data implicado num quadro de DRPF em gatos, foi calculado a pontuação na escala de Naranjo para ambos. A escala de Naranjo, desenvolvida em 1981, é usada para estimar a probabilidade de uma relação de casualidade entre a administração de um fármaco e o desenvolvimento de uma determinada reação adversa, através do preenchimento de um questionário [9]; a cada resposta é atribuído um determinado valor, sendo o total calculado

para obter a pontuação final (Tabela A1). De acordo com os autores, uma pontuação entre 1 e 4 indica que é possível que a reação adversa em causa tenha sido provocada pelo fármaco suspeito. Uma vez foi obtido uma pontuação de 3 tanto para a amoxicilina/ácido clavulânico como para o meloxicam, ambos os fármacos poderão ter sido responsáveis pela reação cutânea adversa que o Snow desenvolveu. É importante realçar que a escala de Naranjo foi desenhada para estimar a probabilidade de reações adversas a fármacos em seres humanos, pelo que alguns dos parâmetros avaliados (como, por exemplo, o efeito da administração de um placebo) não são transponíveis para medicina veterinária. O diagnóstico definitivo implicaria a realização de uma provocação farmacológica, que, devido aos seus possíveis efeitos nocivos para a saúde do animal, não seria eticamente aceitável.

Concluindo, tanto a evolução clínica do Snow como a ausência de recidivas até à data apoiam um diagnóstico de PF induzido por fármacos. No entanto, não é possível, de momento, saber se o Snow desenvolverá ou não novas lesões no futuro; nesse caso, um PF despoletado por fármacos será mais provável.

Referências bibliográficas:

1. Bizikova P, Burrows A (2019). Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC veterinary research*, 15(1):1-15.
2. Olivry T. (2006). A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - superficial pemphigus. *Veterinary Dermatology*, 17(5):291–305.
3. Scott DW, Miller WH, Griffin CE (Eds.) (2012). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* (7.^a ed.). Philadelphia: W.B. Saunders.
4. Rosenkrantz WS (2004). Pemphigus: current therapy. *Veterinary Dermatology*, 15(2):90-98.
5. Papich MG (2023). Antimicrobial agents in small animal dermatology for treating staphylococcal infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(1):130-139.
6. Lupion CG, Pino EHM, da Silveira E, Stefanello CR, Baretta LT, Gerardi DG. (2017). Pênfigo foliáceo em um gato de oito meses de idade: possível reação cutânea adversa a fármacos?. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45:5.
7. Mason KV, Day MJ. (1987). A pemphigus foliaceus-like eruption associated with the use of ampicillin in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 64(7):223–224.
8. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete, R (2006). Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Archives of medical research*, 37(7):899–902.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt D J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2):239–245.

ANEXO A.

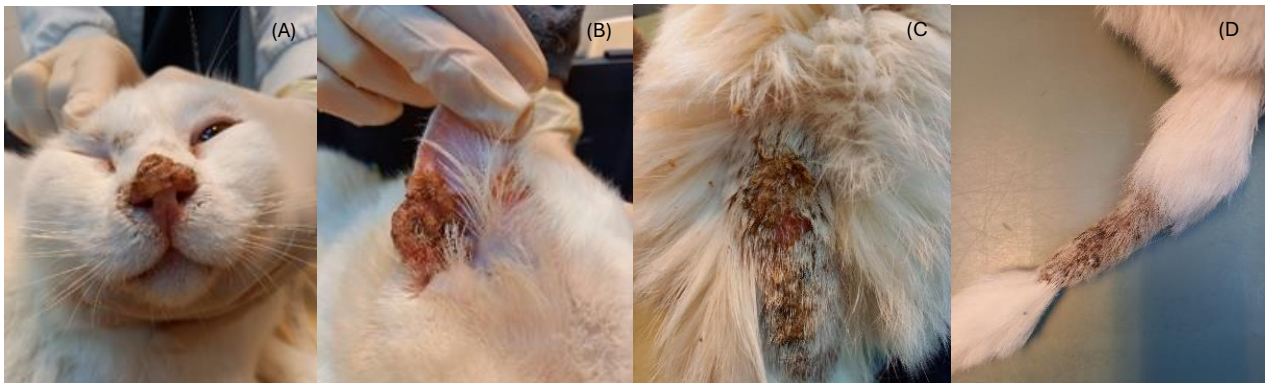


Figura 1: Quadro dermatológico do Snow na primeira consulta. Crostas e erosões no plano nasal e ponte nasal (A), margem da *pinna* direita (B), base dorsal (C) e porção média da cauda (D). Foi realizada tricotomia nas regiões C e D previamente à captura das imagens. Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Veterinário do Porto.

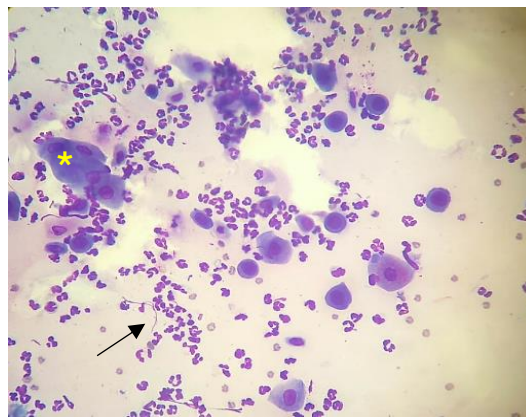


Figura 2: Citologia por aposição da lesão no plano nasal do Snow. Observam-se diversos neutrófilos (seta) e queratinócitos acantolíticos (asterisco). Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto.

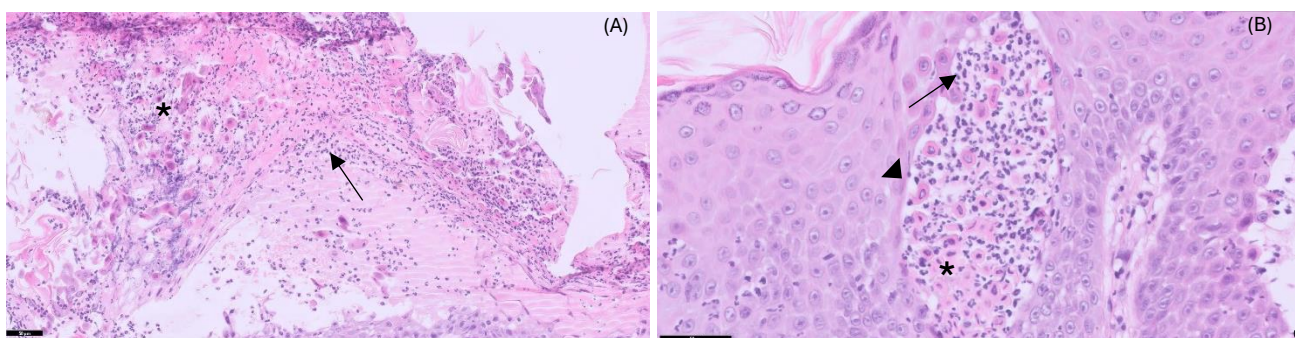


Figura 3: Imagens histopatológicas obtidas por biópsia. Na imagem A, observa-se uma região com um elevado número de queratinócitos acantolíticos (asterisco), acompanhados por um abundante infiltrado neutrofílico (seta). Na imagem B, é visível uma pústula subcorneal (ponta de seta), no interior da qual se encontram queratinócitos acantolíticos (asteriscos) e neutrófilos (seta). Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Veterinário do Porto.



Figura 4. Quadro dermatológico do Snow, na consulta de controlo. Plano nasal e ponte nasal (A), *pinnae* (B) e cauda (C), 4 semanas após o início do tratamento. Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Veterinário do Porto.

Tabela 1. Parâmetros avaliados na escala de Naranjo [9].

	Sim	Não	Desconhecido
Existem relatos prévios conclusivos desta reação?	+1	0	0
A reação adversa ocorreu após administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação adversa melhorou assim que o fármaco foi descontinuado ou foi administrado um antagonista específico do mesmo?	+1	0	0
A reação adversa reapareceu quando o fármaco foi reintroduzido?	+2	-1	0
Existem outras causas, além do fármaco suspeito, que possam ter provocado a reação adversa?	-1	+2	0
A reação reapareceu quando foi administrado um placebo?	-1	+1	0
O fármaco foi detetado em concentrações tóxicas no sangue ou noutros fluidos corporais?	+1	0	0
A reação foi mais severa quando a dose foi aumentada, ou menos severa quando a dose foi diminuída?	+1	0	0
O paciente teve uma reação prévia semelhante ao mesmo fármaco ou a fármacos semelhantes?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada de forma objetiva?	+1	0	0

Caso clínico nº 2: Oncologia – Carcinoma de células escamosas

Caracterização do doente e motivo da consulta: o Dylan era um gato esterilizado, da raça Europeu Comum, de 15 anos e com 3,760 Kg. Foi trazido à consulta devido à presença de uma lesão ulcerativa no plano nasal.

História clínica: o Dylan era um gato *outdoor*, desparasitado externamente e com vacinas e desparasitação interna em atraso. Nunca tinha sido testado para FIV nem FeLV. Era alimentado com ração seca comercial e tinha acesso a lixo. Não tinha coabitantes, mas contactava com animais errantes. Tinha historial médico de hipertireoidismo (tendo iniciado tratamento com tiamazol, que mantinha até à data) e vômitos frequentes, controlados na data da consulta. Não tinha passado cirúrgico, além da orquiectomia. O Dylan desenvolvera uma lesão ulcerada no plano nasal há alguns meses e fora avaliado previamente noutro CAMV, onde foi sugerida uma consulta de especialidade de oncologia. O Dylan tinha começado a ter diarreia 4 dias antes da consulta e mantinha o apetite normal. Os tutores não descreveram outras alterações.

Exame físico geral: atitude normal em estação e decúbito (não foi avaliada a marcha); estado mental alerta, com temperamento nervoso; CC de 4/9; movimentos respiratórios costoabdominais, superficiais, rítmicos e regulares, com uma frequência respiratória de 36 rpm; pulso forte, bilateral, simétrico e síncrono, com uma frequência de 200 ppm; membranas mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC < 2 segundos; grau de desidratação < 5%; temperatura de 38,3°C, reflexo perineal presente, mucosa anal normal e termómetro sem fezes, sangue, muco ou parasitas; linfonodos normais; palpação abdominal normal; auscultação torácica normal; lesão nasal numa zona de pelagem branca, aproximadamente circular, com diâmetro de 3 cm, ulcerada e com destruição do plano nasal (Figura B1).

Lista de problemas: hipertireoidismo, lesão ulcerada no nariz, diarreia.

Diagnósticos diferenciais: neoplasia da cavidade nasal (carcinoma de células escamosas (CCE), linfoma, adenocarcinoma, fibrossarcoma), rinite fúngica, hipertireoidismo, parasitas intestinais (nemátodes, *Giardia*, *Cryptosporidium*), neoplasia intestinal (linfoma, mastocitoma, adenocarcinoma, leiomioma, leiomiossarcoma), FIV, FeLV, doença inflamatória intestinal crónica, enterite bacteriana, colite bacteriana, pancreatite, corpo estranho, intussusceção.

Exames complementares: Hemograma: sem alterações (Tabela B1); Painel bioquímico sérico pré-eletroquimioterapia: sem alterações (Tabela B2); Biópsia da lesão: CCE.

Diagnóstico: CCE.

Terapêutica e evolução: alguns dias depois da consulta, e após confirmação do diagnóstico após biópsia da lesão, foi realizada a primeira sessão de eletroquimioterapia (EQT). O Dylan foi sedado com metadona (0,3 mg/Kg), dexmedetomidina (1 µg/Kg) e alfaxalona (0,8 mg/Kg) antes de se proceder

à entubação endotraqueal e oxigenoterapia. Posteriormente, administrou-se a bleomicina por via endovenosa e a zona do tumor e as suas margens foram limpas com compressas com clorexidina. Após 8 minutos da administração da bleomicina, foram aplicados 3-5 pulsos elétricos por centímetro cúbico do tumor, de forma a cobrir toda a lesão. Aquando da alta, foram prescritos meloxicam (0,05 mg/Kg PO SID) até à consulta de reavaliação e buprenorfina (0,02 mg/Kg PO BID), durante 4 dias consecutivos. Recomendou-se que o Dylan usasse um colar isabelino, para evitar que coçasse ou traumatizasse a região nasal, e que os tutores vigiassem o seu estado geral e apetite. **Acompanhamento:** o Dylan foi reavaliado 1 e 2 semanas após a primeira sessão de EQT. No primeiro controlo, estava bem-disposto, mas com pouco apetite. A lesão nasal apresentava sinais de necrose e algum corrimento purulento. Foram prescritos amoxicilina (12,5 mg/Kg PO BID) e ácido clavulânico e mirtazapina (2 g/animal TD SID). Na semana seguinte, a lesão tinha regredido quase por completo (Figura B1). O Dylan mantinha o apetite caprichoso e tinha perdido 0,4 Kg desde a primeira consulta, pelo que foi recomendado manter a administração de mirtazapina (na mesma dosagem referida acima) e agendar uma consulta para investigação da hiporexia e controlo do hipertireoidismo.

Discussão: o CCE é um tumor maligno da epiderme, com origem nos queratinócitos [1] que representa 15% dos tumores cutâneos nos gatos [2]. Afeta principalmente animais mais velhos, entre os 10 e os 12 anos. Algumas raças, como o Siamês, o Himalaia ou o Persa, aparentam uma menor predisposição para o desenvolvimento do CCE. Por norma, este tumor surge como placas, projeções papilares e/ou lesões crateriformes, acompanhadas por eritema dos tecidos circundantes, ulceração e crostas [1]. A génese tumoral está associada à exposição crónica a radiação ultravioleta: esta provoca mutações em genes responsáveis pelo controlo da reparação e replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), divisão e motilidade celulares, entre os quais o gene p53 [1,3]. Por este motivo, o CCE surge sobretudo em zonas de pelo branco, pouco pigmentado ou menos denso e, desta forma, gatos brancos têm um risco superior de desenvolver o tumor. Pela mesma razão, as regiões mais frequentemente afetadas são o plano nasal, os pavilhões auriculares, as pálpebras e as regiões temporais [1,2]. A radiação UV promove o desenvolvimento de dermatites actínicas, que progressivamente evoluem para CCE *in situ*, que numa fase inicial não invadem a membrana basal. Estas lesões podem tornar-se invasivas, dando origem ao CCE propriamente dito. Pensa-se que, à semelhança do que acontece nos humanos, o papilomavírus felino possa participar no desenvolvimento de CCE *in situ*, que nalguns animais pode tomar uma forma multifocal (carcinoma de Bowen) que pode afetar qualquer local do corpo, incluindo zonas pigmentadas e com pelagem abundante [1].

Histologicamente, o CCE é constituído por queratinócitos desorganizados que formam ilhas, cordões e trabéculas, que penetram a membrana basal da epiderme e se disseminam para a derme. Em tumores mais bem diferenciados, são comuns a deposição de fibras concêntricas de queratina no centro das ilhas de queratinócitos e a formação de pérolas de queratina, úteis no diagnóstico

histológico. Por norma, as células tumorais são ovaladas, grandes e possuem núcleos hipercromáticos. A anisocitose e o pleomorfismo nuclear são comuns em tumores pouco diferenciados, de alto grau [3]. Este carcinoma é um tumor localmente agressivo, levando à destruição e inflamação exuberante dos tecidos subjacentes [1].

A lesão do Dylan era altamente sugestiva de CCE, pelo aspeto e localização (lesão ulcerativa e destrutiva no plano nasal) [4]. De qualquer forma, realizou-se uma biópsia incisional, para obter um diagnóstico definitivo. A realização de uma biópsia incisional é mais vantajosa do que as citologias por aspiração ou aposição, uma vez que, por norma, estas últimas apenas demonstram a presença de inflamação, hemorragia e ulceração, que não são exclusivas de lesões neoplásicas [2,4]. É comum que a zona da lesão tenha um aspeto heterogéneo; nesses casos, pode ser benéfico recolher amostras de diferentes pontos, para garantir que a caracterização histológica é representativa da lesão como um todo [2].

Tendo em conta que as metástases surgem sobretudo nos linfonodos regionais e pulmões, pode optar-se por realizar citologia ganglionar e radiografias torácicas para as descartar. Contudo, a doença metastática é muito rara, pelo que o mais comum é que estes exames complementares não revelem alterações [1,4]. O estadiamento local é importante para escolher e planear a estratégia terapêutica: a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética permitem delimitar a extensão do tumor e planear as margens cirúrgicas, se se optar pela excisão cirúrgica, por exemplo [4]. O estadiamento local dos CCE segue o sistema da Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores sólidos [5] (Tabela B3).

De modo geral, a escolha do tratamento e o sucesso do mesmo dependerão do estadio clínico, da extensão e localização do tumor; consequentemente, quanto mais precocemente for iniciada a terapia, maiores serão as hipóteses de sucesso [6]. Em gatos com tumores invasivos no nariz, recomenda-se a ressecção do plano nasal. A excisão cirúrgica radical do CCE permite um excelente controlo local da doença oncológica e uma alta taxa de cura, desde que se assegurem margens cirúrgicas limpas [4]. Dada as localizações mais comuns do CCE, estas margens nem sempre são alcançáveis (sobretudo em tumores nos estadios T3 e T4) e muitas vezes têm repercussões estéticas e funcionais relevantes para o animal e/ou para o tutor. Assim, outras opções terapêuticas de ação local, como a criocirurgia, a radioterapia, a terapia fotodinâmica e a EQT têm-se tornado cada vez mais populares em medicina veterinária [4,6]. Estes tratamentos podem ser conjugados num protocolo terapêutico multimodal, de modo a obter a melhor resposta terapêutica possível [4]. Por outro lado, a quimioterapia sistémica tem resultados pouco satisfatórios em gatos com CCE, pelo que não é considerada um tratamento de primeira linha [6].

Uma vez que a radioterapia não está, de momento, disponível em Portugal e que a crioterapia é eficaz sobretudo em lesões mais superficiais e de menores dimensões [1,4], as duas

principais opções terapêuticas no caso do Dylan eram a excisão cirúrgica ou a EQT. Os tutores do Dylan optaram pela segunda opção, tendo em conta a menor invasividade, custo e tempo de recuperação associados a este procedimento [6].

A EQT consiste na aplicação de pulsos elétricos sobre o tumor, com o intuito de aumentar, de forma reversível e temporária, a permeabilidade da membrana das células tumorais [1]. Consequentemente, aumenta a captação celular de moléculas como fármacos quimioterápicos (até 700 vezes, no caso da bleomicina [4]), bem como o seu potencial citotóxico. Este fenómeno designa-se eletroporação, e consiste no principal mecanismo de ação da EQT [1,6,7]. A eletroporação permite que a penetração do agente quimioterápico ocorra independentemente do tipo celular; assim, pode ser utilizada para tratar tumores com origem em todos os tipos celulares, com bons resultados, desde que estes sejam acessíveis às sondas usadas para aplicar os pulsos elétricos. Adicionalmente, a EQT pode ser uma alternativa interessante em tumores que desenvolveram resistências a fármacos quimioterápicos, uma vez que o aumento da permeabilidade celular pode permitir contornar alguns desses mecanismos de resistência [7].

Além de aumentar a captação celular, a aplicação de pulsos elétricos provoca a interrupção imediata da circulação sanguínea local (*vascular-lock*), ao aumentar a permeabilidade vascular, ao mesmo que tempo que provoca a vasoconstrição. Alguns dos benefícios secundários a este efeito sobre a vasculatura são o sequestro do fármaco no local, a interrupção da irrigação do tumor e, consequentemente, do fornecimento de oxigénio e nutrientes, ainda que temporária, e a hemostase na área tratada [6, 7]. Por fim, a EQT estimula a resposta imune local ao provocar a libertação massiva de antígenos, o que contribui para a eliminação das células clonais tumorais [6].

Em medicina veterinária, os fármacos mais bem estudados e mais frequentemente utilizados em protocolos de EQT são a bleomicina, a cisplatina e o cálcio [6,7]. Tanto a bleomicina como a cisplatina são altamente hidrofílicas (o que significa que, em circunstâncias normais, têm muita dificuldade a atravessar a membrana celular) mas altamente tóxicas assim que entram nas células, o que faz delas boas candidatas para o uso em EQT [6]. A bleomicina apresenta algumas vantagens, nomeadamente a possibilidade de administração endovenosa (que permite assegurar concentrações suficientes na região do tumor e diminuir o risco de extravasamento), o efeito citotóxico seletivo sobre as células em divisão e a indução da resposta imune. O mecanismo de ação da bleomicina consiste em quebrar as cadeias de DNA, que leva à apoptose das células antes que estas se consigam replicar. Assim, o efeito da bleomicina não é imediato, pois apenas provoca a morte celular aquando da divisão celular. A dose recomendada é de 15 000 UI/m², pelo que o animal deve ser pesado e estimada a área corporal correspondente, aquando do cálculo do volume a administrar [7].

A EQT é usada sobretudo em tumores superficiais e localmente invasivos: no gato, em CCE ou sarcomas de tecidos moles, e, no cão, em mastocitomas, sarcomas de tecidos moles, neoplasias nasais,

perianais ou dos sacos anais, CCE orais ou melanomas [4,6]. Quando usada como linha terapêutica única em doentes com CCE, a EQT pode ter um intuito curativo, tendo em vista a remissão completa da lesão, ou ser realizada de forma paliativa, para reduzir as dimensões do tumor e, assim, as suas implicações na qualidade de vida do animal [7]. Por outro lado, o plano de tratamento deverá ser sempre ajustado às necessidades do doente; assim, a EQT pode ser usada de forma neoadjuvante ou adjuvante, quando combinada com cirurgia, por exemplo, de maneira a maximizar as hipóteses de sucesso terapêutico, sobretudo em casos de doença oncológica mais avançada [1,7].

A resposta terapêutica depende sobretudo da localização e extensão do tumor. Em tumores da face, por exemplo, que afetem a placa cribiforme, a região retrobulbar ou os seios paranasais, as sondas utilizadas para aplicar os pulsos elétricos podem não ser longas o suficiente para permitir alcançar a base da lesão tumoral [7]. Nestes casos, recomenda-se a excisão cirúrgica prévia de parte do tumor ou a realização de sessões adicionais de EQT, de forma a conseguir abranger toda a lesão [4,7]. Pode ser necessário aguardar pela evolução do tumor nas semanas seguintes ao tratamento para decidir se os pulsos foram aplicados de forma satisfatória por toda a lesão [7]. Por norma, a resposta ao tratamento é bastante favorável. Num estudo retrospectivo realizado em 2021, que avaliou o efeito da EQT como monoterapia em 61 gatos diagnosticados com CCE no plano nasal, 96,7% dos gatos responderam ao tratamento, tendo sido possível obter a remissão total do tumor em 65,5% dos casos [6].

Comparativamente a outras opções terapêuticas, a EQT tem a vantagem de permitir uma seleção e, consequentemente, uma destruição mais criteriosa das células tumorais. A preservação dos tecidos e células saudáveis contribui para reduzir significativamente os efeitos adversos associados ao tratamento, e assim preservar a qualidade de vida do doente oncológico [7]. Não obstante, como acontece em qualquer tratamento, a EQT não está isenta de riscos nem de efeitos adversos. O animal deve ser profundamente sedado ou anestesiado, para facilitar o procedimento e garantir a segurança tanto do doente, como do médico veterinário [6]; por isso, recomenda-se realizar um painel analítico pré-cirúrgico para avaliar a função renal e hepática, sobretudo em animais mais velhos (no caso do Dylan, não foram detetadas alterações relevantes). A enzima que metaboliza a bleomicina está presente em diversos tecidos, existindo em menores quantidades na pele e pulmão; assim, estes são os locais mais frequentemente afetados em caso de sobredosagem [7]. Localmente, a EQT pode estar associada a alopecia, despigmentação, edema e necrose mais ou menos extensos; nos casos mais graves, pode ocorrer perda de tecidos [6,7]. A toxicidade local é influenciada pelo tamanho do tumor; quando maior o tumor, maior é a área necrosada e, consequentemente, mais marcada será a toxicidade local [6]. A inflamação associada pode ser particularmente problemática em tumores na face, sobretudo se próximos da cavidade oral ou nasal, podendo provocar a obstrução das vias respiratórias. Assim, é essencial a vigilância cuidadosa do animal após o fim da anestesia e recomenda-

se a prescrição de um anti-inflamatório após o tratamento [7]. O Dylan foi mantido sob vigilância hospitalar durante algumas horas e, após a alta, foi prescrito meloxicam. Tendo em conta a localização da lesão, também se poderia ter optado por um glucocorticoide, pelo seu efeito anti-inflamatório mais marcado, caso a inflamação após a sessão de EQT fosse mais exuberante. Sistemicamente, doses cumulativas elevadas de bleomicina podem provocar fibrose pulmonar; em cães, a dose cumulativa máxima recomendada é de 200 000 UI/m², mas em gatos não foi ainda estabelecido um valor. De qualquer forma, é importante averiguar se o doente já foi submetido a alguma sessão de EQT, qual a dose usada e se há algum histórico de alergia, hipersensibilidade ou intolerância à bleomicina [7]. Sendo esta a primeira sessão de EQT do Dylan, o risco de fibrose seria muito baixo.

A resposta terapêutica do Dylan foi muito satisfatória, tendo sido possível alcançar a remissão parcial do tumor 15 dias após uma única sessão de EQT. Nos doentes tratados com EQT, recomendam-se controlos adicionais ao 1º, 2º, 4º e 6º mês após o tratamento. Na maior parte dos animais, após uma fase inicial de edema dos tecidos periféricos, o tumor diminui progressivamente até atingir o seu tamanho final, até 6 a 8 semanas após a EQT. Durante este período, pode haver uma fase quiescente, em que as dimensões do CCE se mantêm estáveis antes de voltar a diminuir (evolução a dois tempos). Noutros animais, dá-se o escape tumoral: o CCE diminui ligeiramente de tamanho, antes de voltar a crescer. Nestes casos, recomenda-se uma nova sessão de EQT o mais brevemente possível [7]. Assim sendo, será necessário monitorizar o Dylan para perceber que tipo de evolução é que o CCE apresentará e decidir se serão benéficas sessões adicionais. É importante ainda referir que mesmo os gatos que apresentam remissão total após serem tratados com EQT podem recidivar; no estudo mencionado acima, 22% dos animais que alcançaram remissão total apresentaram recidivas, 29 a 302 dias depois [6].

Referências bibliográficas:

1. Hauck ML, Oblak ML (2020). Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In Vail DM, Thamm DH, Liptak JM (Eds.). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6ª ed., pp 352-366). Pensilvânia, Estados Unidos da América: W.B. Saunders.
2. Murphy S. (2013). Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: current understanding and treatment approaches. *Journal of feline medicine and surgery*, 15(5), 401–407.
3. Gudensvhwager E. K., Stevenson, V., Sponenberg, D. P., Cecere, T. E., & Huckle, W. R. (2022). Characterization of the Expression of Angiogenic Factors in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of Domestic Cats. *Veterinary sciences*, 9(7), 375.
4. Kudnig ST, Séguin B (Eds.) (2022). *Veterinary Surgical Oncology* (2ª. ed.). Nova Jérσία, Estados Unidos da América: John Wiley & Sons Inc.
5. Owen LN (1980). TMN classification of tumors in domestic animals. Geneva: World Health Organization (pp:46-47)
6. Simčič, P., Pierini, A., Lubas, G., Lowe, R., Granziera, V., Tornago, R., Valentini, F., Alterio, G., Cochi, M., Rangel, M. M. M., de Oliveira, K. D., Ostrand Freytag, J., Quadros, P. G., Sponza, E., Gattino, F., Impellizeri, J. A., & Torrigiani, F. (2021). A Retrospective Multicentric Study of Electrochemotherapy in the Treatment of Feline Nasal Planum Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary sciences*, 8(3), 53.
7. Tellado M, Mir LM and Maglietti F (2022) Veterinary Guidelines for Electrochemotherapy of Superficial Tumors. *Front. Vet. Sci.* 9:868989.

ANEXO B.

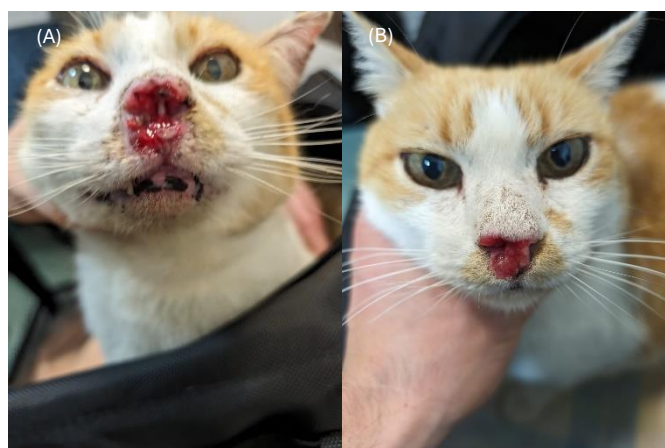


Figura 1. Evolução da lesão tumoral do Dylan. Aspeto do tumor aquando da primeira consulta (A) e 15 dias após a sessão de eletroquimioterapia (B). Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Veterinário do Porto.

Tabela 1. Hemograma do Dylan, na primeira consulta.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Leucócitos (10 ⁹ /L)	13,55	5,50-19,50
Basófilos (10 ⁹ /L)	0,00	0,00-0,12
Basófilos (%)	0,0	0,0-1,2
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	10,94	3,12-12,58
Neutrófilos (%)	80,7	38,0-80,0
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,24	0,06-1,93
Eosinófilos (%)	1,7	1,0-11,0
Linfócitos (10 ⁹ /L)	2,31	0,73-7,86
Linfócitos (%)	17,1	12,0-45,0
Monócitos (10 ⁹ /L)	0,06	0,07-1,36
Monócitos (%)	0,5	1,0-8,0
Eritrócitos (10 ¹² /L)	6,26	4,60-10,20
Hemoglobina (g/dL)	9,3	8,5-15,3
MCV (fL)	45,1	38,0-54,0
MCH (pg)	14,8	11,8-18,0
MCHC (g/L)	32,9	29,0-36,0
Hematócrito (%)	28,2	26,0-47,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	383	100-518
MPV (fL)	11,1	9,9-16,3

Tabela 2. Painel bioquímico sérico pré-quimioterapia.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
ALT (mg/dL)	0,85	0,80-1,80
CRE (U/L)	46	22-84

Tabela 3. Estadiamento local dos CCE, segundo o sistema da OMS [6].

Estadio	Caracterização
T _{is}	Carcinoma <i>in situ</i> (sem invasão da membrana basal)
T ₁	Tumor com < 2 cm, superficial ou exofítico
T ₂	Tumor com 2-5 cm ou com invasão mínima dos tecidos subjacentes, independentemente das dimensões
T ₃	Tumor com > 5 cm ou que invade a hipoderme
T ₄	Tumor que invade outras estruturas anatómicas (fáscias, músculo, osso ou cartilagem)

Caso clínico nº 3: Neurologia – Meningite-arterite responsiva a esteroides

Caracterização do doente e motivo da consulta: a Maggie era uma cadela não esterilizada, sem raça definida, de 8 meses de idade e com 16,65 Kg. Foi apresentada à consulta por prostração, hiporexia, rigidez e dor cervicais.

História clínica: a Maggie era uma cadela vacinada e corretamente desparasitada (interna e externamente), que habitava numa moradia, sem coabitantes, com acesso supervisionado ao exterior (privado e público). Era alimentada com ração seca comercial, não tinha o hábito de roer objetos nem comer lixo e não tinha acesso a tóxicos nem medicamentos. Sem passado médico ou cirúrgico relevante. A Maggie apresentava prostração e hiporexia há 10 dias, que coincidiram com o início do cio. Dois dias antes da consulta de urgência, foi avaliada noutra CAMV, tendo sido prescritos buprenorfina e amoxicilina e ácido clavulânico. No dia seguinte, a Maggie não apresentava melhorias, pelo que foi avaliada numa consulta de urgência.

Exame físico geral: atitude alterada em estação e em marcha, com ventroflexão cervical ligeira, rigidez cervical, cifose, marcha rígida e relutância ao movimento (não foi avaliada a atitude em decúbito); estado mental alerta, com temperamento nervoso e comportamento agressivo; CC de 4/9; movimentos respiratórios costoabdominais, profundos, rítmicos e regulares, com uma frequência de 40 rpm; pulso forte, bilateral, simétrico e síncrono, com uma frequência de 132 ppm; membranas mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC < 2 segundos; grau de desidratação < 5%; temperatura de 39,8°C, reflexo perineal presente, mucosa anal normal e termómetro sem fezes, sangue, muco ou parasitas; corrimento vulvar sanguinolento; linfonodos normais à palpação (não foram avaliados os linfonodos mandibulares, parotídeos e retrofaríngeos); tensão à palpação abdominal; auscultação cardíaca normal.

Exame dirigido (neurológico): estado mental alerta e resposta adequada a estímulos; postura alterada, com ventroflexão ligeira do pescoço, rigidez cervical e cifose; marcha rígida e relutância ao movimento; tônus muscular normal; com exceção do *knuckling* (que estava normal) as reações posturais (carrinho de mão, *hopping*, extensor postural e hemimarcha) não foram avaliadas, devido ao comportamento agressivo da Maggie; reflexos espinhais não avaliados; pares cranianos normais; sensibilidade: hiperestesia cervical, com vocalização na palpação das vértebras cervicais e músculos paraespinhais e na manipulação ventrodorsal e laterolateral do pescoço;

Lista de problemas: prostração, hiporexia, pirexia (39,8°C), taquipneia, tensão abdominal, cervicalgia, ventroflexão cervical ligeira, rigidez cervical, cifose, marcha rígida e relutância ao movimento.

Diagnósticos diferenciais: meningite infecciosa, meningite-arterite responsiva a esteroides (MARE), meningoencefalite granulomatosa, discoespondilite, osteomielite vertebral, trauma (fratura,

luxação ou contusão da medula espinal), hemorragia espinhal/epidural, hérnia discal de Hansen I ou II, síndrome de Wobbler, quisto sinovial, polimiosite, poliartrite, neoplasia.

Exames complementares: Hemograma: leucocitose ($29,9 \times 10^3$ células/ μL ; ref: 6 – 17) por neutrofilia ($26,5 \times 10^3$ células/ μL ; ref: 3,62 – 12,30) (Tabela C1); Painel bioquímico sérico: aumento da atividade da fosfatase alcalina (ALP) (150 U/L; ref: 13 – 83), hiperglicemia (136 mg/dL; ref: 75 – 128) (Tabela C2); Ionograma: sem alterações; Proteína C reativa (CRP): 219,8 mg/L (ref: 0 – 12); Ecografia abdominal: sem alterações; Radiografia cervical: sem alterações; Citologia do líquido cefalorraquidiano (LCR): pleocitose moderada de 120 células/ μL (ref: 0 – 5) e mista, predominantemente neutrofílica; não se detetaram agentes infecciosos ou células neoplásicas; Pesquisa de agentes infecciosos: PCR negativo para *Leishmania* spp., vírus da esgana, *Bartonella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Neospora* spp., *Cryptococcus neoformans* e *C. gatii*.

Diagnóstico: MARE.

Terapêutica e evolução: a Maggie foi hospitalizada para tratamento de suporte e investigação. Dia 1: após cateterização endovenosa, iniciou-se fluidoterapia a uma taxa de manutenção (25 ml/h) e administração de paracetamol (10 mg/Kg IV BID) e metadona (0,2 mg/Kg IV TID). Dia 2: a Maggie apresentava-se prostrada, com pirexia de 39,4°C (que diminuiu, ao fim do dia, para 38,2°C), tensão à palpação abdominal e dor cervical. Comeu um pouco de comida húmida com os tutores. Realizou ecografia abdominal, radiografia cervical, colheita de LCR para análise e colheita de sangue para quantificação da CRP. Além de ter mantido as medicações anteriores, iniciou metilprednisolona (1 mg/Kg IV BID). Dia 3: a Maggie encontrava-se prostrada e mantinha a tensão abdominal e dor cervical; contudo, a temperatura corporal estava normal (37,1°C). Comeu com apetite com os tutores, tendo recusado o alimento durante o resto do dia. Tendo em conta a persistência do desconforto da Maggie, aumentou-se a frequência de administração da metadona (para cada seis horas). Dia 4: a Maggie estava alerta, confortável à palpação abdominal e com temperatura (37,8°C) e auscultação torácica normais. Apresentava melhorias ligeiras da dor cervical, mas mantinha a rigidez. Dado o temperamento nervoso da Maggie, a relutância a comer no internamento e as melhorias ligeiras do quadro de dor e hiperestesia cervicais, foi-lhe dada uma alta hospitalar condicionada; recomendou-se uma consulta de controlo ao fim de cinco dias (que deveria ser antecipada caso a Maggie piorasse novamente) e a manutenção da corticoterapia com prednisolona a 1 mg/Kg PO BID até indicação médica em contrário e paracetamol 8 mg/Kg PO BID durante 5 dias. **Acompanhamento:** após uma semana, a Maggie estava bem-disposta em casa, sem dor cervical nem dificuldade em mover o pescoço, apesar de se encontrar mais ofegante e menos ativa. Os tutores relataram poliúria e polidipsia. O exame clínico estava normal. Controlou-se a CRP, que estava ligeiramente aumentada, a 19,6 mg/L (ref: 0 – 12). Tendo em conta a diminuição significativa desta face ao valor inicial e a melhoria clínica, manteve-se a dosagem de prednisolona (1 mg/Kg PO BID) e recomendou-se novo controlo,

após duas semanas. Propôs-se também agendar a ovariectomia no mês seguinte, salvo em caso de recidiva. O prognóstico da Maggie é bom, mas dependente da evolução futura.

Discussão: a dor espinhal é uma manifestação tanto de doenças neurológicas quanto de doenças não-neurológicas. Em medicina veterinária, identificar a dor no exame físico pode ser um desafio, uma vez que a tolerância à dor varia muito entre os animais, e diferentes doentes manifestam desconforto e dor de maneiras distintas [1]. Na Tabela C3, enumeram-se algumas das alterações no exame clínico que sugerem dor espinhal. Assim que a dor é detetada, é crucial definir a sua localização da forma mais precisa possível, para elaborar uma lista de diagnósticos diferenciais mais prováveis e as provas diagnósticas adequadas [1].

Na consulta de urgência, a Maggie apresentava cifose, relutância ao movimento, marcha rígida e dificuldade para levantar-se, sentar-se e mover o pescoço em qualquer direção. Durante o exame, vocalizou e tentou morder quando a região cervical foi palpada, o que permitiu concluir que sentia dor no segmento cervical da coluna espinhal. Além da dor cervical, não foram detetadas alterações no exame neurológico.

A dor cervical é um sinal clínico frequente em casos de inflamação ou compressão da região cervical da medula espinhal. Como esta última não possui nociceptores, a dor tem origem nas estruturas anatómicas envolvidas, como meninges, raízes nervosas, ligamentos, músculos epaxiais, ossos ou articulações. Doenças intracranianas também podem causar dor cervical [1,2]. A Tabela C4 enumera algumas das possíveis causas de dor cervical em cães [2]. Com exceção da meningite, poliartrite e polimiosite, essas condições frequentemente são acompanhadas por outros sinais neurológicos [1].

Considerando a apresentação clínica da Maggie, a principal suspeita era inflamação das meninges. As meninges são três membranas de tecido conjuntivo (dura-máter, aracnoide e pia-máter) que revestem o cérebro, a medula espinhal e as raízes dos nervos espinhais. A dura-máter é a meninge mais superficial e também mais espessa e rígida comparativamente às restantes. A pia-máter adere à superfície do cérebro e da medula espinhal, estando estruturalmente ligada à aracnoide por finas trabéculas que partem desta última. O espaço entre a pia-máter e a aracnoide é denominado espaço subaracnoide, onde se encontra o LCR [3].

As meningites podem ser provocadas por agentes infecciosos, como bactérias, vírus da esgana ou da raiva, *Cryptococcus* e outros fungos, *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Neospora*, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Anaplasma* ou *Erlichia* ou ser secundárias à migração aberrante de parasitas. Contudo, estes processos inflamatórios acontecem muitas vezes sem causa aparente, como consequência de mecanismos imunomediados. Neste grupo incluem-se doenças bem caracterizadas, como a MARE ou a meningoencefalite eosinofílica, além de distúrbios cujas características se sobrepõem, dificultando a sua distinção na prática clínica. Estas últimas são conhecidas como meningoencefalites de etiologia

desconhecida e incluem a meningoencefalite granulomatosa, a meningoencefalite necrotizante e a leucoencefalite necrotizante; nestes casos, o diagnóstico definitivo só é possível mediante análise histopatológica [2]. Entre estas, a doença mais provável seria a MARE, que é a inflamação da meninge mais frequentemente diagnosticada em cães com menos de 18 meses que se apresentam com febre e cervicalgia [4], como a Maggie.

A MARE pode afetar qualquer raça, mas parece haver uma predisposição genética no Boxer, Beagle, Boieiros de Berna e Retriever da Nova Escócia. [4]. Outras raças frequentemente afetadas são o German Shorthaired Pointer [1,4], o Border Collie, o Springer Spaniel Inglês, o Golden Retriever, o Jack Russel Terrier, o Petit Griffon, o Weimaraner, o Whippet e o Wirehaired Pointing Griffon [4]. Não existem, de momento, evidências de uma predisposição de sexo [4]. A etiologia da MARE não é compreendida na sua totalidade: acredita-se que seja causada por uma vasculite imunomediada, de origem desconhecida [1]. A ausência de uma causa infecciosa ou tóxica e a resposta favorável dos cães afetados à terapia com imunossuppressores suportam essa hipótese [4].

Na MARE, predomina uma resposta imune humoral mediada por células Th2, que produzem níveis elevados das citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, promovendo o recrutamento e a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos [4]. Estes são responsáveis pela produção marcada de imunoglobulina A (IgA), característica desta doença [1,4]. Por outro lado, há um aumento simultâneo dos níveis de IL-6 e de TGF- β_1 que induzem a diferenciação de precursores CD4⁺ em células Th17. As células Th17 produzem IL-17, que tem um efeito quimiotático sobre os neutrófilos [4]. Na MARE, a diapedese é favorecida pelas altas concentrações de IL-6 e IL-8 e pela sobre-expressão da integrina CD11a e das metaloproteases 2 e 9 [1,4]. A invasão massiva do espaço subaracnóideo pelos neutrófilos provoca a leptomeningite cervical severa que a caracteriza [1]. A vasculite sistémica observada nesta doença estará relacionada com uma sobre-expressão do fator de crescimento endotelial e do ligando CD40L. Em cães com MARE, estão também descritos um aumento da expressão dos TLR-4 e 9 nos monócitos e uma sobrerregulação do sistema endocanabinóide, que contribuem para exacerbar a inflamação [4].

Por fim, um dos achados mais recentes sobre a patogénese da MARE foi a deteção de armadilhas extracelulares de neutrófilos, ou NET (do inglês, *neutrophil extracellular traps*) nas meninges e artérias de cães afetados [4]. Os NET são um dos mecanismos de eliminação extracelular de agentes patogénicos dos neutrófilos; são constituídos por cromatina, proteínas granulares e citoplasmáticas, e têm como objetivo o aprisionamento e posterior destruição desses agentes [5]. A formação dos NET é estimulada por níveis elevados de citocinas, entre as quais a IL-17, e pela exposição de antígenos celulares. Adicionalmente, a enzima responsável pelo metabolismo dos NET é geralmente menos ativa em cães com MARE, o que provavelmente provocará a eliminação irregular ou insuficiente dessas estruturas. Assim, os NET poderão ser um elemento importante no desencadear de alguns dos processos inflamatórios que caracterizam esta doença [4].

No que diz respeito à sintomatologia, a febre (presente em cerca de 80% dos cães com a doença [4]) e a dor cervical são as manifestações mais comuns na fase aguda; por norma, o exame neurológico está normal. Contudo, se o tratamento for iniciado tardiamente ou realizado de forma inadequada, os animais afetados podem desenvolver uma forma crónica de MARE [1,4]. Nestes doentes, a inflamação prolongada das meninges leva à fibrose e mineralização; em casos muito raros, a fibrose pode comprometer o fluxo do LCR e provocar hidrocefalia. Devido à cronicidade, também são descritos défices motores (provocados por hemorragias subaracnoides [1]), défices dos pares cranianos, com diminuição ou ausência da reação da ameaça, estrabismo e anisocoria e outros sinais clínicos, como convulsões, decorrentes de lesões multifocais e da extensão intracraniana da inflamação [4]. Outras manifestações (menos comuns) da MARE incluem escoliose, cardiopatias (secundárias a vasculite das artérias cardíacas, com consequente miocardite), poliartrite imunomediada [4] e glomerulonefrite [1]. As alterações analíticas mais comuns são leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda [1,4], hipoalbuminemia e hiperglobulinemia [4].

Os métodos de diagnóstico por imagem, como a radiografia ou a ecografia abdominal, podem ser úteis para descartar alguns diagnósticos diferenciais. A ressonância magnética (RM) é o exame de imagem mais útil na avaliação do cérebro e as meninges; contudo, o uso e o valor diagnóstico da RM em casos de MARE são pouco claros [4]. Em um dos estudos realizados a este respeito, 98,6% dos cães com MARE apresentavam alterações evidentes na RM, como aumento do contraste das meninges, da membrana sinovial das facetas articulares e dos músculos da região cervical [6]. No entanto, essas anomalias não são exclusivas de quadros de MARE [7]. Ainda assim, a RM é uma ferramenta útil para descartar outros diagnósticos e pode apoiar o diagnóstico de MARE, quando combinada com outros exames, como a análise de LCR [4].

A análise do LCR (incluindo citologia, imunohistoquímica, cultura microbiológica e técnicas de biologia molecular) é necessária para confirmar o diagnóstico de doença inflamatória e descartar outras causas [2]. O resultado da análise é compatível com MARE quando revela pleocitose neutrofílica (em que mais de 75% das células são neutrófilos não degenerados), aumento do teor proteico e ausência de agentes infecciosos [1,2,4]. A colheita deve, preferencialmente, ser realizada antes do início da terapia imunossupressora, pois, 24 horas depois, o LCR pode já ter retornado à normalidade ou revelar predominantemente células mononucleares, o que dificulta o diagnóstico e a interpretação dos resultados [2].

Como mencionado anteriormente, a principal suspeita no caso da Maggie era de meningite. Para confirmar essa suspeita, foi proposta a realização de uma punção para colheita de LCR, para análise. Devido ao desconforto e à reatividade muito marcada da Maggie à manipulação, não foi possível, apenas com a palpação, concluir se havia ou não dor abdominal concomitante à dor cervical. Nesse sentido, para descartar possíveis (embora improváveis, dada a apresentação clínica) patologias

abdominais, foi realizada, em primeiro lugar, uma ecografia abdominal, que não revelou anomalias. Assim, procedeu-se à colheita de LCR: apesar de mista, a pleocitose descrita era predominantemente neutrofílica (sendo os neutrófilos 52% da população celular observada), sugerindo MARE. Não foram identificados agentes infecciosos na citologia do LCR; contudo, para eliminar a possibilidade de infecção recorreu-se a PCR, para excluir o envolvimento de *Leishmania* spp., vírus da esgana, *Bartonella* spp., *Toxoplasma gondii*, *Neospora* spp., *Cryptococcus neoformans* e *C. gatii*. O resultado negativo apoiou o diagnóstico de MARE, enquanto inflamação de origem não-infecciosa.

Atualmente, não existe um biomarcador *ante-mortem* específico para a MARE [4]. Isto deve-se, em grande parte, ao facto de não se conhecer a causa da doença, o que não só limita a compreensão da mesma, mas também dificulta a construção de um algoritmo diagnóstico e o desenvolvimento de testes específicos [4,7]. Nesse sentido, vários biomarcadores de doença inflamatória não-infecciosa do SNC foram e estão atualmente a ser investigados. As proteínas de fase aguda são proteínas cuja concentração varia pelo menos em 25% em inflamações sistémicas, em resposta à produção de citocinas pró-inflamatórias. São altamente sensíveis e, por isso, são usadas como marcadores de inflamação sistémica; contudo, são pouco específicas, uma vez que a sua concentração varia independentemente da origem da inflamação [7]. Entre essas proteínas, destaca-se a CRP, que aumenta de forma significativa no plasma e no LCR de cães com MARE. Todavia, e tendo em conta a baixa especificidade apontada anteriormente, a avaliação dos níveis da CRP como ferramenta diagnóstica requer a exclusão de outras causas de inflamação sistémica. Não obstante, tanto a CRP como a *serum amyloid A*, outra proteína de fase aguda, acompanham o curso da doença; isto é, diminuem ao longo do tratamento e remissão, mas aumentam quando há recidivas. Assim, o controlo dos níveis séricos da CRP é útil para monitorizar a doença e avaliar a eficácia do tratamento [1,7]; foi realizada uma colheita de sangue da Maggie antes do início da corticoterapia para esse fim, observando-se um aumento muito marcado da CRP, tal como esperado. Como referido anteriormente, a MARE caracteriza-se por uma produção marcada de IgA, que se encontra elevada em mais de 90% dos cães com esta patologia, tanto no LCR como no plasma [2]. Num estudo que avaliou as concentrações séricas e no LCR de animais com MARE e outras patologias inflamatórias do SNC, identificaram-se diferenças significativas na concentração de IgA no plasma entre os dois grupos, mas não no LCR. Assim, a medição da IgA no LCR não deve ser usada isoladamente para fins de diagnóstico da MARE [7]. Por outro lado, a utilidade deste parâmetro na monitorização da doença e na avaliação da resposta terapêutica é limitada, porque a concentração de IgA não reflete a evolução clínica do animal: os níveis mantêm-se elevados mesmo após o tratamento e remissão da doença [7,8]. Outros biomarcadores investigados incluem citocinas, células imunes e marcadores genéticos. Nenhum destes parâmetros se revelou sensível e específico o suficiente para servir como biomarcador da MARE [7].

O tratamento da MARE consiste na administração de imunossupressores, sendo os corticosteroides a primeira linha terapêutica [2]. Assim, é fundamental excluir causas infecciosas, antes de iniciar o tratamento [1]. O efeito dos corticosteroides sobre o sistema imune é inespecífico: inibem a produção de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos e a invasão da barreira hematoencefálica pelas células inflamatórias, limitando o dano resultante da inflamação nos tecidos [4,8]. A prednisolona é frequentemente a primeira escolha, tendo em conta a sua maior biodisponibilidade face à prednisona, por exemplo [2]. Em cães com sinais clínicos moderados a graves e uma contagem celular no LCR superior a 200 células/ μ L, recomenda-se a administração de prednisolona durante pelo menos 6 meses, a uma dosagem inicial de 4 mg/Kg SID durante 2 dias, seguida de 2 mg/Kg SID ao longo de 1 a 2 semanas [1,4]. No caso da Maggie, optou-se por iniciar o tratamento com a dosagem de 2 mg/Kg/dia. Se, após 2 semanas, o animal se mantiver estável, pode-se reduzir a dosagem para 1 mg/Kg SID durante 4 a 6 semanas. O doente deve ser reavaliado mensalmente, a fim de diminuir progressivamente a dose. Recomenda-se uma nova análise do LCR após 6-8 semanas de tratamento ou após recidivas (clínicas ou dos parâmetros laboratoriais), caso ocorram. A dosagem esperada antes de suspender o tratamento é de 0,5 mg/Kg SID q48-72h [4]. Em cães com sinais ligeiros e pleocitose inferior a 200 células/ μ L, pode optar-se por um anti-inflamatório não esteroide (AINE), desde que o animal seja cuidadosamente monitorizado; pode ser necessário realizar um resgate terapêutico com um corticosteroide, se o estado clínico se agravar [4].

A taxa de mortalidade associada à MARE é de 4 a 8% [4]. Por norma, a resposta terapêutica é excelente e é possível atingir a remissão a longo prazo em 80% dos animais; o prognóstico é bom, para animais diagnosticados e tratados atempadamente [1]. Não obstante, quando a terapia não é administrada corretamente ou quando os doentes não respondem como esperado aos corticosteroides, pode-se desenvolver a forma crónica e as recidivas são mais prováveis, o que torna o prognóstico reservado. Assim, a adesão ao tratamento e a monitorização atenta dos animais (tanto clínica, como dos parâmetros analíticos) são essenciais para a recuperação destes [4]. Em caso de recidivas deve-se restituir a dosagem de prednisolona de 2 mg/Kg SID e considerar complementar o protocolo terapêutico com um imunossupressor adjuvante, como a azatioprina [1], a ciclosporina, a leflunomida, o mofetil micofenolato ou a citarabina [2,4].

Na consulta de acompanhamento, os tutores relataram que a Maggie parecia menos ativa, que estava a urinar mais e a beber mais água. A letargia, a poliúria e a polidipsia são alguns dos efeitos adversos mais comuns associados à corticoterapia, além da polifagia, obesidade, alopecia e perturbações gastrointestinais. O uso de fármacos imunossupressores adjuvantes, como os já referidos, permite reduzir a dose de prednisolona necessária para controlar a doença, possibilitando, por sua vez, um desmame mais rápido dos corticosteroides e a redução do risco de efeitos adversos secundários [4]. No entanto, os efeitos adversos relatados pelos tutores da Maggie eram ligeiros e não

afetavam a qualidade de vida. Além disso, até à consulta de acompanhamento a doença estava controlada e a Maggie apresentava melhorias significativas. Tendo em conta a evolução clínica e a diminuição da CRP, decidiu-se manter a dosagem de prednisolona (1 mg/Kg PO BID) e aguardar pela evolução clínica nas semanas seguintes, antes de ponderar acrescentar um segundo fármaco ao protocolo terapêutico. Foi agendado um controlo duas semanas depois, para reajuste da dosagem de prednisolona e para nova reavaliação do exame físico, temperatura corporal e concentração da CRP. Recomendou-se, adicionalmente, que a Maggie fosse esterilizada, uma vez que se acredita que as doenças imunes possam ter um componente hormonal na sua etiologia [2].

Referências bibliográficas:

1. Platt S, Freeman AC (2013). Neck and back pain. In Platt S, Olby N (Eds.). BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology (4.^a ed., pp: 252-266). Gloucester, Inglaterra: BSAVA.
2. Nelson RW, Couto CG (2019). Small Animal Internal Medicine (6.^a ed.). Missouri, Estados Unidos da América: Elsevier.
3. De Lahunta A, Glass E, Kent M (2020). Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology (5.^a ed.). Pensilvânia, Estados Unidos da América: Elsevier.
4. Wohlsein JC, Tipold A (2023). Steroid-responsive meningitis-arteritis: What have we learned since 2010? A narrative review. *Veterinary Journal*, 300:106030.
5. Vorobjeva NV, Pinegin BV (2014). Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. *Biochemistry*, 79(12):1286–1296.
6. Remelli C, Martello A, Valentini A, Contiero B, Bernardini, M. (2022). Magnetic resonance imaging highlights the meningeal involvement in steroid responsive meningitis-arteritis and suggests the inflammation of the surrounding tissues (70 cases). *Frontiers in Veterinary Science*, 9:957278.
7. Andersen-Ranberg, E., Berendt, M., & Gredal, H. (2021). Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs - Where are we now? Part I: Meningoencephalitis of unknown origin. *Veterinary Journal*, 273:105678.
8. Cizinauskas S, Jaggy A, Tipold A (2000). Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(7):295–301.

ANEXO C.

Tabela 1. Hemograma da Maggie na consulta de urgência.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Leucócitos (10 ⁹ /L)	29,9	6,00-17,00
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	26,5	3,62-12,30
Neutrófilos (%)	88,0	52,0-81,0
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,0	0,04-1,62
Eosinófilos (%)	0,2	0,5-10,0
Linfócitos (10 ⁹ /L)	2,2	0,83-4,91
Linfócitos (%)	7,5	12,0-33,0
Monócitos (10 ⁹ /L)	1,2	0,14-1,97
Monócitos (%)	4,3	2,0-13,0
Eritrócitos (10 ¹² /L)	6,4	5,10-8,50
Hemoglobina (g/dL)	15,5	11,0-19,0
MCV (fL)	66,5	60,0-76,0
MCH (pg)	24,2	20,0-27,0
MCHC (g/dL)	36,4	30,0-38,0
Hematócrito (%)	42,6	33,0-56,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	331	117-490
MPV (fL)	7,4	8,0-14,1

Tabela 2. Painel bioquímico sérico da Maggie na consulta de urgência.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
TP (g/dL)	7,1	5,0-7,2
ALB (g/dL)	3,9	2,6-4,0
ALP (U/L)	150	13-83
GLU (mg/dL)	136	75-128
ALT (U/L)	30	17-78
CRE (mg/dL)	0,59	0,40-1,40
BUN (mg/dL)	13,0	9,2-29,2

Tabela 3. Principais manifestações de dor espinhal [1].

Principais manifestações de dor espinhal
Decréscimo da atividade
Estado mental deprimido
Alterações comportamentais (por exemplo, agressividade)
Ventroflexão, rigidez, aumento do tônus e espasmos musculares cervicais
Dor na palpação das vértebras e musculatura cervicais
Dor na flexão lateral e dorsal cervical;
Marcha anormal
Relutância a subir e descer escadas, para o sofá ou para o carro
Inquietude
Salivação, taquicardia, taquipneia e midríase
Relutância ou incapacidade de comer ou beber de recipientes no chão

Tabela 4. Principais causas de dor cervical [2].

Estrutura anatômica envolvida	Causas
Músculo	Lesão/traumatismo, inflamação (imune ou infecciosa)
Osso	Fratura, discoespondilite, luxação, neoplasia, osteomielite
Articulação	Doença articular degenerativa, poliartrite (imune ou infecciosa)
Raiz nervosa	Compressão (secundária a disco, quistos perineurais, tecido fibroso ou tumor), neoplasia
Meninge	Compressão/tração, inflamação (imune ou infecciosa), neoplasia
Cérebro	Massa (inflamação ou neoplasia)

Caso clínico nº 4: Hematologia – Anemia hemolítica imunomediada primária

Caracterização do doente e motivo da consulta: o Dante era um cão esterilizado, sem raça definida, de 5 anos de idade e com 21,1 Kg. Foi levado à consulta por anorexia e prostração.

História clínica: o Dante estava corretamente vacinado e desparasitado, tinha acesso ao exterior (público e privado), comia ração seca comercial e não tinha acesso a tóxicos nem medicamentos. O Dante tinha vindo com os tutores do Brasil, onde fora submetido a laparotomia há alguns anos para castração (criptorquidismo bilateral); tinha histórico de sopro cardíaco de origem indeterminada. Há 5 meses, o Dante fora diagnosticado com anemia regenerativa, acompanhada por pirexia e esplenomegalia, provavelmente secundárias a infecção por *Babesia* (serologia positiva). Fora tratado com imidocarb, paracetamol e doxiciclina, devido à possibilidade de co-infecção com *Anaplasma* e *Rickettsia*. No fim do tratamento, tinha recuperado clínica e analiticamente e desde então tinha sido um cão saudável. Dois dias antes da consulta, comeu pouco e estava menos ativo. Urinou e defecou normalmente. No dia seguinte recusou o alimento por completo e os tutores notaram que as mucosas oculares estavam mais pálidas. Não relataram vômitos, tosse ou espirros.

Exame físico geral: atitude normal em estação, marcha e decúbito; estado mental alerta, com temperamento nervoso; CC de 5/9; movimentos respiratórios costoabdominais, superficiais, rítmicos e regulares, com uma frequência respiratória de 28 rpm; sopro cardíaco de grau IV/VI à auscultação (não caracterizado); pulso forte, bilateral, simétrico e síncrono, com frequência de 80 ppm; membranas mucosas pálidas, húmidas e brilhantes, com TRC < 2 segundos; grau de desidratação < 5%; temperatura de 39,7°C, reflexo perineal presente, mucosa anal normal e termómetro sem fezes, sangue, muco ou parasitas; linfonodos normais; palpação abdominal normal.

Lista de problemas: anorexia, prostração, pirexia (39,7°C), mucosas pálidas, sopro cardíaco.

Diagnósticos diferenciais (mucosas pálidas, prostração, pirexia): anemia hemolítica imunomediada (AHIM), anemia hemolítica por hemoparasitas, intoxicação, neoplasia, anemia por hemorragia.

Exames complementares: Hemograma: neutrofilia ligeira ($12,4 \times 10^3$ células/ μL ; ref: 3,0 – 11,8), linfopenia moderada ($0,66 \times 10^3$ células/ μL ; ref: 1,0 – 4,8), trombocitopenia (110×10^3 células/ μL ; ref: 200 – 500) e anemia ligeira, com hematócrito de 32,4% (ref: 37 – 55), eritrócitos totais a $4,16 \times 10^6$ / μL (ref: 5,5 – 8,5) e hemoglobina a 10,5 g/dL (ref: 12 – 18) (Tabela D1). Painel bioquímico sérico: hiperproteinémia (7,4 g/dL; ref: 5,0 – 7,2), hiperglobulinemia (4,2 g/dL; ref: 1,2 – 3,7), ALP aumentada (110 U/L; ref: 13 – 83) e hiperbilirrubinemia (1,5 mg/dL; ref: 0,1 – 0,5) (Tabela D2). Esfregaço sanguíneo: agregados plaquetários (que impossibilitaram a confirmação da trombocitopenia), sinais marcados de regeneração eritrocitária (nomeadamente policromasia e moderados eritrócitos nucleados), contagem total de reticulócitos de $337,8 \times 10^3$ / μL (anemia marcadamente regenerativa),

sem evidências de hemoparasitas no esfregaço. Ecografia abdominal: esplenomegalia (mantendo-se os contornos, ecogenicidade e ecoestrutura esplênicas normais) e espessamento parietal do estômago, sugestivo de gastrite ligeira. Análise de urina (obtida por cistocentese): urina amarelo-palha e transparente, com densidade 1,040, pH de 6, proteinúria (+1), glicosúria (+1) e bilirrubinúria (+1). Teste de aglutinação salina: positivo. Pesquisa de hemoparasitas: PCR negativo para *Anaplasma*, *Babesia* e *Ehrlichia canis*.

Diagnóstico: AHIM primária, acompanhada por esplenomegalia provavelmente secundária a hematopoiese extramedular.

Terapêutica e evolução: o Dante foi hospitalizado para monitorização do hemograma, realização de ecografia abdominal e tratamento de suporte até à confirmação do diagnóstico. Dia 1: após colocação de um cateter venoso, iniciou-se a administração de paracetamol (10 mg/Kg IV BID) e doxiciclina (9,5 mg/Kg PO SID); realizou-se uma toma de imidocarb (6,5 mg/Kg SC). Foi oferecido alimento húmido e ração seca, que o Dante não comeu. Ao fim de algumas horas foi controlada a temperatura, que tinha diminuído de 39,7°C para 38,5°C. Dia 2: o Dante apresentava mucosas pálidas, temperatura corporal de 38,9°C, tensão à palpação abdominal e sopro de grau IV/VI à auscultação torácica. As pressões arteriais encontravam-se normais (pressão sistólica de 134 mmHg, pressão diastólica de 91 mmHg, pressão média de 100 mmHg). Ao longo do dia, a temperatura corporal foi monitorizada a cada 4 horas, tendo-se mantido entre 38,4 e 40,8°C. Atendendo à persistência da anorexia, além das medicações iniciadas no dia anterior, introduziram-se o omeprazol (1 mg/Kg IV SID) e o maropitant (1 mg/Kg IV SID). Realizou-se também uma toma única de robenacoxib (1,9 mg/Kg SC), com o objetivo de controlar a pirexia. Dia 3: o Dante apresentava mucosas ligeiramente ictéricas, temperatura corporal de 39,1°C e mantinha o desconforto abdominal ligeiro à palpação e o sopro cardíaco. As pressões arteriais mantinham-se normais (pressão sistólica de 150 mmHg, pressão diastólica de 102 mmHg, pressão média de 120). Ao longo do dia, a temperatura corporal normalizou, mantendo-se entre os 37,0 – 37,6°C. Realizou-se um controlo analítico, que revelou um agravamento da anemia (diminuição do hematócrito para 25,4%) e da hiperbilirrubinemia (de 1,5 para 4,5 mg/dL). Face ao agravamento da anemia, e considerando a possibilidade de hemólise extravascular, iniciou-se prednisolona (1 mg/Kg IV BID). Dia 4: as mucosas do Dante apresentavam-se ligeiramente mais rosadas do que no dia anterior; além do desconforto abdominal e do sopro previamente detetados, não se notaram alterações dignas de nota no estado geral. As pressões arteriais e a temperatura corporal mantiveram-se normais ao longo do dia e o Dante comeu com apetite pela primeira vez desde a entrada no hospital. Dia 5: ao exame clínico, o Dante tinha as mucosas rosadas, a temperatura corporal normal e aparentava estar confortável na palpação abdominal. Foi recolhida uma amostra de sangue para controlo do valor da bilirrubina, que estava no limite superior do intervalo de referência. Foi também realizado um novo controlo hematológico, que revelou as seguintes alterações: neutrofilia

ligeira de $12,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfopenia ligeira de $0,98 \times 10^3/\mu\text{L}$, anemia de 30,8% com eritrócitos totais de $3,75 \times 10^6/\mu\text{L}$ e hemoglobina de 9,3 g/dL. Uma vez que se encontrava confortável e estável clinicamente, o Dante teve alta hospitalar. Foi agendada uma consulta de controlo após uma semana; recomendou-se a administração de paracetamol (10 mg/Kg PO BID) durante 5 dias, doxiciclina (10 mg/Kg PO SID) e prednisolona (1 mg/Kg PO BID) até indicação médica em contrário. **Acompanhamento:** após uma semana, o Dante mantinha atividade e apetite normais em casa. Não relataram episódios de febre nem outras anomalias. O exame clínico estava normal. Foi realizado um hemograma de controlo, que revelou leucocitose de $19,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (ref: 6 – 17) por neutrofilia de $15,4 \times 10^3$ células/ μL (ref: 3,5 - 12); o hematócrito encontrava-se dentro dos valores normais (38,8%). Suspendeu-se a administração de paracetamol; manteve-se a administração de doxiciclina e prednisolona, diminuindo-se a dosagem desta última para 0,5 mg/Kg PO BID. Duas semanas depois, o Dante mantinha-se clinicamente estável, com apetite normal e sem pirexia. Os tutores notavam-no menos ativo do que o normal e mais ofegante. O exame clínico estava normal. Controlaram-se alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a bilirrubina, albumina, proteínas totais e globulinas, que estavam normais. Hematologicamente, não se detetaram alterações significativas face ao controlo anterior. Foi realizado um esfregaço sanguíneo, que não revelou quaisquer alterações morfológicas. Suspendeu-se a administração de doxiciclina, uma vez que se havia chegado ao término dos 21 dias de tratamento, e manteve-se a administração de prednisolona (0,5 mg/Kg PO BID). Foi recomendado controlo clínico e ecográfico ao fim de um mês. O prognóstico dependerá da evolução clínica ao longo dos próximos 6 meses, do risco de recidiva e da possibilidade de o Dante se tornar refratário ao tratamento instituído.

Discussão: a anemia pode ser definida como uma redução do hematócrito, da concentração de hemoglobina e/ou da contagem total de eritrócitos [1]. A anemia pode ser aguda ou crónica, o que se reflete na apresentação clínica do doente; por norma, as anemias agudas fazem-se acompanhar por sinais clínicos mais graves, uma vez que os eventuais mecanismos compensatórios não tiveram tempo de atuar [2]. O quadro clínico dependerá também da gravidade da anemia e da capacidade de adaptação cardiopulmonar do animal [1]. Um animal anémico pode apresentar palidez, letargia, anorexia, fraqueza, intolerância ao exercício, taquipneia, taquicardia, sopro cardíaco sistólico, icterícia (mais frequente nos cães) e picacismo (sobretudo nos gatos), entre outros [1,2]. Em caso de distúrbio plaquetário ou dos fatores de coagulação, os animais podem desenvolver petéquias, equimoses ou sinais de hemorragia [2].

Consoante a sua gravidade, a anemia pode ser classificada em ligeira (quando o hematócrito se encontra entre 30 e 37%), moderada (hematócrito de 20 a 29%) ou grave (hematócrito inferior a 19%). Esta classificação é útil para o raciocínio clínico, porque dependendo da gravidade podem ser descartadas algumas causas [1].

A contagem de reticulócitos permite a classificação da anemia em regenerativa e não-regenerativa. A existência de uma resposta regenerativa, caracterizada por um aumento significativo da produção e libertação de reticulócitos na corrente sanguínea, indica que a medula óssea está funcional e que a produção de novos eritrócitos ocorre de forma normal. Assim, uma anemia regenerativa terá uma causa extramedular, como hemorragia ou hemólise [1]. Por outro lado, uma anemia não-regenerativa implica a ausência de uma resposta medular adequada, secundária a mielopatias ou a distúrbios extramedulares, como doença renal crónica, processo inflamatório crónico ou endocrinopatias [2]. A anemia por falta de ferro ocorre como consequência da depleção das suas reservas no organismo, provocada por ingestão insuficiente na dieta ou por perdas crónicas e recorrentes de sangue, ao longo de semanas a meses [3]. Apesar de tradicionalmente classificada como não-regenerativa, na prática verifica-se que os animais afetados podem mostrar um grau variável de regeneração [1,2,3]. É importante realçar que as doenças extramedulares podem provocar inicialmente uma anemia não-regenerativa, até que haja uma resposta compensatória adequada por parte da medula óssea: os reticulócitos surgem no sangue periférico entre 2 e 4 dias após a hemorragia ou hemólise [1]. Os principais critérios utilizados na distinção entre anemias hemorrágicas e anemias hemolíticas encontram-se resumidos na Tabela D3; alguns serão explorados com maior detalhe, mais à frente.

A anemia do Dante foi classificada como ligeira e marcadamente regenerativa. Em termos de alterações analíticas, o Dante apresentava, entre outras, hiperproteinemia e hiperbilirrubinemia. Estes achados, a par do curso aparentemente agudo da anemia, dos sinais clínicos e da ausência de sinais de hemorragia, sugeriam uma anemia hemolítica.

As anemias hemolíticas surgem devido à destruição intravascular ou extravascular das hemácias, sendo esta última mais comum nos cães e gatos. A hemólise intravascular é provocada pela ativação do complemento, mediada por anticorpos. Esta pode ser despoletada por agentes infecciosos, fármacos, toxinas, desequilíbrios metabólicos, cisalhamento dos eritrócitos (secundário a microangiopatia ou coagulação intravascular disseminada, por exemplo) ou enzimopatias. Já na hemólise extravascular, os eritrócitos são fagocitados por células do sistema reticuloendotelial (SRE) no baço e fígado. A destruição dos eritrócitos senescentes é um processo fisiológico; contudo, em determinadas situações (como infeções ou intoxicações), a atuação do SRE pode ser exacerbada, culminando numa anemia hemolítica e na presença de células anormais em circulação [2]. Os esferócitos, por exemplo, formam-se quando partes do citoplasma e da membrana dos eritrócitos são fagocitadas, e não possuem a palidez central típica das hemácias normais. Os esferócitos são característicos, mas não exclusivos, da AHIM, que constitui a causa mais frequente de anemia hemolítica no cão [1]. Outras causas incluem hemoparasitas (como *Anaplasma*, *Babesia* e *Ehrlichia*), bactérias (*Leptospira*, *Clostridium novyi*), agentes oxidantes (fenotiazinas, benzocaína e azul de

metileno), fármacos (barbitúricos, derivados das sulfamidas, penicilinas e cefalosporinas) e doenças congénitas (tal como o défice de piruvato cinase) [1,2]. Tendo em conta a idade do Dante e a história clínica (não havia evidência de exposição a tóxicos ou fármacos), os dois principais diagnósticos diferenciais eram uma AHIM primária ou uma anemia hemolítica de origem infecciosa.

A AHIM afeta mais frequentemente animais de meia-idade (cães com menos de um ano de idade raramente desenvolvem a doença). Parece haver uma maior prevalência em certas raças, como o Cocker Spaniel, Old English Sheepdog, English Springer Spaniel e o Caniche, e em fêmeas [1,4], o que apoia a hipótese de que estas estão mais predispostas a desenvolver doenças autoimunes, por questões endócrinas [1]. Esta doença tem por base uma reação de hipersensibilidade tipo II, ou citotóxica, que cursa com a ligação de imunoglobulinas (G, M ou A) ou de proteínas do complemento a antígenos na membrana celular dos eritrócitos [2]. Por norma, a hemólise é maioritariamente extravascular, sendo despoletada pela interação entre as IgG presentes na membrana celular e os recetores dos macrófagos do SER. Contudo, caso a cascata do complemento ocorra na sua totalidade, forma-se o complexo de ataque membranar, do qual resulta hemólise intravascular [1]. Na AHIM primária ou idiopática, os mecanismos de imunotolerância são comprometidos e são produzidos anticorpos contra antígenos *self* sem que haja uma causa subjacente evidente. Por outro lado, na AHIM secundária (que corresponde a 25 – 42% dos casos [1]), existe uma condição concomitante, que precipita a hemólise imunomediada, como uma infeção, doença oncológica, intoxicação ou veneno [2,4]. Além dos sinais típicos de anemia, enumerados anteriormente, a AHIM também pode cursar com pirexia, esplenomegalia consequente à hematopoiese extramedular e linfadenomegalia [1].

Não existe um exame de eleição que permita o diagnóstico da AHIM; existe, sim, uma série de critérios que devem ser avaliados e interpretados em conjunto, não só para diagnosticar a AHIM como para a classificar em primária ou secundária [5]. A destruição imunomediada dos eritrócitos pode ser demonstrada pela deteção de esferócitos, aglutinação e/ou anticorpos contra antígenos eritrocitários. Como mencionado anteriormente, os esferócitos são frequentemente encontrados em animais com AHIM (entre 61 e 95% dos casos [6]) e, por isso, o esfregaço sanguíneo é um exame complementar importante [1]. No entanto, a ausência de esferócitos no esfregaço do Dante não excluía uma AHIM [5,6]. A autoaglutinação está presente em 42 a 86% dos cães com AHIM [6] e é provocada pela interação entre anticorpos ligados à superfície dos eritrócitos, indicando níveis elevados de imunoglobulinas na mesma [2]. Apesar de poder ser detetada no esfregaço, deve realizar-se o teste de aglutinação salina para descartar a formação de *rouleaux* (um processo normal e não-imunomediado): esta prova consiste em adicionar quatro gotas de solução salina a uma gota de sangue (previamente recolhido para um tubo com anticoagulante). A solução salina provoca a dispersão dos *rouleaux* e permite detetar a autoaglutinação [4]. Assim, o teste de aglutinação positivo do Dante era altamente sugestivo de AHIM. Por fim, o teste de Coombs (TC) permite demonstrar a presença de

anticorpos contra os eritrócitos, mas não distinguir entre AHIM primária e secundária. A adição do reagente de Coombs aos eritrócitos provoca a aglutinação dos mesmos, caso o número de IgG ou de moléculas C3 do complemento ligadas à sua superfície seja igual ou superior a 100 [2]. O TC tem sensibilidade de 61 – 82% e especificidade de 94 – 100%. Há que ter em conta que um resultado positivo implica a observação de aglutinação; assim, o TC não pode ser interpretado caso haja autoaglutinação persistente, mesmo após a lavagem [5].

Além dos esferócitos, outros sinais de hemólise, como hiperbilirrubinemia, hemoglobinemia, hemoglobinúria ou presença de células fantasma apoiam o diagnóstico de AHIM [5]. Diversos estudos relataram a presença de hiperbilirrubinemia em 60 a 100% dos cães diagnosticados com AHIM [6]. A hiperbilirrubinemia pode indicar hemólise extravascular [2], contando que sejam previamente descartadas outras causas, como hepatopatia, colestase obstrutiva ou septicemia [5]. Quando os níveis séricos de bilirrubina ultrapassam 2 mg/dL, as mucosas podem tornar-se ictéricas [2]. A hemoglobinemia, a hemoglobinúria e a presença de células fantasma são mais comuns em cães com hemólise intravascular [2,5].

Assim, em suma, o Dante foi diagnosticado com AHIM com base na anemia regenerativa, nas evidências de hemólise (nomeadamente a hiperbilirrubinemia, a bilirrubinúria e a icterícia), na presença de aglutinação e na exclusão de outras causas, particularmente hemoparasitas (resultado negativo do PCR).

Tendo em conta que os mecanismos exatos por detrás da produção de autoanticorpos na AHIM não são atualmente conhecidos, o tratamento passa pela imunossupressão inespecífica e pelo tratamento de suporte, enquanto o animal recupera da anemia. Caso seja identificada uma doença concomitante (AHIM secundária), deve ser iniciado tratamento dirigido à mesma. A primeira linha terapêutica em casos de AHIM consiste na administração de glucocorticoides (como a prednisolona) a doses imunossupressoras, com o intuito de reduzir a destruição imunomediada de eritrócitos [1,7]. Em animais nos quais ainda não foi descartada a presença de hemoparasitas, a corticoterapia é igualmente recomendada, uma vez que diminui a extensão de hemólise extravascular pelo SRE, enquanto o agente causal é eliminado [2]. Por este motivo, o Dante iniciou a corticoterapia enquanto se aguardava o resultado do PCR. Há que realçar que esta pode afetar o resultado de alguns exames complementares, pelo que previamente à administração de glucocorticoides devem ser colhidas todas as amostras consideradas relevantes, sempre que tal seja clinicamente viável [7].

A dosagem inicial recomendada de prednisolona é de 2 a 3 mg/Kg/dia [7,8]. No caso do Dante, optou-se por administrar 1 mg/Kg/BID. Segundo alguns autores, a dosagem inicial pode atingir os 4 mg/Kg/dia [1,2]; todavia, há que ter em conta que doses mais altas de glucocorticoides parecem estar associadas a efeitos adversos mais frequentes, além de mais graves [7]. Por esta razão, em cães nos quais a dosagem inicial seja superior a 2 mg/Kg/dia recomenda-se a diminuição da mesma ao fim de

uma a duas semanas (contando que a resposta é favorável) [7,8]. O animal deve ser reavaliado, no mínimo, duas semanas após o início do tratamento: se o hematócrito se mantiver estável e se o animal mostrar melhorias clínicas e analíticas, pode reduzir-se a dose de prednisolona (regra geral, em 25-30%). O doente deve ser reavaliado a cada 2 ou 3 semanas, com o objetivo de reduzir progressivamente a dose [2,7]. Por norma, o tratamento tem a duração de 3 a 6 meses: se, no fim deste período, o animal se mantiver em remissão com uma dose baixa de prednisolona, pode tentar-se suspender o tratamento [2].

Os efeitos adversos mais frequentemente associados à administração de glucocorticoides incluem poliúria, polidipsia, polifagia e aumento do peso, letargia, cansaço, sinais dermatológicos (como alopecia, fragilidade cutânea e *calcinosis cutis*), atrofia muscular, aspeto *pot-bellied*, uma maior predisposição para certas doenças, como infeções urinárias ou pancreatite e exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva [7,8]. Paralelamente, são expectáveis algumas alterações analíticas, nomeadamente leucograma de stress, trombocitose, policitemia, aumento da atividade da ALP, hiperlipidemia e hiperglicemia [7]. Assim, o cansaço relatado pelos tutores e a leucocitose por neutrofilia detetada aquando da segunda consulta de controlo serão, provavelmente, consequências da administração de glucocorticoides. Apesar de não serem particularmente graves, e tendo em conta a duração expectável do tratamento, é importante que o Dante seja reavaliado frequentemente, de forma a detetar precocemente não só eventuais recidivas, mas também efeitos adversos que possam afetar de forma significativa a qualidade de vida do animal ou dos tutores.

A fim de melhor controlar a doença, diminuir as doses de glucocorticoides e antecipar a diminuição da sua dosagem, frequentemente recorre-se a outros fármacos, como terapia adjuvante. Entre eles, destacam-se a azatioprina, a ciclosporina e o mofetil micofenolato. Contudo, não existem, atualmente, evidências sólidas do seu benefício, pelo que a introdução de um segundo fármaco imunossupressor deve ser cuidadosamente ponderada caso a caso. Além disso, não existem, atualmente, protocolos bem estabelecidos que estipulem as dosagens e combinações terapêuticas ideais [2,7,8].

A maioria dos cães com AHIM encontra-se num estado protrombótico: 85 a 100% dos doentes apresenta hipercoagulabilidade do sangue [6]. Assim, há que ter em conta, no maneio terapêutico destes animais, o risco de formação de trombos, sobretudo na presença de hemólise intravascular, autoaglutinação, leucocitose e aumento marcado das enzimas hepáticas [2,7]. O tromboembolismo é mais frequente na artéria pulmonar, sendo acompanhado por dispneia mais ou menos grave [1,4], mas também pode ocorrer na veia porta, por exemplo [6]. A profilaxia antitrombótica é importante sobretudo durante as 2 primeiras semanas de tratamento, mas há que ter em conta que a própria administração de imunossupressores (sobretudo se a doses altas) pode favorecer o estado protrombótico. Assim, recomenda-se o uso de anticoagulantes (heparina não-fracionada ou de baixo

peso molecular, ou inibidores diretos do fator Xa), que podem ser combinados (ou não) com antiagregantes plaquetários, como o clopidogrel [7]. Por outro lado, 29 a 70% dos animais com AHIM desenvolvem trombocitopenia, por vezes extrema, devido a processos patológicos como coagulação intravascular disseminada, tromboembolismo ou trombocitopenia imunomediada [6]. Regra geral, a profilaxia antitrombótica está contraindicada em animais com contagem plaquetária inferior a 30 000 células/ μ l [7].

Quando tratada da forma adequada, o prognóstico da AHIM é bom, a curto prazo: 62 a 74% dos animais recuperam [1]. Na maioria dos casos, é possível a suspensão do tratamento imunossupressor, após o desmame. Outros doentes, contudo, podem tornar-se refratários à corticoterapia ou desenvolver recidivas (11 a 15% dos casos) [7]. Alguns dos fatores de bom prognóstico na AHIM incluem a identificação de uma causa (e a possibilidade de a tratar), a resposta rápida à corticoterapia e a manutenção de um hematócrito estável e acima de 30%, recorrendo apenas a glucocorticoides [2]. Por outro lado, a necessidade de um tratamento multimodal, a persistência de anomalias como autoaglutinação, trombocitopenia e azotemia e hiperbilirrubinemia elevadas e a presença de alterações no perfil de coagulação (como aumento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial ativada) apontam para um prognóstico reservado [2,6].

Referências bibliográficas:

1. Brooks MB, Harr KE, Seelig DM, Wardrop KJ, Douglas JW (Eds.) (2022). Schalm's Veterinary Hematology (7ª. ed.). Nova Jérσία, Estados Unidos da América: Wiley-Blackwell.
2. Nelson RW, Couto CG (Eds.) (2019). Small Animal Internal Medicine (6ª. ed.). Missouri, Estados Unidos da América: Elsevier.
3. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U (2012). Iron deficiency anemia. The Canadian Veterinary Journal, 53(3):250–256
4. Day MJ (2012). Clinical immunology of the dog and cat (2ª. ed.). Londres, Inglaterra: Manson.
5. Garden OA, Kidd L, Mexas AM (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, 33:313–334.
6. Members of the Veterinary and Comparative Clinical Immunology Society Diagnostic Task Force, MacNeill AL, Dandrieux J, Lubas G, Seelig D, Szladovits B (2019). The utility of diagnostic tests for immune-mediated hemolytic anemia. Veterinary Clinical Pathology, 48(1):7–16.
7. Swann JW, Garden OA, Fellman CL (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 33: 1141–1172.
8. Goggs R (2020). Therapeutic Strategies for Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia. The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, 50(6):1327–1349.

ANEXO D.

Tabela 1. Hemograma do Dante na consulta de urgência.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Leucócitos (10 ³ /μL)	14,10	6,00-17,00
Basófilos (10 ³ /μL)	0,03	0,00-0,12
Basófilos (%)	0,20	0,0-2,5
Neutrófilos (10 ³ /μL)	12,40	3,0-11,8
Neutrófilos (%)	87,90	60,0-80,0
Eosinófilos (10 ³ /μL)	0,11	0,1-1,3
Eosinófilos (%)	0,80	2,0-10,0
Linfócitos (10 ³ /μL)	0,66	1,0-4,8
Linfócitos (%)	4,70	12,0-30,0
Monócitos (10 ³ /μL)	0,90	0,2-2,0
Monócitos (%)	6,40	3,0-14,0
Eritrócitos (10 ⁶ /μL)	4,16	5,50-8,50
Hemoglobina (g/dL)	10,5	12,0-18,0
MCV (fL)	77,9	60,0-74,0
MCH (pg)	25,2	19,5-24,5
MCHC (g/dL)	32,4	31,0-36,0
Hematócrito (%)	32,4	37,0-55,0
Plaquetas (10 ³ /μL)	110	200-500
MPV (fL)	12,9	5,0-15,0

Tabela 2. Painel bioquímico sérico do Dante na consulta de urgência.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
TP (g/dL)	7,4	5,0-7,2
ALB (g/dL)	3,2	2,6-4,0
ALP (U/L)	110	13-83
GLU (mg/dL)	114	75-128
TBIL (mg/dL)	1,5	0,1-0,5
IP (mg/dL)	2,9	1,9-5,0
TCHO (mg/dL)	202	111-312
GGT (U/L)	<10	5-14
ALT (U/L)	33	17-78
Ca (mg/dL)	10,4	9,3-12,1
CRE (mg/dL)	0,59	0,40-1,40
BUN (mg/dL)	15,4	9,2-29,2
GLOB (g/dL)	4,2	1,2-3,7

Tabela 3. Critérios usados na distinção entre anemias hemorrágicas e anemias hemolíticas [2].

Parâmetro	Anemia hemorrágica	Anemia hemolítica
Concentração de proteínas plasmáticas	Normal a baixa	Normal a elevada
Sinais de hemorragia	Comuns	Raros
Icterícia	Ausente	Comum
Hemoglobinemia	Ausente	Comum
Esferocitose	Ausente	Comum
Hemosiderinúria	Ausente	Comum
Autoaglutinação	Ausente	Ocasional
Teste de Coombs	Negativo	Frequentemente positivo*
Esplenomegalia	Ausente	Comum
Alterações na morfologia dos eritrócitos	Ausentes	Comuns

*Em casos de anemia hemolítica imunomediada.

Caso clínico nº 5: Doenças Infetocontagiosas – Parvovirose

Caracterização do doente e motivo da consulta: o Lobo era um cachorro não esterilizado, da raça Cão de Gado Transmontano, de 2 meses e com 13 Kg. Foi trazido à consulta por prostração.

História clínica: o Lobo pertencia a uma ninhada de sete cachorros, que tinham nascido em ambiente rural e recebido a primeira toma vacinal há 4 dias. O Lobo tinha acesso ao exterior privado e comia ração seca comercial. Até à data, fora saudável. Na véspera da consulta, dois dos cachorros tinham falecido e dois tinham sido internados noutra CAMV, por prostração, anorexia, diarreia e vômitos. No dia da consulta, o Lobo estava prostrado e a comer menos, e por isso os tutores quiseram que fosse avaliado. Não descreveram diarreia, vômitos nem outros sinais clínicos.

Exame físico geral: atitude normal em estação e decúbito (não foi avaliada a marcha); estado mental alerta, com temperamento linfático; CC de 4/9; movimentos respiratórios costoabdominais, profundos, rítmicos e regulares, com uma frequência respiratória de 30 rpm; pulso forte, bilateral, simétrico e síncrono, com uma frequência de 160 ppm; mucosas rosadas, húmidas e brilhantes, com TRC < 2 segundos; grau de desidratação de < 5%; temperatura de 39,2°C, reflexo perineal presente, mucosa anal normal e termómetro sem fezes, sangue, muco ou parasitas; linfonodos normais; desconforto à palpação abdominal; auscultação torácica normal.

Exame dirigido (digestivo): a boca (incluindo músculos da mastigação, glândulas salivares, linfonodos, cavidade oral, faringe, amígdalas e palato mole), a faringe, o esófago, o abdómen, o reto e o ânus estavam normais.

Lista de problemas: hiporexia, prostração, piroxia (39,2°C), dor abdominal.

Diagnósticos diferenciais: parvovirose, outras doenças infecciosas (salmonelose, campilobacteriose, clostridiose, coronavirose), ingestão de corpo estranho, perfuração intestinal, intussusceção, parasitas intestinais, indiscrição alimentar, intoxicação.

Exames complementares: Hemograma: anemia moderada, com hematócrito de 29,2% (ref: 33 – 56), eritrócitos totais a $4,96 \times 10^{12}$ células/L (ref: 5,1 – 8,5) e hemoglobina a 9,7 g/dL (ref: 11,0 – 19,0), trombocitose (571×10^9 células/L; ref: 117 – 490) (Tabela E1); Painel bioquímico sérico: hipoproteínemia (4,3 g/dL; ref: 5,0 – 7,2), hipoalbuminemia (2,4 g/dL; ref: 2,6 – 4,0), ALP aumentada (179 U/L; ref: 13 – 83) e hiperfosfatemia (8,6 mg/dl; ref: 1,9 – 5,0) (Tabela E2); Ionograma: natremia a 141 mEq/L (ref: 141 – 152), hipocloremia (99 mEq/L; ref: 102 – 117) (Tabela E2); Teste rápido de Parvovirose: positivo.

Diagnóstico: Parvovirose.

Terapêutica e evolução: o Lobo foi hospitalizado para tratamento de suporte; devido ao diagnóstico de parvovirose, foi mantido na unidade de doenças infetocontagiosas. Dia 1: após cateterização, foi iniciada fluidoterapia a uma taxa de manutenção (para o peso do Lobo, 24 mL/h)

com Lactato de Ringer, suplementado com glicose a 2,5%, e administração de paracetamol (10 mg/Kg IV BID), maropitant (1 mg/Kg IV SID), buprenorfina (0,02 mg/Kg IV TID) e ampicilina (10 mg /Kg IV TID). Ao longo do dia comeu um pouco, mas as fezes foram-se tornando mais moles. Dia 2: o Lobo apresentava-se prostrado, com temperatura corporal de 38,3°C e desconforto abdominal à palpação. Os restantes parâmetros do exame físico estavam normais. Uma vez que não mostrou interesse pela ração oferecida, iniciou alimentações assistidas à seringa, que aceitou bem. Teve 2 episódios de diarreia líquida. Mantiveram-se as medicações anteriores. Controlou-se o hemograma, as proteínas totais e a albumina: o hematócrito tinha aumentado ligeiramente (30,8%), bem como a hemoglobina (107 g/dl); a hipoproteinemia e a hipoalbuminemia observadas previamente mantinham-se. Dia 3: o exame físico não revelou alterações, face ao dia anterior. As pressões arteriais estavam normais (pressão sistólica de 139 mmHg, pressão diastólica de 91 mmHg, pressão média de 110 mmHg). Iniciaram-se controlos diários da glicemia; aquando da medição, o valor era 157 mg/dL (ref: 75 – 128). Mantiveram-se as alimentações assistidas e o Lobo teve um vómito, além DE diarreia. Controlou-se o ionograma, que estava normal. Acrescentou-se metronidazol ao protocolo terapêutico (9 mg/Kg IV BID) e um probiótico, este último durante 3 dias consecutivos. Dia 4: o Lobo estava mais alerta e confortável, face ao dia anterior. Contudo, teve novo episódio de vómito e de diarreia, esta última com sangue, e não quis comer. Controlo da glicemia: 168 mg/dL. Foi colocada uma sonda nasogástrica e calcularam-se as necessidades energéticas diárias. Iniciou-se a administração de metoclopramida (0,5 mg/Kg IV BID). Dia 5: o Lobo mantinha-se relativamente alerta, confortável e com temperatura normal (37,8°C), mas tinha edema ligeiro na face e extremidades dos membros. Teve um episódio de diarreia. Controlo da glicemia: 128 mg/dL. As pressões arteriais estavam normais (pressão sistólica de 127 mmHg, pressão diastólica de 82 mmHg, pressão média de 99 mmHg). O hemograma apresentava neutrofilia ($14,3 \times 10^9$ células/L; ref: 3,62 – 12,3), trombocitose (922×10^9 células/L) e linfopenia ($0,45 \times 10^9$ células/L; ref: 0,83 – 4,91); ocorreu agravamento da hipoalbuminemia o valor da albumina era de 1,0 g/dL. Dia 6: com exceção do edema na face e extremidades dos membros, o exame físico estava normal. As pressões arteriais estavam dentro da normalidade. Controlo da glicemia: 104 mg/dL. Dia 7: o exame clínico estava normal e o edema facial e das extremidades tinha melhorado significativamente. O Lobo começou a comer ração seca sozinho. Controlo da glicemia: 110 mg/dL. Diminui-se a taxa de fluidoterapia para 12 mL/h. Mantinha-se a hipoalbuminemia de 1,0 g/dL. O hemograma revelou leucocitose ($27,9 \times 10^9$ células/L; ref: 6 – 17) por neutrofilia ($24,4 \times 10^9$ células/L), anemia ligeira, com hematócrito de 30,8% e trombocitose (851×10^9 células/L). Dia 8: o Lobo encontrava-se bem-disposto e bastante responsivo a estímulos, e mantinha o apetite. O exame físico estava normal. Tendo em conta as melhorias do estado geral, o apetite e a ausência de diarreia e vômitos durante as 48 horas anteriores, o Lobo recebeu alta. Foram prescritos omeprazol (1 mg/Kg PO BID) e amoxicilina e ácido clavulânico (25 mg/Kg PO BID), ambos durante uma semana. Recomendou-

se uma consulta de controlo ao fim desse período, para controlo clínico, do hemograma e da albumina. Como os tutores não agendaram consulta de acompanhamento, fez-se um controlo telefónico, no qual relataram que o Lobo estava bem-disposto, a comer bem e sem vômitos ou diarreia. O prognóstico do Lobo é favorável.

Discussão: a parvovirose é uma das principais causas de diarreia no cão, associada a uma taxa de mortalidade superior a 70% em cachorros e uma morbidade de 100%, sendo altamente contagiosa [1]. Afeta principalmente animais mais jovens, entre as 6 e as 16 semanas de idade, havendo uma predisposição para uma forma mais grave da doença nalgumas raças, nomeadamente no Rottweiler, Pinscher, Pitbull Terrier, Pastor Alemão, English Springer Spaniel, Malamute do Alasca e Labrador. No entanto, cães de qualquer idade, raça ou sexo podem ser infetados [2]. Existem dois tipos de parvovírus canino (PVC): o PVC-1 e o PVC-2. O primeiro pode provocar gastroenterite, pneumonia e miocardite em cachorros com menos de 1 mês de idade, mas é maioritariamente apatogénico. Já o PVC-2 provoca enterite grave, acompanhada por diarreia hemorrágica. Este segundo tipo evoluiu a partir do vírus da panleucopénia felina e ambos pertencem à família *Parvoviridae* [1]. O PVC-2 é um vírus não-envelopado, com uma cadeia linear de DNA (-ssDNA) e uma capsíde icosaédrica, composta por proteínas. Destas, a VP2 é a mais abundante e a principal responsável pela antigenicidade e tropismo viral; assim, as mutações na VP2 permitiram ao vírus adaptar-se e infetar outros hospedeiros [3]. Atualmente, são-lhe reconhecidas 3 variantes: PVC-2a, PVC-2b e PVC-2c. A estirpe original (PVC-2) foi identificada pela primeira vez em 1979; progressivamente, o vírus foi sofrendo mutações que lhe permitiram evoluir e prosperar em diferentes regiões [1]. Atualmente, a PVC-2a é a variante dominante na Ásia; na Europa e na América do Sul predomina a PVC-2c [3].

O parvovírus invade o organismo pela via fecal-oral, proveniente de vômitos ou fezes de animais infetados, ou pelo contacto com superfícies ou objetos inanimados contaminados, uma vez que se mantém viável no ambiente durante mais de 1 ano [2,4]. Após infeção, o vírus tem tropismo para células com alta taxa de replicação: primeiro, replica-se no tecido linfóide da faringe, podendo mais tarde invadir outros órgãos linfóides, como os linfonodos mesentéricos e o timo. Ao fim de alguns dias, atinge a corrente sanguínea e infeta a medula óssea, na qual leva à destruição de precursores eritroides e mielóides, e a mucosa intestinal onde, após a invasão das criptas de Lieberkuhn, provoca o colapso das vilosidades intestinais, ao impedir a renovação dos enterócitos que as constituem [2]. A invasão e destruição do epitélio intestinal comprometem a sua capacidade de absorção e provocam diarreia e vômitos. Além disso, a necrose e inflamação locais favorecem a translocação bacteriana através da mucosa, o que, associado à neutropenia, frequentemente acompanhada por linfopenia, predispõe o animal a infeções bacterianas secundárias, septicemia, síndrome inflamatório sistémico e falência multiorgânica potencialmente fatais [1,4]. A virémia desenvolve-se ao fim de 3 a 5 dias, precedendo os sinais clínicos. A excreção viral nas fezes torna-se detetável entre os 4 e os 7 dias após

a infecção [1] e dura até 12 dias [2]. Além do quadro entérico, outra condição possivelmente associada à infecção por parvovírus é a miocardite, mencionada anteriormente; uma vez que a maioria dos cachorros recebe anticorpos maternos, esta forma da doença é bastante mais rara [1]. Adicionalmente, há algumas evidências de que se multiplique nos epitélios da língua e cavidade oral, pulmão, baço, fígado e rim [4].

Os sinais clínicos têm início 3 a 5 dias após a infecção e variam em gravidade, dependendo da idade, do nível de anticorpos circulantes, da presença concomitante de outros agentes patogênicos, da dose infecciosa e da duração da doença [2,4]. Os animais inicialmente apresentam pirexia, letargia e anorexia e gradualmente desenvolvem vômitos e diarreia, que se torna progressivamente hemorrágica [2]. No exame clínico, os cães estão letárgicos, desidratados e mostram desconforto abdominal. Como mencionado anteriormente, a septicemia, a inflamação sistêmica, as coagulopatias e o choque séptico são possíveis complicações da infecção por PVC-2, devido à translocação bacteriana e à imunossupressão resultante da destruição leucocitária. Esses animais podem desenvolver sinais de choque, como mucosas pálidas ou congestionadas, TRC alterado, taquicardia, pulso fraco, extremidades frias, hipotensão e alteração do estado mental [1]. As intussusceções intestinais, decorrentes dos vômitos e diarreia, podem levar à persistência dos sinais gastrointestinais, mesmo quando o animal parece estar a recuperar [4]. O eritema multifórmico é uma manifestação rara da parvovirose, provocado pela invasão e replicação viral nos queratinócitos [5].

Relativamente à infecção da medula óssea pelo PVC, embora tanto a linhagem eritroide como a mieloide possam ser afetadas, a principal consequência dessa destruição é uma leucopenia por neutropenia e/ou linfopenia, uma vez que os eritrócitos têm uma semivida bastante mais longa do que os leucócitos. Assim, a anemia apresentada por estes animais resulta sobretudo de perdas de sangue, devido à diarreia [2]. Por outro lado, os cachorros com parvovirose podem desenvolver hipoglicemia (devido ao comprometimento da absorção nutricional, às reservas limitadas de glicogénio no organismo e à presença de bactérias em circulação), hipocalcemia e hipocloremia (secundárias aos vômitos) [4]. Inicialmente, a panhipoproteinemia é mais comum; numa fase mais avançada da doença, a hipoalbuminemia instala-se devido às perdas na diarreia e à baixa absorção entérica, mas também devido à produção preferencial de proteínas de fase aguda, em detrimento da albumina [2,4]. Os exames imagiológicos, como a radiografia ou a ecografia, revelam alterações inespecíficas, entre as quais: distensão do intestino delgado com líquido e gás, sinais de peristaltismo aumentado, derrame peritoneal, ansas intestinais corrugadas ou “em acordeão” e diminuição da espessura da mucosa intestinal, com pontilhado hiperecótico [2,4]. No entanto, podem ser úteis para descartar diagnósticos diferenciais, como ingestão de corpo estranho, obstrução ou intussusceção [4].

O diagnóstico presuntivo de parvovirose, baseado na anamnese, nos sinais clínicos, nos achados do exame físico, analíticos e imagiológicos, pode ser confirmado por métodos laboratoriais;

entre estes, o mais frequentemente usado é o ELISA [1,2]. Atualmente, estão disponíveis inúmeros testes rápidos no mercado que se baseiam nesta técnica imunológica para detetar a presença do antígeno do PCV nas fezes. No caso do Lobo, foi utilizado um destes testes, que usa um mecanismo de imunocromatografia para detetar antígenos do PVC-2. Há que ter em conta a possibilidade de falsos-negativos (por exemplo, quando o teste precede o início da excreção viral) e falsos-positivos (após vacinação recente com estirpes vivas atenuadas) [2,4]. No caso clínico descrito, a sintomatologia apresentada pelos cachorros da ninhada e, mais tarde, pelo próprio Lobo levou a que o teste fosse interpretado como um verdadeiro positivo, apesar da história de vacinação prévia [4]. Outras provas laboratoriais menos usadas incluem o PCR, isolamento viral, microscopia eletrónica e testes de hemaglutinação [1].

A abordagem terapêutica consiste essencialmente no tratamento de suporte até à resolução dos sinais clínicos. A base do tratamento é a fluidoterapia endovenosa com um cristalóide isotónico (por exemplo, o Lactato de Ringer), para compensar as perdas e restabelecer o volume de fluido circulante e intersticial. Indiretamente, a administração de antieméticos e de gastroprotetores também contribui para diminuir a perda de fluidos [2,4]. É importante monitorizar e realizar a manutenção correta do cateter endovenoso, uma vez que o risco de contaminação e, consequentemente, de flebite é elevado nestes animais (22% dos doentes desenvolvem infeção) [2]. A cateterização jugular é uma opção vantajosa, não só porque permite diminuir este risco, mas também porque facilita a recolha de amostras de sangue para monitorização analítica. Consoante o caso, pode ser necessária a suplementação do soro com glucose ou potássio (para corrigir hipoglicemias ou hipocalemias) ou a administração de fluidos cristalóides (em casos de alcalose metabólica hipoclorémica, secundária à perda grave de ácido clorídrico no vómito) [4].

Além da fluidoterapia, existem outras ferramentas terapêuticas importantes. A administração de plasma (congelado ou fresco) ou de concentrado de albumina pode ser uma boa opção em animais que desenvolvam hipoalbuminemia, sobretudo se inferior a 2,0 g/dL [2]. A decisão dependerá da experiência do clínico e do tamanho do animal: é necessário administrar cerca de 20 ml de plasma por cada quilograma de peso vivo para que o valor da albumina aumente 0,5 g/dL, o que pode acarretar um custo significativo em animais de maior porte [4]. O uso de antieméticos permite diminuir a frequência de vômitos, a duração da hospitalização e o período até que os animais comecem a comer autonomamente; o maropitant, o ondansetron e a metoclopramida são alternativas igualmente eficazes. Nalguns casos, o uso combinado de dois antieméticos pode ser necessário para garantir o controlo dos vômitos [2,4]. No caso do Lobo, inicialmente optou-se pelo maropitant, que atua bloqueando os recetores NK-1 no centro da emese e que também tem algum efeito analgésico visceral [4,6]. Contudo, como o Lobo começou a vomitar alguns dias depois, foi adicionada a metoclopramida, que é um antagonista dos recetores centrais de dopamina e, a doses superiores, também atua sobre

os recetores de serotonina 5HT₃. Além disso, tem efeito procinético no trato gastrointestinal proximal, devido à sua ação sobre os recetores locais de dopamina, acetilcolina e 5HT₄ [6]. É recomendada a antibioterapia profilática com antibióticos de largo espectro, devido ao elevado risco de translocação bacteriana e ao comprometimento da resposta imune. Devem evitar-se os aminoglicosídeos, dado o seu potencial nefrotóxico e a possibilidade destes doentes desenvolverem insuficiência renal aguda, fruto da hipotensão e septicemia [4]. O Lobo foi medicado com ampicilina e, mais tarde, foi acrescentado o metronidazol. A ampicilina é um β -lactâmico que inibe a síntese da parede celular e é eficaz contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram negativas aeróbias e anaeróbias obrigatórias. Não deve ser combinada com bacteriostáticos, como tetraciclina, eritromicina ou cloranfenicol; por outro lado, sendo um agente β -lactâmico, tem efeito sinérgico com aminoglicosídeos. No entanto, esta combinação não é recomendada em cães com parvovirose, pelas razões referidas. Por sua vez, o metronidazol é um bactericida, que se inclui no grupo dos nitroimidazóis e que atua interagindo com o DNA e provocando quebras na sua estrutura helicoidal. É frequentemente combinado com penicilinas, por exemplo, para maximizar a ação antibiótica sobre agentes anaeróbios [6]. No controlo da dor, devem evitar-se tanto quanto possível os opioides agonistas totais dos recetores μ (como a metadona, a morfina ou o fentanil), em prol de agonistas parciais como a buprenorfina, uma vez que os primeiros podem provocar vômitos e uma redução da motilidade gastrointestinal (com eventual íleo) [4,6]. Os alfa-2 agonistas e os AINEs estão igualmente contraindicados, pela possível vasoconstrição grave a nível gástrico e renal [6].

O aporte enteral adequado de nutrientes é fundamental para a recuperação do cachorro e deve ser garantido assim que possível. Se recusar o alimento, deve ser ponderada a colocação de uma sonda nasogástrica [2]. As necessidades energéticas (NE) devem ser calculadas, de forma a garantir que é fornecido o volume necessário de alimento [4]. As NE do Lobo foram determinadas recorrendo à fórmula $NE = 10 \times P^{0,75}$, em que P corresponde ao peso do animal; em seguida, calculou-se o volume da dieta líquida necessário, por dia, para as satisfazer. Este volume foi dividido em 5 refeições diárias; no 1º dia foi apenas fornecido o equivalente a $\frac{1}{4}$ das NE, no 2º dia o equivalente a $\frac{1}{2}$ e assim sucessivamente, até perfazer o valor total diário.

Alguns tratamentos, como o soro anti-LPS [1], o fator exógeno estimulante das colónias de granulócitos (G-CSF) [1,4], o interferão ómega felino [4], a N-acetilcisteína [7] e a transfaunação fecal [4,8] estão atualmente a ser estudados como possíveis terapias adjuvantes em casos de parvovirose, com o intuito de perceber o seu benefício em termos de prognóstico, gravidade dos sinais clínicos e duração da hospitalização nestes animais.

A destruição da mucosa intestinal e a consequente translocação bacteriana culminam na presença de bactérias, entre as quais bactérias Gram-negativas, em circulação, bem como de LPS (resultando em endotoxémia). Assim, a administração de soro anti-LPS pode ter um efeito protetor,

sobretudo nos primeiros dias pós-infecção [1]. O G-CSF promove a produção, diferenciação e maturação de granulócitos a nível medular, bem como a produção de neutrófilos, pelo que a administração deste fator poderá ser uma mais-valia em animais com leucopenia [1]. Todavia, o benefício do G-CSF na contagem de neutrófilos, duração da hospitalização e sobrevivência em cachorros com parvovirose permanece por comprovar. Por sua vez, o interferão ómega felino recombinante contribui para diminuir a severidade dos sinais clínicos e a mortalidade associada à infecção por PVC-2 [4]. À semelhança do que ocorre noutras enteropatias virais, a parvovirose está associada à produção de radicais livres e a um desequilíbrio oxidativo que culmina em lesão celular. Num estudo realizado em 2018, o uso de N-acetilcisteína (um precursor da glutatona) em cães com parvovirose permitiu reduzir significativamente os níveis de marcadores de *stress* oxidativo e aumentar a atividade da glutatona-S-transferase, uma enzima que participa na destoxificação de espécies reativas de oxigénio, comparativamente a doentes que apenas receberam tratamento de suporte. Deste modo, e apesar de serem necessários mais estudos para avaliar o impacto clínico da N-acetilcisteína em cães infetados com PVC, esta poderá ser uma opção terapêutica interessante no futuro [7]. Relativamente à transfaunação fecal, num estudo publicado em 2018, verificou-se que esta permitiu acelerar a resolução da diarreia e reduzir o tempo de hospitalização, comparativamente a cães com parvovirose que não receberam transplantes fecais. O mecanismo exato através do qual a transfaunação fecal contribui para a resolução dos sinais clínicos nestes animais ainda não é conhecido, mas estará relacionado com a recuperação da microbiota intestinal e dos seus metabolitos, revertendo a disbiose resultante das alterações do microambiente intestinal, aquando da infecção pelo PVC [8].

Por fim, é fundamental realçar que a parvovirose é uma doença altamente contagiosa e que pode ser transmitida através de superfícies e fómites. Assim, é importante manter o animal isolado, para evitar que outros animais hospitalizados sejam infetados, sobretudo os jovens, não-vacinados ou imunossuprimidos [2,4]. Para prevenir a disseminação da doença, a equipa clínica deve usar luvas e batas descartáveis, higienizar as mãos frequentemente e sempre que contacta com um animal doente ou suspeito e proceder à limpeza e desinfeção de materiais e equipamentos com produtos com ação contra o parvovírus, como o hipoclorito de sódio [4].

A vacinação consiste na principal medida de prevenção da parvovirose. As vacinas que circulam no mercado são, na sua maioria, vivas atenuadas, e incluem a estirpe original PVC-2 ou a PVC-2b [1,9]. Atualmente, a vacina contra o PVC é considerada uma vacina *core* por organizações como a *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) e a *American Animal Hospital Association* (AAHA), sendo, por isso, parte integrante de protocolos de vacinação intensos globalmente. Não obstante, a parvovirose continua a ser uma das causas mais frequentes de doença infecciosa e morte em cachorros, o que levanta questões sobre as razões que poderão comprometer a imunização pós-vacinal [9].

Dada a evolução rápida do vírus e a consequente emergência de novas variantes, é pertinente questionar a capacidade protetora das vacinas atualmente disponíveis no mercado contra as estirpes que circulam na população [3]. Por um lado, são cada vez mais os casos reportados de parvovirose em cães teoricamente vacinados; contudo, na sua maioria, o estatuto vacinal destes animais não é exatamente conhecido, pelo que a falha na imunização se poderá dever a um incumprimento do protocolo vacinal recomendado, e não à ineficácia da vacina propriamente dita. Por outro lado, diversos estudos demonstraram a eficácia das vacinas comerciais contra as estirpes PVC-2a, PVC-2b e PVC-2c, tendo sido alcançado um bom nível de proteção. Assim, não existem, atualmente, evidências sólidas do papel da estirpe vacinal na ineficácia da imunização; tanto a WSAVA como a AAHA defendem que as vacinas disponíveis no mercado conferem proteção contra as estirpes de PVC atualmente reconhecidas [9].

Em cachorros com progenitoras vacinadas, a ingestão de anticorpos maternos através do colostro é uma barreira defensora contra a infeção, mas também pode comprometer a eficácia da profilaxia vacinal, uma vez que estes impedem a replicação do vírus. Os níveis de anticorpos maternos começam a diminuir a partir das 8-12 semanas de idade, ou mais precocemente, dependendo da quantidade de anticorpos ingerida [4]. Esta, por sua vez, depende da concentração de imunoglobulinas no colostro e do volume de colostro ingerido, que é muito variável entre cachorros da mesma ninhada [1]. Assim, a chave de um protocolo vacinal bem-sucedido é a definição de uma janela temporal ideal para a imunização, que evite, por um lado, deixar os cachorros desprotegidos e, por outro, que haja inativação vacinal pelos anticorpos maternos [4]. Recomenda-se que a primovacinação ocorra entre a 6ª e a 8ª semana de vida e que os cachorros recebam reforços vacinais até às 16 semanas, inclusive, a cada 2 a 4 semanas. Em cães mais velhos (com mais de 16 semanas), recomendam-se duas tomas, igualmente separadas por 2 a 4 semanas. Concluída a primovacinação, recomenda-se uma nova toma após 1 ano e, a partir daí, a cada 3 anos [1,9].

A parvovirose está associada a morbilidade e mortalidade elevadas [1]. O tratamento precoce agressivo aumenta a probabilidade de sobrevivência e reduz o risco de desenvolvimento de complicações graves, que podem conduzir à morte do animal, se não forem controladas atempadamente. A monitorização atenta dos doentes, nomeadamente do estado geral, pressão arterial e perfusão, glicemia e parâmetros analíticos incluindo equilíbrio ácido-base e eletrólitos, é essencial para reconhecer anomalias que exijam abordagens terapêuticas específicas e melhorar a taxa de sucesso do tratamento como um todo [4]. Por norma, os cães recuperam ao fim de 7 a 10 dias, e a imunidade pós-infeção persiste durante toda a vida do animal [2]. No caso do Lobo, o tratamento foi iniciado mesmo antes de terem surgido os sinais gastrointestinais, o que permitiu controlar as perdas e evitar o choque. A principal complicação foi o desenvolvimento de edema periférico ligeiro na face e nos membros, consequência da hipoalbuminemia, mas que se resolveu 48 horas depois.

Referências bibliográficas:

1. Tuteja D, Banu K, Mondal B (2022). Canine parvovirology - A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 82:101765
2. Washabau RJ, Day MJ (Eds.) (2012). *Canine and feline gastroenterology* (1^a. ed.). Pensilvânia, Estados Unidos: W.B. Saunders.
3. Hao X, Li Y, Xiao X, Chen B, Zhou P, Li S (2022). The Changes in Canine Parvovirus Variants over the Years. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19):1-11.
4. Mazzaferro EM (2020). Update on Canine Parvoviral Enteritis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 50(6):1307–1325.
5. Favrot C, Olivry T, Dunston SM, Degorce-Rubiales F, Guy JS (2000). Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Veterinary Pathology*, 37(6):647–649.
6. British Small Animal Association [BSAVA] (2014). *BSAVA Small Animal Formulary* (8^a. ed.) Gloucester, Inglaterra: BSAVA.
7. Gaykwad C, Garkhal J, Chethan GE, Nandi S, De UK (2018). Amelioration of oxidative stress using N- acetylcysteine in canine parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41:68–75.
8. Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, Alfieri AF, Weese JS, Costa MC (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32:707–711.
9. Decaro N, Buonavoglia C, Barrs VR (2020). Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication?. *Veterinary Microbiology*, 247:108760.

ANEXO E.

Tabela 1. Hemograma do Lobo aquando da primeira consulta.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Leucócitos (10 ⁹ /L)	11,06	6,00-17,00
Basófilos (10 ⁹ /L)	0,00	0,00-0,12
Basófilos (%)	0,0	0,0-1,3
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	9,64	3,62-12,30
Neutrófilos (%)	87,2	52,0-81,0
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,15	0,04-1,62
Eosinófilos (%)	1,4	0,5-10,0
Linfócitos (10 ⁹ /L)	1,03	0,83-4,91
Linfócitos (%)	9,3	12,0-33,0
Monócitos (10 ⁹ /L)	0,24	0,14-1,97
Monócitos (%)	2,1	2,0-13,0
Eritrócitos (10 ¹² /L)	4,96	5,10-8,50
Hemoglobina (g/dL)	9,7	11,0-19,0
MCV (fL)	58,9	60,0-76,0
MCH (pg)	19,6	20,0-27,0
MCHC (g/L)	33,2	30,0-38,0
Hematócrito (%)	29,2	33,0-56,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	571	117-490
MPV (fL)	8,2	8,0-14,1

Tabela 2. Painel bioquímico sérico e ionograma do Lobo aquando da primeira consulta.

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
TP (g/dL)	4,3	5,0-7,2
ALB (g/dL)	2,4	2,6-4,0
ALP (U/L)	179	13-83
GLU (mg/dL)	132	75-128
TBIL (mg/dL)	0,2	0,1-0,5
IP (mg/dL)	8,6	1,9-5,0
TCHO (mg/dL)	187	111-312
GGT (U/L)	<10	5-14
ALT (U/L)	28	17-78
Ca (mg/dL)	11,9	9,3-12,1
CRE (mg/dL)	0,53	0,40-1,40
BUN (mg/dL)	17,1	9,2-29,2
Na (mEq/L)	141	141-152
K (mEq/L)	4,7	3,8-5,0
Cl (mEq/L)	99	102-117
GLOB (g/dL)	1,9	1,2-3,7
ALB/GLOB	1,3	0,7-1,9
Na/K	30,0	29,9-39,2

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos séricos alterados durante a hospitalização do Lobo.

Dia de hospitalização	Hemograma	Proteínas totais	Albumina
Dia 2	Hematócrito: 30,8% Hemoglobina: 107 g/dL	4,3 g/dL	2,4 g/DI
Dia 3	-	-	-
Dia 4	-	-	-
Dia 5	Neutrófilos: 14.3 x 10 ⁹ células/L Plaquetas: 922 x 10 ⁹ células/L Linfócitos: 0.45 x 10 ⁹ células/L	-	1,0 g/DI
Dia 6	-	-	-
Dia 7	Hemograma: 30.8% Leucócitos: 27,9 x 10 ⁹ células/L Neutrófilos: 24,4 x 10 ⁹ células/L Plaquetas: 851 x 10 ⁹ células/L		1,0 g/dL

Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia

Lia Inês Magalhães Noga

ICBAS

