

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

João Galvão de Oliveira Braga

Orientador:

Dr. Miguel Augusto Soucasaux Marques Faria

Co-Orientadores:

Dr. Stephen Kruth, Dr. Ameet Singh e Dr. Luis Gaitero (University of Guelph)

Dr. Sérgio Paiva (Clínica Veterinária de Monte dos Burgos)

Dr. Alfred Legendre (University of Tennessee)

Porto 2011

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MEDICINA E CIRURGIA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

João Galvão de Oliveira Braga

Orientador:

Dr. Miguel Augusto Soucasaux Marques Faria

Co-Orientadores:

Dr. Stephen Kruth, Dr. Ameet Singh e Dr. Luis Gaitero (University of Guelph)

Dr. Sérgio Paiva (Clínica Veterinária de Monte dos Burgos)

Dr. Alfred Legendre (University of Tennessee)

Porto 2011

RESUMO

O presente Relatório Final de Estágio do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária tem como objectivo a descrição e discussão de cinco casos clínicos da área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. O estágio teve a duração de 16 semanas, 6 das quais realizadas no Hospital Veterinário da Universidade de Guelph, 2 na Clínica Veterinária de Monte dos Burgos e 8 no Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee.

Na Universidade de Guelph, participei nas rotações de medicina interna, cirurgia de tecidos moles e neurologia e, na Universidade do Tennessee, nas rotações de medicina interna, radiologia e oncologia. Era da minha competência realizar a anamnese, exames de estado geral e dirigidos, lista de problemas, lista de diagnósticos diferenciais e sugestão do plano diagnóstico e terapêutico. A participação activa na realização dos exames complementares, acompanhamento e tratamento dos pacientes durante a hospitalização, comunicação da evolução do paciente com os proprietários (pessoalmente e via telefónica), escrita de notas de progressão, ordens clínicas e instruções de alta também eram da minha responsabilidade. Na Clínica Veterinária de Monte dos Burgos tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar os clínicos durante as consultas, cirurgias, exames complementares e tratamentos diários realizados nos animais hospitalizados.

Durante a realização do plano de estágio os meus objectivos eram sedimentar a matéria leccionada durante o curso e entrar em contacto com novos métodos de trabalho e técnicas inovadoras. É com grande prazer que destaco a excelência de ensino praticada na Universidade de Guelph e do Tennessee, que me permitiram alcançar largamente estes objectivos.

AGRADECIMENTOS

“El horizonte está en los ojos e no en la realidad. ”
A. Ganivet

Ao meu orientador, Dr. Miguel Faria, pela disponibilidade, simpatia e dedicação.

À Darlene Findlay, pela recepção, apoio e amizade excepcionais.

A todos os profissionais do Hospital Veterinário da Universidade de Guelph, em particular ao Dr. Stephen Kruth, pela forma como me aceitaram de braços abertos e me consideraram como um estudante local, atribuindo-me iguais responsabilidades e oportunidades.

Ao Dr. Alfred Legendre, Dra. Jennifer Stokes, Dra. Andrea Mathews e ao restante corpo clínico do Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee, pela fabulosa recepção e ensinamentos preciosos.

Ao Dr. Sérgio Paiva, Dra. Diana Marcachita, Dra. Marta Teixeira e Dr. Rodrigo Paiva, pela amizade e oportunidade de introdução na realidade veterinária portuguesa.

Ao Giuseppe, Sidney, Leon, Giacomo, Vanessa, Nora, Munish, Alexandre, Jakob, Inês, Ana, Gaby, Fernanda, Carolina, Gonzo, Marife, Joana e Carla pela companhia, apoio e amizade.

A todos os professores e clínicos da área de Animais de Companhia do ICBAS, pela formação, orientação e desenvolvimento intelectual.

Aos meus amigos Bernardo, Filipa, João Miguel, Daniela, Bruno, Ginie, Patrícia, Diana, Joana, Luís, Nuno, Miguel e Gil, pelo companheirismo e amizade.

Aos meus pais, Fátima e João, e irmãos, Carlos e Vasco, pelos conselhos, carinho, amor e exemplos que para mim representam.

À Diana, pela dedicação, preocupação, apoio e, sobretudo, pela amizade e amor ao longo destes 6 anos.

ABREVIATURAS

ADN – ácido desoxirribonucleico	mg – miligrama
AGL – ácidos gordos livres	Mg – magnésio
ALP – fosfatase alcalina	min – minuto
ALT – alanina aminotransferase	ml – mililitro
BID – duas vezes ao dia	mmHg – milímetro de mercúrio
CAAF – citologia aspirativa por agulha fina	mmol – milimol
CD – cetoacidose diabética	MOD – meningoenfalite de origem desconhecida
CHOP – ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona	MOPP – mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona
COP – ciclofosfamida, vincristina, prednisona	Na - sódio
Cl – cloro	ng – nanograma
cm – centímetro	NPH – neutral protamine Hagedorn
dL – decilitro	P – fósforo
DM – diabete <i>mellitus</i>	PCR – reacção em cadeia da polimerase
EUA – Estados Unidos da América	PLI – lipase pancreática imunorreactiva
FLAIR – fluid attenuation inversion recovery	PO – via oral
g – grama	ppm – pulsações por minuto
h – hora	QID – quatro vezes ao dia
IM – via intramuscular	RM – ressonância magnética
IRA – insuficiência renal aguda	rpm – respirações por minuto
IRC – insuficiência renal crónica	SID – uma vez ao dia
ITU – infecção do tracto urinário	SMOC – síndrome de malformação occipital caudal
IV – via intravenosa	SNC – sistema nervoso central
K - potássio	TC – tomografia computadorizada
kg – quilograma	TID – três vezes ao dia
L – litro	U - unidades
L-Asp – L-asparaginase	UI – unidades internacionais
LCR – líquido cefalorraquidiano	UW-25 – protocolo quimioterápico para linfossarcoma da Universidade de Wisconsin-Madison
LEN – leucoencefalite necrotizante	µL – microlitro
LHS – lipase hormono-sensível	°C – graus Celsius
LR – limite de referência	% - percentagem
MAT – teste de aglutinação microscópica	> - maior que
ME – meningoenfalite	< - menor que
MEG – meningoenfalomielitete granulomatosa	≤ - menor ou igual a
MEN – meningoenfalite necrotizante	
mEq – miliequivalente	

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Abreviaturas.....	v
Caso nº1: Urologia.....	1
Caso nº2: Neurologia.....	7
Caso nº3: Endocrinologia.....	13
Caso nº4: Respiratório.....	19
Caso nº5: Oncologia Clínica.....	25
Anexo I: Urologia.....	31
Anexo II: Neurologia.....	32
Anexo III: Endocrinologia.....	35
Anexo IV: Respiratório.....	36
Anexo V: Oncologia Clínica.....	36

Caso clínico nº1: Urologia – Insuficiência Renal Aguda por Leptospirose

Caracterização do paciente e motivo de consulta: Apresentou-se ao serviço de Medicina Interna a Lexi, cadela esterilizada, raça Pastor Alemão, com 5 anos de idade e 35 kg de peso, sendo o principal motivo de consulta «vômito e diarreia com início há cinco dias».

Anamnese: O Médico Veterinário que referiu o caso tinha recebido a Lexi dois dias antes, devido a vômito, diarreia, anorexia e letargia com 3 dias de duração. Aquando do exame físico, foi ainda detectado abdómen tenso e doloroso à palpação. Na altura, foram efectuados hemograma completo, sem anomalias encontradas, perfil bioquímico sérico e urianálise, detectando-se azotemia (ureia 59,1 mmol/L; creatinina 989 µmol/L) e hiperfosfatemia (5,22 mmol/L) marcadas, isostenúria (1,010), proteinúria (+1) e sedimento urinário activo (5-10 células epiteliais/campo 400x; 5-10 eritrócitos/campo 400x; 5-10 leucócitos/campo 400x; 1-10 cilindros granulares/campo 400x), não tendo sido efectuada cultura urinária (ver valores de referência na **Tabela 1, Anexo I**). Após a realização de radiografias abdominais foi também detectada nefromegalia bilateral. A Lexi foi hospitalizada de imediato, tendo sido submetida a fluidoterapia IV com uma solução poli-iónica isotónica à taxa de 180 ml/h, famotidina 0,5 mg/kg IV BID, sucralfato (suspensão 200 mg/ml) 5 ml PO TID e maropitant 1 mg/kg SC SID. O principal problema considerado foi Insuficiência Renal Aguda (IRA) e, como na zona de residência da Lexi (Ontário, Canadá) a incidência de Leptospirose tinha aumentado significativamente na última década (Goldstein 2010), foi-lhe administrada, preventivamente, ampicilina na dose 22 mg/kg IV TID. Durante o período total de hospitalização, a Lexi manteve sempre um estado poliúrico/polidipsico. Um dia após o início do tratamento, foi realizado novamente um perfil bioquímico sérico, que revelou diminuição da azotemia (ureia 39,6 mmol/L, creatinina 708 µmol/L) e da fosfatemia (3,13 mmol/L).

Na apresentação à consulta de referência, a proprietária referiu que a Lexi nunca tinha viajado e não tinha acesso a tóxicos ou lixo. Era o seu único animal de estimação e, anteriormente a este episódio, não lhe estava a ser administrado qualquer tipo de medicação. Apesar de viver numa casa com quintal privado, foi referido que a vedação não estava totalmente intacta, permitindo a passagem de pequenos animais selvagens. A Lexi não estava desparasitada, interna ou externamente, e apenas tinha realizado a primovacinação. Devido à perda do boletim de vacinas, não foi possível determinar os agentes contra os quais foi imunizada. A dieta incluía exclusivamente ração seca de qualidade superior. Além dos problemas referidos, não foram detectados outros achados anormais durante a anamnese dirigida aos sistemas.

Exame físico geral: A Lexi estava alerta e com temperamento nervoso. Apresentava uma condição corporal magra (2 numa escala de 5 pontos), e o grau de desidratação estimado foi <5%. Os movimentos respiratórios e o pulso eram normais, com frequência de 18 rpm e 78 ppm, respectivamente. A temperatura rectal foi de 38,1°C. As mucosas apresentavam-se rosadas, húmidas e brilhantes, com tempo de repleção <2 segundos avaliado na mucosa oral. O abdómen apresentava-se tenso à palpação e doloroso na zona craniodorsal, no entanto não foi possível detectar qualquer tipo de anomalia estrutural. Os gânglios linfáticos estavam normais, assim como a auscultação cardiopulmonar e a avaliação dos olhos e ouvidos. Após exame digital rectal, verificou-se a presença de fezes com consistência pastosa e de cor amarelo-acastanhado, não se detectando a presença de sangue, muco ou parasitas.

Lista de problemas: Vômito, diarreia, anorexia, letargia, dor abdominal, azotemia, hiperfosfatemia, poliúria e polidipsia suspeita, sedimento urinário activo (hematúria, piúria, cilindrúria, células epiteliais) e nefromegalia bilateral.

Diagnósticos diferenciais: Tendo em conta a informação fornecida pela anamnese, exame físico e exames complementares previamente efectuados, considerou-se como principal suspeita a presença de IRA, sendo que todos os sinais manifestados foram encarados como uma consequência desta. Deste modo, a lista de diferenciais incluí doenças infecciosas, como a

leptospirose e a pielonefrite, e ingestão de substâncias nefrotóxicas (etilenoglicol, metais pesados, entre outros).

Exames complementares (realizados no dia de entrada): **Hemograma completo**: sem alterações. **Perfil Bioquímico sérico**: hiperfosfatemia ligeira (2,00 mmol/L) e azotemia marcada (ureia 28,1 mmol/L, creatinina 465 µmol/L). Não foram encontradas anomalias nos restantes parâmetros analisados (electrólitos, enzimas hepáticas, glicose, colesterol, bilirrubina total/conjugada/livre, albumina, proteínas totais, amilase, lipase e PLI). **Urianálise** (colheita por cistocentese): urina incolor, transparente, densidade 1,008 e pH = 7,0. Presença ocasional de eritrócitos e células epiteliais (escamosas e transicionais) no sedimento. Não foi observada a presença de leucócitos ou bactérias. **Cultura urinária**: negativa. **Teste de aglutinação microscópica (MAT) para *Leptospira spp.***: titulação de anticorpos positiva para *L. autumnalis* (1:3200), *L. bratislava* (1:1600), *L. grippityphosa* (1:6400), *L. icterohaemorrhagiae* (1:100) e *L. pomona* (1:800). Negativa para *L. canicola* e *L. hardjo* (inferior a 1:100). **PCR para *Leptospira spp.*** (amostra de sangue): Resultado negativo. **Ecografia abdominal**: Presença bilateral de ligeira dilatação pélvica renal associada a nefromegalia. Ligeira acumulação de fluído retroperitoneal adjacente ao rim esquerdo. Bexiga marcadamente distendida.

Diagnóstico definitivo: Insuficiência Renal Aguda causada por Leptospirose.

Tratamento: Decidiu-se continuar o tratamento previamente instituído, recorrendo a fluidoterapia com um fluído cristalóide de manutenção, administração de famotidina, sucralfato e ampicilina, nas doses e vias anteriormente adoptadas. Visto que a Lexi já não apresentava vômitos, suspendeu-se a administração de maropitant. A alimentação foi alterada para uma dieta de qualidade superior própria para pacientes com patologias renais. O tratamento foi continuado ao longo de 5 dias, tendo a taxa de fluidoterapia sido gradualmente adaptada às necessidades da paciente (ver **Tabela 2, Anexo I**), apoiando-se em informação fornecida por testes rápidos de avaliação da composição electrolítica sérica, medição da pressão arterial, microhematócrito, proteínas totais séricas e peso corporal, medidos diariamente. Após a hospitalização, foi recomendado a alteração da antibioterapia para amoxicilina na dose 22 mg/kg PO TID durante 8 dias, e continuação da administração de sucralfato e famotidina por via oral durante 5 dias.

Discussão: A IRA resulta da queda abrupta da função renal e é geralmente causada por um insulto isquémico ou tóxico, embora a leptospirose esteja a emergir como uma importante etiologia. Outras causas de IRA incluem hipovolemia ou desidratação severa, agravamento de IRC pré-existente, obstrução das vias urinárias, entre outros (Nelson *et al.* 2009). É importante perceber que a disfunção e lesões tubulares causadas pela isquemia, tóxicos ou agentes infecciosos podem, por vezes, ser reversíveis, em contraste com as lesões do nefrónio encontradas em IRC (Shell 2009). A IRA possui três fases distintas: 1) Iniciação – refere-se ao período em que ocorre lesão tubular aguda. A função renal começa a diminuir, no entanto, se forem adoptadas medidas terapêuticas adequadas, é possível prevenir a evolução para a segunda fase; 2) Manutenção – nesta altura a função renal está estabilizada num novo e reduzido nível, caracterizado pela azotemia e défices de concentração de urina. As medidas terapêuticas, embora frequentemente essenciais para prevenir a morte do paciente, pouco contribuem para diminuir as lesões renais existentes ou melhorar a disfunção durante este período; 3) Recuperação – a reparação e regeneração do tecido renal é possível quando existem células tubulares viáveis e a membrana basal está intacta. Apesar de o organismo não conseguir reparar os nefrónios irreversivelmente danificados ou produzir novos nefrónios, a hipertrofia dos não afectados pode compensar adequadamente a redução do seu número total (Nelson *et al.* 2009). Os sinais clínicos de IRA estão relacionados com o excesso de produtos do metabolismo e são maioritariamente não-específicos, incluindo letargia, anorexia, vômito, diarreia e desidratação. Ocasionalmente pode ser detectado hálito urémico e úlceras na mucosa oral. A produção de urina pode ser variável, desde anúria completa até poliúria (Shell 2009). O diagnóstico de IRA secundária a lesão renal parenquimatosa torna-se a principal suspeita quando a azotemia tem um

desenvolvimento agudo e está associada a isostenúria persistente ou urina minimamente concentrada (Whittemore & Webb 2005). Desta forma, e como não existem marcadores biológicos específicos para determinar a presença, severidade ou recuperação de lesões do parênquima renal, o diagnóstico de azotemia aguda deve ser baseado numa ampla base de dados, fornecidos pela anamnese, exame físico, testes laboratoriais (hemograma completo, perfil bioquímico sérico, urianálise completa), imagiologia (ecografia, radiografia, TC, RM), biopsia renal e testes especiais (por exemplo títulos de MAT para *Leptospira spp.*) (Ettinger *et al.* 2004).

Em relação à Leptospirose, esta define-se como uma zoonose causada pelas bactérias do género *Leptospira*, sendo que apenas 6 a 8 dos mais de 250 serotipos existentes são de importância patogénica para o cão. Acreditava-se que os serotipos *L. icterohaemorrhagiae* e *canicola* eram responsáveis pela maioria dos casos, no entanto, e apesar de actualmente se saber que os serotipos mais comuns na América do Norte são a *L. grippityphosa*, *pomona* e *bratislava*, grande parte das vacinas modernas protegem apenas contra aqueles dois primeiros (Goldstein 2010). Embora se tenha confirmado uma diminuição na incidência de infecções provocadas pelos serotipos *canicola* e *icterohaemorrhagiae* após introdução desta vacina bivalente no mercado, verificou-se simultaneamente um aumento da prevalência de infecção pelos restantes serotipos, apoiando a hipótese de que ocorre pouca ou nenhuma protecção cruzada (Sessions & Greene 2004). As leptospirosas podem ser transmitidas através do contacto com urina, via placentar, venérea e por mordedura ou ingestão de tecidos infectados, visto que este microrganismo consegue penetrar através de feridas na pele e mucosas intactas. A urina é a principal via de excreção destas espiroquetas, sendo que habitats com água estagnada favorecem a sua sobrevivência no ambiente. Apesar de todos os mamíferos serem susceptíveis à infecção, os hospedeiros reservatório exibem mínima sintomatologia clínica, enquanto os hospedeiros não adaptados revelam sinais tipicamente mais severos. O cão constitui um hospedeiro reservatório apenas para o serotipo patogénico *L. canicola*. Relativamente aos outros serotipos, os pequenos roedores, animais de quinta, veados, entre outros, representam os principais reservatórios capazes de transportar e excretar leptospirosas na urina durante longos períodos de tempo (Goldstein 2010). Após penetração no hospedeiro, a bacteremia surge entre 3 a 8 dias. Frequentemente, as bactérias localizam-se no rim, nomeadamente nas células epiteliais tubulares, provocando uma nefrite intersticial que pode progredir para IRA ou IRC. Desta forma, além de prejudicarem a função renal, são expelidas pela urina, podendo a sua excreção persistir até 4 anos. Caso haja infecção do fígado, é comum a ocorrência de necrose hepática e icterícia. A infecção pode-se também estender para outros tecidos, incluindo o baço, endotélio vascular, pâncreas, sistema nervoso central, tracto genital e olhos, podendo causar meningite, infertilidade, vasculite, miosite, uveíte e sinais associados a coagulopatias (tosse e taquipneia secundárias a hemorragia pulmonar, petéquias, entre outros) (Morgan 2004). A leptospirose clínica pode ser de carácter agudo, subagudo e crónico, sendo que os sinais mais comuns incluem letargia, vômitos, anorexia, dor abdominal, poliúria e polidípsia. Icterícia e febre na apresentação inicial são incomuns e não devem ser usados como critério para determinar se o paciente deve ou não ser testado para a doença (Goldstein 2010). Na verdade, é de especial importância diagnosticar atempadamente a leptospirose, devido ao seu potencial zoonótico e à possibilidade do cão infectado servir como reservatório para outros animais e humanos. Visto que a sintomatologia é geralmente vaga e pouco específica, a combinação e interpretação conjunta de toda a informação clínicopatológica constitui a chave para considerar esta doença a principal suspeita. Deste modo, é necessário realizar uma anamnese rigorosa (incluir história de vacinação, região geográfica, contacto com animais selvagens e zonas pantanosas), exame físico, hemograma completo, painel bioquímico sérico, urianálise completa e perfil de coagulação (Morgan 2004). Infelizmente, não existem alterações patognomónicas de leptospirose observadas nestas análises, no entanto é frequente encontrar azotemia, elevação das enzimas hepáticas, alterações electrolíticas e elevação ligeira do valor de bilirrubina total sérica. Em animais severamente afectados pode

ainda surgir leucocitose, trombocitopenia e alteração dos parâmetros da coagulação. Evidências de proteinúria e glicosúria ligeiras, secundárias a lesão tubular aguda, podem também estar presentes. Comumente, a nefromegália é verificada aquando da avaliação imagiológica (ecografia, radiografia), embora a realização deste conjunto de técnicas seja mais importante para descartar outros diagnósticos diferenciais (Goldstein 2010). Com vista à obtenção de um diagnóstico definitivo, existem vários testes específicos para confirmar o contacto ou a presença da bactéria no organismo. O teste mais usado na actualidade é o MAT, em que são analisados os títulos séricos de anticorpos contra os vários serotipos de *Leptospira*. Existem diversos problemas inerentes à performance deste teste, incluindo a persistência de anticorpos em infecções subclínicas e, ainda mais relevante, a não distinção entre anticorpos produzidos por uma exposição verdadeira e aqueles produzidos após vacinação. O pico de títulos MAT dá-se entre a terceira e quarta semana pós-exposição, sendo que a presença de títulos elevados ($> 1:800$) contra serotipos não-vacinais e títulos baixos ($\leq 1:400$) contra serotipos vacinais, acompanhados por sinais típicos de leptospirose, são considerados fortemente sugestivos de infecção activa (ver **Esquema 1, Anexo I**). Sabendo que raramente as amostras sanguíneas são positivas ao MAT até uma semana pós-exposição, a avaliação rotineira dos títulos de convalescença representa a forma mais fiável de usar este teste. Um aumento de 4 vezes dos títulos de convalescença em relação ao nível basal de títulos MAT é consistente com infecção activa, sendo que se se iniciar a antibioterapia numa fase inicial da doença, a segunda amostra deve ser colhida 1 a 2 semanas após a primeira, em vez da janela de 3 semanas frequentemente utilizada, já que o tratamento tende a diminuir a magnitude dos títulos (Goldstein 2010, Ettinger *et al.* 2004). A cultura da bactéria a partir do sangue ou urina constitui o teste *gold standard* no diagnóstico de leptospirose, apesar de ser difícil de aplicar, visto que é necessário a colocação da amostra num meio especial de cultura previamente a qualquer antibioterapia (Goldstein 2010). Por sua vez, a visualização directa das espiroquetas em microscopia de fundo escuro é possível em alguns casos, no entanto este método possui sensibilidade e especificidade baixas, não sendo recomendado na actualidade (Goldstein 2010). Já o PCR tem-se tornado cada vez mais comum como forma de diagnóstico de doenças infecciosas. A análise simultânea de urina e sangue por este método, previamente à antibioterapia, representa a forma ideal de testagem, na medida em que a amostra de sangue tende a ser positiva em infecção precoce e a amostra de urina revela-se positiva mais tardiamente (Goldstein 2010).

No caso da Lexi, o diagnóstico de IRA foi confirmado pela presença de azotemia marcada e isostenúria persistente, reflectindo retenção de catabolitos por redução da função renal e incapacidade de concentrar urina. A elevação do valor sérico de fósforo também apoiou a hipótese de disfunção renal. Adicionalmente, a anamnese e sintomatologia clínica eram fortemente consistentes com IRA e a avaliação imagiológica abdominal revelou nefromegalia, um achado comum nesta situação. O facto de se ter verificado sedimento urinário activo, com presença de leucócitos, eritrócitos e cilindros granulares, associado a ligeira proteinúria, fortaleceu a hipótese de lesão renal. Apesar de se ter efectuado cultura urinária através de amostra colhida por cistocentese, esta deveria ter sido realizada aquando da primeira avaliação, anteriormente a qualquer tratamento, de forma a descartar infecção do tracto urinário e/ou leptospirose. Embora não estivessem presentes outros sinais laboratoriais típicos de IRA (por exemplo hipercalemia, acidose metabólica e glicosúria), a partir dos dados anteriores foi possível assumir seguramente esta desordem como o principal problema a investigar. Entre as diversas etiologias de IRA ponderadas aquando da apresentação da Lexi, a ingestão de tóxicos e a pielonefrite foram consideradas menos prováveis, devido à ausência de qualquer informação na anamnese indicativa de exposição a tóxicos e por não haver evidência de sinais prévios consistentes com ITU (por exemplo disúria, polaquiúria e estrangúria) (Nelson *et al.* 2009). A leptospirose foi, portanto, encarada como a causa mais provável. Com vista a investigar esta etiologia, foi realizada cultura urinária, um teste PCR e um teste MAT para *Leptospira spp.*,

ambos em amostras de sangue. O resultado da cultura foi negativo, muito provavelmente pelo facto de se ter iniciado a administração de ampicilina nas 48 horas anteriores à sua realização. Similarmente, o teste PCR para *Leptospira spp.* foi também negativo, no entanto este não foi considerado útil pelo valor preditivo negativo, mas sim pelo valor preditivo positivo, já que a probabilidade de detecção de leptospiremia é fortemente reduzida apenas algumas horas após o início da administração de antibióticos (Sessions & Greene 2004). Finalmente, após realização do teste MAT, confirmou-se com um elevado grau de confiança a leptospirose como estando na origem da IRA observada, visto que títulos iguais ou superiores a 1:6400, verificados para o serotipo *L. grippityphosa*, são suficientes para considerar altamente provável a infecção por este agente (ver **Esquema 1, Anexo I**). Na verdade, mesmo não tendo sido possível determinar o serotipo das bacterinas administradas à Lexi no primeiro ano de vida, facto que poderia influenciar a autenticidade do resultado do teste MAT, está descrito que os títulos de IgG para *Leptospira spp.* começam a decrescer três meses após a primovacinação e a protecção vacinal dura cerca de um ano (Sessions & Greene 2004), sendo, por esta razão, extremamente improvável que os resultados obtidos tivessem origem vacinal.

A eliminação do factor causal e o suporte dos pacientes até que o parênquima renal se consiga regenerar constituem os dois objectivos essenciais no tratamento de IRA. Embora a fluidoterapia seja a chave do tratamento, o risco de oligúria e anúria faz com que a monitorização dos parâmetros hemodinâmicos e débito urinário sejam críticos para a prevenção da sobrecarga de fluidos. Desta forma, medições repetidas da pressão venosa central e algaliação urinária deveriam ter sido realizadas durante a abordagem da Lexi. Mesmo assim, outros procedimentos como a medição diária da pressão arterial, peso corporal, hematócrito e proteínas séricas totais, podem também ser realizados para monitorizar a reposição de défices hídricos e fluidoterapia de manutenção, tendo estes já sido efectuados nesta paciente. Não foi fornecida informação relativa à abordagem inicial da Lexi pelo Médico Veterinário que a referiu, no entanto, é consensual que em IRA a rehidratação adequada durante as primeiras 4 a 6 horas é essencial, visto que a desidratação persistente causa hipoxia renal e consequente necrose tubular (Whittemore & Webb 2005). Até nos animais que não parecem clinicamente desidratados devemos assumir que 5% de desidratação subclínica presente, sendo importante repor este défice para evitar hipoperfusão (Shell 2009). Já animais severamente hipovolemicos podem beneficiar de um bólus inicial com um fluído poli-iónico isotónico (por exemplo 45-90 ml/kg dividido em quatro partes). Uma vez que os défices hídricos estejam corrigidos, deve-se iniciar a fluidoterapia de manutenção, que tem como objectivo atender as necessidades do animal. O cálculo da quantidade de fluidos a administrar ao paciente é realizado com base na estimativa das suas perdas diárias, feita através da medição da produção de urina e estimativa das perdas gastrointestinais (vómitos, fezes) e insensíveis (vapor de água libertado pela respiração e pele, correspondente a 20 ml/kg/dia). A fluidoterapia deve promover uma diurese superior a 1-2 ml/kg/hora (idealmente cerca de 2-5 ml/kg/hora). Empiricamente, de forma a cumprir este último ponto, pode-se optar por adoptar uma taxa de fluidoterapia 1,5 a 2,5 vezes superior à de manutenção (cerca de 44-66 ml/kg/dia), no entanto deve-se sempre monitorizar os parâmetros anteriormente descritos para evitar a sobrehidratação. Nesta fase, os fluidos cristalóides de manutenção são preferidos aos poli-iónicos, já que estes últimos poderão conter demasiado sódio para a manutenção (Shell 2009). No caso da Lexi, decidiu-se continuar a fluidoterapia com um fluído cristalóide de manutenção, tendo a taxa variado entre 80 e 160 ml/hora (1 a 2 vezes a taxa de manutenção), de acordo com as necessidades da paciente (ver **Tabela 2, Anexo I**). Embora não tenha sido o caso, em pacientes hidratados e com produção insuficiente de urina deve ser administrado um diurético (furosemida, manitol) ou um vasodilatador renal específico (dopamina). Já a hipercalemia pode ser resolvida através da promoção da diurese com fluidos sem potássio, através da administração de furosemida (espoliador de potássio) e, quando grave, através da administração de insulina e/ou dextrose, sendo simultaneamente administrado cálcio devido ao seu efeito protector do

miocárdio. Durante a fase diurética da IRA a hipocalcemia pode também ocorrer, sendo facilmente corrigida através da suplementação da fluidoterapia com cloreto de potássio (KCl) a uma taxa não superior a 0,5 mEq/kg/hora. Os desequilíbrios ácido-base constituem outra alteração comum na IRA, nomeadamente a acidose metabólica, devendo ser corrigida através da realização de fluidoterapia e, nos casos mais graves, recorrendo à administração de bicarbonato de sódio (Shell 2009). Felizmente, a Lexi não possuía outras alterações séricas além de azotemia e hiperfosfatemia, que normalizaram gradualmente ao longo da hospitalização, sem necessidade de terapia adicional. A hiperfosfatemia foi resolvida ao fim de apenas um dia, mas caso fosse persistente, poderiam ser adicionados quelantes de fósforo à dieta. Visto que a falha renal se encontra frequentemente associada a um aumento da produção de ácido gástrico, decidiu-se continuar o tratamento com famotidina e sucralfato, de modo a controlar os efeitos gastrointestinais das toxinas urémicas (Shell 2009). Tendo em conta que a Lexi vivia numa zona em que a incidência de leptospirose estava a aumentar, o Médico Veterinário que inicialmente a consultou optou por iniciar de imediato o tratamento com ampicilina. Na verdade, as penicilinas e os seus derivados são os antibióticos de primeira opção para eliminar a leptospiremia, no entanto não são eficazes para eliminar o estado de portador. A penicilina G (25000-40000 U/kg IM/SC/IV BID) ou a ampicilina (22 mg/kg PO/SC/IV TID/QID) são frequentemente usadas nesta situação, sendo administradas preferencialmente por via parenteral, quando está presente vômito. Neste caso, e em todos os animais severamente azotemicos, é recomendado reduzir a dose para metade ou duplicar o intervalo da administração até normalização da azotemia, devido à excreção maioritariamente renal das penicilinas. Uma vez que o vômito tenha cessado e se inicie a administração de fármacos por via oral, é preferível alterar o antibiótico para amoxicilina (22 mg/kg PO TID/QID), devido ao seu maior índice de absorção. A administração desta classe de antibióticos deve completar duas semanas, daí a prescrição de amoxicilina para a Lexi durante mais oito dias. Finalmente, de forma a eliminar o estado de portador deve ser administrada doxiciclina (2,5-5 mg/kg PO BID) durante também duas semanas. A dose deste antibiótico não precisa de ser ajustada em pacientes com falha renal, na medida em que este fármaco é maioritariamente excretado nas fezes (Sessions & Greene 2004). Este seria o próximo passo a realizar na Lexi, assim como reavaliação ecográfica renal e monitorização atenta, durante pelo menos seis a doze meses, da possibilidade de reaparecimento de azotemia, alterações electrolíticas e desequilíbrios ácido-base. Embora em alguns casos de leptospirose os animais possam ficar com danos renais permanentes e consequente IRC, a recuperação clínica é, geralmente, completa. Deste modo, devido ao melhoramento drástico da azotemia e desaparecimento total dos sinais clínicos da Lexi durante a hospitalização, o prognóstico fornecido para a remissão completa da doença foi bom.

Bibliografia

- Ettinger SJ, Feldman EC (2004) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Sixth edition, Elsevier Saunders, Chapters 163, 165, 257, 258
- Goldstein RE (2010) “Canine Leptospirosis”, Elsevier Inc., **Vet Clin Small Anim** 40, 1091-1101
- Morgan RV (2004) “Leptospirosis (Zoonotic)”, Veterinary Information Network
- Nelson RW, Couto CG (2009) **Small Animal Internal Medicine**, Fourth edition, Mosby Elsevier, Chapters 41, 42, 44, 95
- Sessions JK, Greene CE (2004) “Canine Leptospirosis: Treatment, Prevention, and Zoonosis”, Compendium – VetLearn.com, 700-705
- Shell L (2009) “Acute Renal Failure (IRA)”, Veterinary Information Network
- Whittemore JC, Webb CB (2005), “Beyond Fluid Therapy: Treating Acute Renal Failure”, Compendium – VetLearn.com, 288-297

Caso clínico nº2: Neurologia – Meningoencefalite de Origem Desconhecida

Caracterização do paciente e motivo de consulta: Apresentou-se ao serviço de Neurologia a Molly, cadela esterilizada, raça Yorkshire Terrier, 7 anos de idade e 2,1 kg de peso, sendo o principal motivo de consulta «hemiparesia direita progressiva».

Anamnese: O Médico Veterinário que referiu o caso tinha examinado pela primeira vez a Molly há 2 semanas atrás, tendo identificado fraqueza e claudicação aguda do membro pélvico direito. Após realização de um exame radiográfico do mesmo membro, sem anormalidades detectadas, recomendou a administração de meloxicam, na dose recomendada para a espécie e peso do animal. Uma semana após o início da medicação, a Molly apresentou-se novamente à consulta, verificando-se progressão e agravamento da claudicação, associada a arrastamento intermitente do membro afectado. Também foi detectada a presença de marcha em círculo para a esquerda, ataxia e défices propioceptivos em ambos os membros pélvicos e no torácico direito. A Molly foi submetida a exame radiográfico de toda a extensão da coluna vertebral e às articulações coxofemoral e femorotibial, bilateralmente, não tendo sido detectada qualquer anormalidade. Foi aconselhado aos proprietários a interrupção da administração de meloxicam até apresentação à consulta de referência a um serviço especializado em neurologia veterinária. Na altura da consulta por parte do serviço de neurologia, a paciente tinha acesso a interior e exterior privado, sem acesso a tóxicos ou lixo. Estava correctamente vacinada e desparasitada, interna e externamente. A dieta incluía ração seca de qualidade superior e, por vezes, ração húmida da mesma marca. A Molly nunca tinha viajado para além da sua zona de residência (Ontário, Canadá) e não tinha contacto com outros animais. A anamnese dirigida aos sistemas revelou diminuição da actividade e ligeira letargia desde o início do problema, mantendo-se o apetite sempre normal. Além dos sinais neuromusculares anteriormente referidos, não foram identificados outros problemas relacionados com os restantes sistemas.

Exame físico geral: A Molly estava alerta e com temperamento nervoso. Apresentava uma condição corporal magra (2 numa escala de 5 pontos) e o grau de desidratação estimado foi <5%. Os movimentos respiratórios e o pulso eram normais, com frequência de 32 rpm e 140 ppm, respectivamente. A temperatura rectal foi de 38,4°C. Não se observaram fezes aderidas ao termómetro, nem a presença de sangue, muco ou parasitas. A palpação abdominal revelou-se normal e sem dor evidente. Todos os gânglios linfáticos palpáveis (mandibulares, pré-escapulares, axilares acessórios e poplíteos) estavam normais. A auscultação cardiopulmonar e os exames dos ouvidos e olhos também não revelaram anormalidades. As mucosas apresentavam-se rosadas, húmidas e brilhantes, com tempo de repleção <2 segundos avaliado na mucosa oral.

Exame neurológico: Estado mental – Alerta e responsivo. Postura e marcha – Em estação verificou-se aumento da base de sustentação por parte do membro torácico direito e colapso ocasional do membro pélvico direito. Em movimento estava presente ataxia dos quatro membros, mais pronunciada nos direitos, assim como hemiparesia direita de carácter espástico e marcha em círculo para a esquerda. Pares cranianos – Resposta diminuída do reflexo de ameaça direito e ausente no teste de estimulação do septo nasal direito. Sem assimetria facial presente. Reacções posturais - Resposta à prova do salto diminuída por parte dos membros direitos e atraso do posicionamento propioceptivo por parte dos quatro membros, no entanto, mais marcada do lado direito. Reflexos miotáticos – Reflexo flexor do membro torácico direito diminuído. Arreflexia panicular. Palpação e Sensibilidade – Sensibilidade e tónus muscular normal em todos os membros. Sem dor à palpação e manipulação dos membros, pescoço e músculos epaxiais.

Lista de problemas: Ataxia e défice propioceptivo dos quatro membros (mais pronunciados nos direitos); hemiparesia direita; tendência de marcha em círculo para a esquerda; diminuição da resposta do reflexo de ameaça direito; resposta ausente no teste de estimulação do septo nasal

direito; diminuição da resposta do reflexo flexor do membro torácico direito e arreflexia panicular.

Localização da lesão: Foi considerada lesão multifocal com focos de lesão localizados no tálamo-cortex esquerdo e entre os segmentos C1-T2 da medula espinal.

Diagnósticos diferenciais: Inclui desordens inflamatórias de origem não-infecciosa – Meningoencefalomielite Granulomatosa (MEG), Meningoencefalite Necrotizante (MEN), Leucoencefalite Necrotizante (LEN) – de origem infecciosa – Meningoencefalomielite bacteriana (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Listeria spp.*), vírica (esgana), fúngica (*Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*), protozoária (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*), por rickettsias (*Erlichia spp.*, *Rickettsia rickettsii*) e parasitária (*Cuterebra*, *Toxocara canis*) – neoplasias (glioma, meningioma, secundárias) e anomalias congénitas (siringomielia, hidromielia, malformação occipital caudal).

Exames complementares: Hemograma completo: sem alterações. Perfil bioquímico sérico: todos os parâmetros analisados (electrólitos, enzimas hepáticas, ureia, creatinina, glicose, colesterol, bilirrubina total/conjugada/livre, albumina, proteínas totais, amilase e lipase) encontravam-se dentro dos limites de referência. Urianálise (por cistocentese): cor amarela, transparente, densidade 1,040 (LR = 1,015-1,045) e pH = 6,0 (LR = 5,5 – 7). Tira reactiva urinária e a observação do sedimento sem qualquer anormalidade. Não foi efectuada cultura urinária. Análise do líquido cefalorraquidiano: transparente, incolor, contagem de células nucleadas total ligeiramente elevada (10 células/ μ L; LR <3 células/ μ L), hiperproteínorráquia ligeira (50 mg/dL; LR <30 mg/dL). As células encontradas eram todas mononucleares (59% grandes, 41% pequenas) com evidência de vacuolização. Achados consistentes com pleiocitose mononuclear ligeira. Ressonância Magnética do crânio e da coluna vertebral cervical (ver **Figuras, Anexo II**): Crânio - Aumento difuso do sistema ventricular. No lobo frontal esquerdo está presente uma lesão, ocupando uma área de 0,9 x 1,5 cm, caracterizada por cavitação focal de fluído e captação periférica de contraste. A parte ventrocaudal do cerebelo está ligeiramente deslocada em direcção ao *foramen magnum*. Coluna vertebral cervical – O canal central apresenta-se marcadamente dilatado, sendo que em algumas áreas ocupa mais de 50% do diâmetro da medula espinal. A dilatação não é uniforme, sendo mais pronunciada na região cervical cranial e na região torácica cranial, tornando-se mais estreita entre estas duas áreas.

Diagnóstico definitivo: Meningoencefalite de Origem Desconhecida (provável Meningoencefalite Necrotizante), associada a Síndrome de Malformação Occipital Caudal (SMOC).

Tratamento: Dexametasona - um comprimido de 0,5 mg PO, com comida, SID; Omeprazol (suspensão 2mg/mL) - 1mL PO, com comida, SID, durante 7 dias; Sucralfato (suspensão 200mg/mL) – 2,5mL PO, 1 hora antes ou 2 horas depois da refeição, TID, durante 7 dias.

Discussão: Muitas doenças neurológicas ocorrem primariamente ou exclusivamente em áreas específicas do sistema nervoso central (SNC). Estas desordens causam, geralmente, sinais clínicos que permitem a localização da lesão a uma área discreta do sistema nervoso, no entanto, existem doenças que o podem afectar simultaneamente em diferentes áreas anatómicas e/ou funcionais (ver **Tabela 1, Anexo II**). Nestas situações, o conjunto de sinais clínicos observado resulta da disfunção das distintas zonas neuroanatómicas afectadas. É, também, possível encontrar sintomatologia que indique envolvimento de diferentes níveis neuroanatómicos, quando mais do que uma doença está presente no mesmo animal (por exemplo, um tumor cerebral associado a extrusão de um disco cervical). Desta forma, quando estão presentes sinais neurológicos que indicam o envolvimento de diferentes áreas do SNC, é razoável pensar não só nas doenças que podem provocar lesões multifocais, mas também na eventual presença de diferentes doenças que estejam a afectar simultaneamente este sistema (Ettinger *et al.* 2004).

Em relação aos distúrbios da marcha, estes constituem uma das apresentações neurológicas mais comuns, podendo ser causados por défices da coordenação (ataxia), por

alterações da força durante o movimento voluntário (paresia) ou, mais frequentemente, por uma combinação de ambos. A ataxia pode ser classificada como proprioceptiva, quando há envolvimento da medula espinal ou nervos periféricos, vestibular e cerebelar. A paresia, por sua vez, pode ter também várias origens, podendo ser flácida, quando o MNI está afectado, ou espástica, quando o MNS está afectado. No caso específico de hemiparesia, esta pode resultar de uma lesão ipsilateral localizada entre T2 e o mesencéfalo caudal, ou de uma lesão contralateral no cérebro ou mesencéfalo rostral. Já a marcha em círculo, outra apresentação comum, pode ser causada por uma lesão no sistema vestibular ou por uma lesão assimétrica focal no córtex cerebral. Na primeira, é comum encontrar outros sinais indicativos de envolvimento vestibular, como cabeça pendente, nistagmo e estrabismo. Curiosamente, a descrição de círculos em ambas é, geralmente, ipsilateral à lesão (Platt & Olby 2004).

No caso da Molly, o facto de estar presente ataxia e défice de propriocepção nos quatro membros, associado a bom tónus muscular e reflexos miotáticos normais nos membros pélvicos e torácico esquerdo, indicava para uma lesão cranial a C6, causando sinais neurológicos típicos de MNS. Visto que coexistia hemiparesia direita de carácter espástico, associada a marcha em círculo para a esquerda, diminuição da resposta do reflexo de ameaça direito e ausência de resposta no teste de estimulação do septo nasal direito, localizou-se também uma lesão assimétrica no tálamo-cortex esquerdo. A resposta diminuída do reflexo flexor do membro torácico direito associada a arreflexia panicular total (indicativo de lesão entre C8-T1) apontavam por sua vez para uma lesão entre os segmentos medulares C6-T2, embora esteja descrito que a dor com origem em C1-C5 possa também causar reflexo flexor fraco (Platt & Olby 2004). Finalmente, as lesões cerebrais em cães, apesar de poderem contribuir para a indução de défices proprioceptivos, não estão geralmente relacionadas com a presença de ataxia proprioceptiva, sendo mais comum observar fraqueza e dificuldade para iniciar a marcha (Platt & Olby 2004). Deste modo, considerou-se provável a existência múltiplos focos de lesão medulares, levando por fim à localização das lesões no tálamo-cortex esquerdo e entre os segmentos C1-T2.

As meningoencefalites (ME) são o grupo mais comum de doenças que provocam sinais neurológicos multifocais, podendo ter origem infecciosa ou não-infecciosa (Ettinger *et al.* 2004). Como regra geral, possuem carácter agudo e progressivo, com distribuição multifocal ou difusa e, geralmente, assimétrica no SNC. Os sinais podem ser vários, reflectindo a localização dos focos inflamatórios (Platt & Olby 2004). Sinais neurológicos intracraniais (alterações comportamentais e do estado mental, convulsões), incluindo défices dos pares cranianos, e relacionados com lesões na medula espinal (ataxia, paresia) são os mais frequentemente detectados (Ettinger *et al.* 2004). Quando ocorre inflamação das meninges, também pode estar presente dor e rigidez cervical (Ettinger *et al.* 2004, Platt & Olby 2004). Animais com infecções do SNC podem não apresentar envolvimento sistémico, portanto, a ausência de febre, anorexia e depressão, assim como a presença de hemograma normal, não devem ser usados como argumentos para excluir este tipo de etiologia (Platt & Olby 2004). Desta forma, e com vista a distinguir entre os diversos diagnósticos diferenciais que podem causar sinais neurológicos multifocais, deve-se incluir na abordagem diagnóstica não só um painel laboratorial mínimo (hemograma completo, painel bioquímico sérico e urianálise), mas também radiografias torácicas (\pm ecografia abdominal) para descartar doenças sistémicas e metástases neoplásicas, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do SNC, e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Ettinger *et al.* 2004).

Em relação à abordagem diagnóstica da Molly, a anamnese, exame físico e exame neurológico permitiram confirmar um problema com origem neurológica multifocal, de carácter agudo, progressivo e sem envolvimento sistémico. Depois de realizado o painel laboratorial mínimo, sem qualquer alteração anormal encontrada, associado ao facto de não terem sido encontrados sinais indicativos de lesão nos exames radiográficos executados pelo Médico

Veterinário anterior, optou-se pela realização de análise do LCR e ressonância magnética ao crânio e à coluna vertebral cervical, sob anestesia geral. Após interpretação dos resultados obtidos, a Molly foi finalmente diagnosticada com Meningoencefalite de Origem Desconhecida (MOD; provável Meningoencefalite Necrotizante) e Síndrome de Malformação Occipital Caudal.

De facto, o termo MOD foi recentemente instituído para designar os casos de meningoencefalite em que os achados clínicos sugerem etiologia não-infecciosa e que carecem simultaneamente de diagnóstico definitivo através de análise histopatológica (Granger *et al.* 2009). Nestas situações, pensa-se que ocorra uma resposta imune aberrante contra o tecido do SNC, constituindo a MEG, MEN e LEN o grupo de doenças geralmente diagnosticadas aquando do exame histopatológico *post-mortem* (Talarico & Schatzberg 2009). Apesar de estas patologias poderem atingir qualquer tipo de cão, as fêmeas adultas de raças pequena e miniatura estão descritas como as mais frequentemente afectadas, sendo que a apresentação de sinais neurológicos de origem unifocal é a mais comum (60% MOD, 66% MEG, 77% MEN) (Granger *et al.* 2009), no entanto localizações neuroanatómicas multifocais e difusas representam também uma importante fracção (Talarico & Schatzberg 2009). Ocasionalmente, sinais sistémicos como pirexia e leucocitose podem estar presentes (Talarico & Schatzberg 2009). O diagnóstico definitivo destas desordens só é possível através de análise histopatológica, podendo a recolha de amostras ser efectuada através de biópsia guiada por TC ou aquando da necrópsia (Talarico & Schatzberg 2009). A biópsia guiada por TC raramente é utilizada, visto que a pequena porção de tecido analisado pode não reflectir as alterações totais presentes, além de que não pode ser aplicada em alguns locais do SNC e requer equipamento especializado (Granger *et al.* 2009). Deste modo, a análise do LCR e a imagiologia avançada combinados constituem a abordagem mais comum para atingir o diagnóstico *antemortem*, mesmo que seja apenas de carácter presuntivo. No caso da Molly, os resultados da primeira análise revelaram hiperproteínorráquia e pleiocitose mononuclear ligeiras, confirmando a natureza inflamatória da doença e apoiando a hipótese de ME imunomediada. Embora ocorra muita variação nos valores de proteínas totais e na contagem celular em casos de MOD, podendo estes nem estar alterados, é comum haver uma ligeira elevação de ambos (Talarico & Schatzberg 2009). A mediana da concentração proteica para MOD é de cerca 0,54 mg/dL e os linfócitos são, em 71% das vezes, as células predominantes. Em casos confirmados de MEG e MEN estes valores variam apenas ligeiramente, sendo que para a MEN a principal diferença é a presença frequente de igual número de monócitos e linfócitos (Granger *et al.* 2009), facto verificado aquando da análise do LCR da Molly. Elevações de outros tipos celulares podem também ocorrer, mas estão presentes apenas numa pequena fracção dos casos (<10%) (Granger *et al.* 2009). Em relação à imagiologia avançada, a RM é a técnica de primeira escolha no diagnóstico de ME, visto que oferece excelente detalhe anatómico, enquanto a aparência da ME na TC assume formas variadas e não-específicas (Talarico & Schatzberg 2009). Após análise cuidada da RM da Molly, identificou-se uma lesão irregular no lobo frontal esquerdo, localizada na matéria branca subcortical e envolvendo parte da matéria cinzenta. Esta possuía uma área central hipointensa em T₁ que não era totalmente suprimida em T₂ FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery* - outra sequência frequentemente utilizada que tem como objectivo suprimir o sinal de água livre). As áreas periféricas e a própria lesão eram hiperintensas em T₂, T₂ FLAIR e iso a hiperintensas em T₁, apresentando-se mais brilhantes quando analisadas com gadolínio em T₁. A lesão foi, portanto, caracterizada como inflamatória, estando presente edema periférico e cavitação focal central de fluído. Na verdade, achados comuns de MEN e LEN incluem lesões hiperintensas em T₂ e iso/hipointensas em T₁, geralmente assimétricas e multifocais no prosencéfalo, invadindo a matéria branca subcortical. O realce de contraste em T₁ costuma ser ligeiro, reflectindo áreas de inflamação e edema vasogénico periférico, e áreas de cavitação costumam estar presentes em ambas as doenças, reflectindo malácia ou necrose com liquefacção (Talarico & Schatzberg

2009). Deste modo, tendo em conta que a informação fornecida pela RM e a análise do LCR da Molly são consistentes com MEN, e sabendo que esta é a patologia mais frequentemente diagnosticada no exame *post-mortem* de Yorkshire Terriers com MOD (Granger *et al.* 2009, Talarico & Schatzberg 2009), concluiu-se que o diagnóstico mais provável, neste caso, seria MEN. Contudo, também na RM se detectou marcada dilatação do canal central medular (hidromiélia), existindo cavitação nas regiões cervical e torácica cranial (siringomiélia), associada a dilatação difusa do sistema ventricular. Imagens transversas revelam que estas lesões se encontram nos funículos dorsais e dorsolaterais da medula, surgindo como hiperintensas em T₂ e hipointensas em T₁ e T₂ FLAIR. A causa desta acumulação de LCR pode ser explicada pela presença de uma malformação occipital caudal, evidenciada pela compressão e conseqüente deslocamento rostral da porção caudal do cerebelo, obliteração do espaço subaracnóide dorsal ao nível da junção cervicomedular e herniação do cerebelo através do *foramen magnum*. Os sinais mais frequentes de SMOC incluem hiperestesia cervical, paresia dos membros torácicos típica de MNI, sendo geralmente mais grave do que a paresia encontrada nos membros pélvicos, disfunção cerebelovestibular e, por vezes, convulsões (Dewey *et al.* 2004). Apesar desta doença de origem genética se manifestar caracteristicamente em cães adultos de raças pequenas, é de progressão lenta e muitos pacientes permanecem assintomáticos durante toda a vida (Dewey *et al.* 2004). As lesões relacionadas com a SMOC encontradas na RM da Molly são de natureza crónica e, mesmo podendo estar a contribuir para alguns dos sinais encontrados, provavelmente não são responsáveis pelo seu desenvolvimento súbito, além de que a sintomatologia clínica encontrada não é a típica da SMOC.

Existem diversos protocolos descritos para o tratamento da MOD e, embora praticamente todos assentem em terapia imunossupressora, é improvável a identificação de um protocolo “gold standard”, visto que a MOD representa várias patologias diferentes (Talarico & Schatzberg 2009). Por outro lado, quando o paciente não responde ao tratamento, não existem alternativas eficazes para o seu controlo, culminando invariavelmente na morte ou eutanásia precoce do animal (Talarico & Schatzberg 2009). A maioria dos clínicos trata a MOD através da administração de corticosteróides (prednisona ou dexametasona). Dependendo da severidade dos sinais e do índice de suspeita para doença infecciosa, alguns optam por usar doses antiinflamatórias de corticosteróides enquanto aguardam os resultados das serologias e testes PCR para as doenças infecciosas regionais. Se o índice de suspeita for extremamente alto para doença inflamatória idiopática, muitos autores preferem iniciar o tratamento directamente com doses imunossupressoras (Talarico & Schatzberg 2009). A resposta pode ser variável e temporária, no entanto a evolução inicial costuma ser favorável. A dose de corticosteróides é posteriormente reduzida, de forma gradual, até à mínima efectiva (Granger *et al.* 2009). Fármacos imunomoduladores, como citosina arabinosídeo, ciclosporina, lomustina e azatioprina têm sido descritos como forma de imunossupressão adicional, com vista não só a aumentar a eficácia de resolução dos sinais e aumento da esperança média de vida, mas também como forma de auxílio na diminuição da dose dos corticosteróides, atenuando deste modo a ocorrência de efeitos secundários (Talarico & Schatzberg 2009). De acordo com os estudos feitos até à actualidade, a monoterapia com corticosteróides permite uma sobrevida de 28-357 dias, sendo que quando combinados com outro fármaco imunossupressor a sobrevida varia entre 240-590 dias em média, demonstrando um efeito benéfico na sua adição (Granger *et al.* 2009). Um estudo baseado em cães com MEN confirmada histopatologicamente comparou a sobrevida de quatro pacientes tratados com uma combinação de prednisolona e ciclosporina e três pacientes unicamente tratados com prednisolona. O tempo de sobrevivência médio do primeiro grupo foi de 306 dias e o do segundo apenas 58 dias, confirmando este novo protocolo como uma abordagem terapêutica mais efectiva na MEN (Jung *et al.* 2007). Uma outra abordagem frequentemente utilizada envolve a administração de prednisona e citosina arabinosídeo, um fármaco usado geralmente no tratamento de linfoma multicêntrico e do SNC. Este protocolo de

baixo custo possui poucos efeitos adversos e, num estudo recente, demonstrou uma probabilidade cumulativa de sobrevida até 2 anos de 58,4% (Menaut 2008). Já o tratamento recomendado para a SMOC consiste, inicialmente, em doses antiinflamatórias de corticosteróides, no entanto em casos não responsivos à terapia médica a descompressão cirúrgica via *foramen magnum* surge como outra alternativa para a resolução/atenuação dos sinais (Dewey *et al.* 2004). No caso da Molly, apenas foi instituído tratamento com dexametasona na dose imunossupressora 0,25 mg/kg SID, associado a protectores gástricos, sucralfato e omeprazol. Não foi recomendada cirurgia para resolução da SMOC devido à presença simultânea de MOD. A partir do momento do diagnóstico, a Molly passou a ser acompanhada pelo seu Médico Veterinário habitual, tendo-se registado uma ligeira melhoria dos sinais neurológicos. Até ao momento da finalização deste relatório, alterou-se a dose de dexametasona para 0,125 mg/Kg SID 18 dias após o início do tratamento, sendo que, apesar de se verificarem alguns efeitos secundários à administração do corticosteróide (poliúria, polidipsia e polifagia), os proprietários da Molly não referiram diminuição significativa da sua qualidade de vida.

As doenças que estão na origem da MOD (MEG, MEN, LEN) já são conhecidas há décadas, mas mesmo assim continuam a desafiar a comunidade veterinária. De facto, apresentam características neuropatológicas distintas entre si, contudo parecem ser colectivamente causadas por uma desregulação imune do SNC. De uma perspectiva de tratamento, não está claro se é preferível abordar estas patologias como uma só doença ou cada uma individualmente. O tratamento ideal permanece desconhecido, visto que a maioria dos casos carece de diagnóstico definitivo e é, portanto, tratada com imunossupressão empírica. O prognóstico fornecido na situação da Molly e, em regra, em todos os casos de MOD, é grave, visto que as doenças que estão na sua origem causam invariavelmente a morte do animal, embora ultimamente a sobrevida destes pacientes tenha aumentado com os novos protocolos de politerapia imunossupressora. Desta forma, a compreensão etiopatogénica deste grupo de patologias é crítica para o desenvolvimento de terapias direccionadas e, em última instância, para aumentar o tempo de sobrevida dos animais afectados.

Bibliografia

- Dewey CW, Berg JM, Stefanacci JD, Barone G, Marino DJ (2004) “Caudal Occipital Malformation Syndrome in Dogs”, *Compendium – VetLearn.com*, 26, 886-896
- Ettinger SJ, Feldman EC (2004) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Sixth edition, Elsevier Saunders, Chapters 46, 191, 192, 193
- Granger N, Smith PM, Jeffery ND (2009) “Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008”, *The Veterinary Journal*, 184, 290-297
- Jung DI, Kang BT, Park HM, Yoo JH, Gu SH, Jeon HW, Kim JW, Heo RY, Sung HJ, Eom KD, Lee JH, Woo EJ, Park HM (2007) “A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis”, **The Journal of Veterinary Medical Science**, 69, 1303-1306
- Menaut P, Landart J, Behr S (2008) “Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside”, **Veterinary Record** 2008, 162, 241-245
- Platt SR, Olby NJ (2004) **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Chapters 1-4, 8, 10, 11, 13, 14
- Talarico LR, Schatzberg SJ (2009) “Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives”, **Journal of Small Animal Practice**, 51, 138-149

Caso clínico nº3: Endocrinologia – Cetoacidose Diabética

Caracterização do paciente e motivo de consulta: Apresentou-se ao serviço de emergência o Ozzy, cão castrado, raça Dachshund, 8 anos de idade e 7,3 kg de peso, sendo o principal motivo de consulta «reavaliação e tratamento de cetoacidose diabética».

Anamnese: O Médico Veterinário que referiu o caso tinha recebido o Ozzy dois dias antes devido a anorexia, vômito e letargia com um dia de duração. Na altura, o hemograma estava normal, a bioquímica sérica revelou hiperglicemia (376 mg/dL) e elevação da ALP (349 U/L) e, após urianálise, glicosúria (1000 mg/dL), cetonúria (150 mg/dL) e urina minimamente concentrada (densidade = 1,018) (ver valores de referência na **Tabela 1, Anexo III**). O Ozzy foi hospitalizado e tratado para cetoacidose diabética através de fluidoterapia intravenosa, insulina de acção intermédia (NPH) 2U SC BID, citrato de maropitant e famotidina na dose indicada para a espécie e peso do paciente. Devido a desconforto abdominal detectado durante a hospitalização, foi-lhe também administrado butorfanol, em dose e frequência desconhecida, e uma injeção de cefovecina sódica SC. Como o Ozzy não estava a melhorar significativamente, foi referido para o serviço de emergência. Em relação ao ambiente, o paciente tinha acesso a interior privado, assim como ao jardim, sem acesso a tóxicos ou lixo. Estava correctamente vacinado e desparasitado, interna e externamente. A dieta incluía exclusivamente ração seca de qualidade superior. O Ozzy nunca tinha viajado para além da sua zona de residência (Tennessee, EUA) e tinha contacto com outro cão, também ele vacinado e desparasitado. Na anamnese dirigida aos sistemas não foram encontrados quaisquer outros problemas além dos anteriormente verificados. No entanto, foi referido que 1,5 meses antes desta consulta, o paciente foi tratado com prednisona PO para défices neurológicos agudos dos membros pélvicos, tendo a administração cessado na semana anterior à consulta. Na altura, o hemograma e painel bioquímico sérico estavam normais. O problema neurológico resolveu-se completamente ao fim de três semanas e o Ozzy retornou ao seu normal até à nova apresentação clínica.

Exame físico geral: O Ozzy estava alerta e com temperamento linfático. Apresentava uma condição corporal normal (3 numa escala de 5 pontos), e o grau de desidratação estimado pela prega de pele e mucosas foi cerca de 8%. Os movimentos respiratórios e o pulso eram normais, com frequência de 24 rpm e 130 ppm, respectivamente. A temperatura rectal foi de 38,1°C. Não se observaram fezes aderidas ao termómetro, nem a presença de sangue, muco ou parasitas. À palpação abdominal detectou-se algum desconforto, no entanto não foram encontradas outras alterações anormais. Todos os gânglios linfáticos palpáveis (mandibulares, pré-escapulares, axilares acessórios e poplíteos) estavam normais. A auscultação cardiopulmonar e os exames dos ouvidos e olhos também não revelaram anormalidades. As mucosas apresentavam-se rosadas, pegajosas e brilhantes, com tempo de repleção <2 segundos avaliado na mucosa oral.

Lista de problemas: Vômito, anorexia, letargia, hiperglicemia, glicosúria, cetonúria, elevação do valor da ALP, urina pouco concentrada, desconforto abdominal e 8% de desidratação.

Diagnósticos diferenciais: Pode-se afirmar com certeza que o diagnóstico definitivo neste caso é cetose diabética com presuntiva acidose associada. A Cetoacidose Diabética resulta de um agravamento de Diabetes *mellitus*, podendo ser despoletada por outra condição concomitante, como inflamação (pancreatite), neoplasia, insuficiência renal, infecção, insuficiência cardíaca, hepatopatias, hiperadrenocorticismo e doença gastrointestinal.

Exames complementares: Hemograma completo: leucocitose ligeira ($18,6 \times 10^3/\mu\text{L}$) com neutrofilia (neutrófilos segmentados $13,39 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos banda $0,56 \times 10^3/\mu\text{L}$) e monocitose ($3,35 \times 10^3/\mu\text{L}$). Hematócrito elevado (58%). Perfil bioquímico sérico: hiperglicemia marcada (378 mg/dL), elevação moderada da ALP (385 U/L), acidose metabólica (diminuição do bicarbonato sérico – 9,0 mmol/L – e aumento do gap aniónico – 30,0) e diversos distúrbios electrolíticos: hipofosfatemia moderada (1,4 mg/dL), hiponatremia ligeira (136 mEq/L), hipocloremia moderada (99 mEq/L) e hipocalcemia ligeira a moderada (2,4 mEq/L). Todos os

restantes parâmetros analisados (enzimas hepáticas, ureia, creatinina, colesterol, bilirrubina total, albumina, proteínas totais e amilase) encontravam-se dentro dos limites de referência. Teste ELISA qualitativo para PLI canina: resultado anormal. Urianálise (por cistocentese): cor amarela, turva, densidade 1,021 e pH = 5,5. Presença de proteinúria (+1), glicosúria (500 mg/dL), cetonúria (+3) e hematúria (25-30 GV/campo 400x). Cultura urinária: negativa. Exame radiográfico do tórax e abdômen: Tórax – Além do coração e veia cava caudal de dimensões reduzidas, achado comum em casos de desidratação, não foram reportadas outras alterações anormais. Abdômen – Normal. Pressão sanguínea (medição com doppler vascular): normal (pressão sistólica = 140 mmHg).

Diagnóstico definitivo: Cetoacidose Diabética, possivelmente associada a pancreatite.

Tratamento: A desidratação presente foi corrigida durante as primeiras oito horas através de fluidoterapia intravenosa, recorrendo a NaCl 0,9% à taxa de 73 mL/h. Simultaneamente, os desequilíbrios electrolíticos foram resolvidos através de uma via intravenosa independente, recorrendo à administração de NaCl 0,9%, suplementado com cloreto de potássio (KCl) e fosfato de potássio (KPO₄) em igual proporção, à taxa de 18 mL/h (taxa de manutenção). Uma terceira via intravenosa foi posteriormente usada para a administração de insulina regular, variando a taxa de infusão contínua de acordo com a **Tabela 2 do Anexo III**. Para resolver o vômito foi administrado citrato de maropitant 1 mg/kg SC SID, para proteger a mucosa gástrica famotidina 0,5 mg/kg IV BID, e para o desconforto abdominal buprenorfina 0,015 mg/kg IV TID, durante os dois dias de hospitalização. A taxa de administração de fluidos e suplementos electrolíticos foi progressivamente modificada, de acordo com a evolução clínica e laboratorial do Ozzy, tendo estas decisões sido apoiadas através de exames físicos rápidos (cada 8 horas), determinação do peso (cada 6 horas), pressão venosa central (cada 12 horas), electrolitos (K⁺, Na⁺, Ca²⁺ ionizado a cada 12 horas) e glicemia (cada 2-3 horas). Ao fim de dois dias de hospitalização os sinais clínicos foram resolvidos e o Ozzy retornou ao seu comportamento e apetite normal. Desta forma, regressou a casa com a recomendação de administração de insulina NPH 3U SC BID e nova consulta em uma semana, para reavaliação do estado de saúde e curva de glicose.

Discussão: A Cetoacidose Diabética (CD) é uma emergência médica que pode ocorrer em pacientes diabéticos que estejam a receber quantidade inadequada de insulina ou em pacientes diabéticos não previamente diagnosticados (Shell 2008). Para entender esta condição, é necessária a compreensão da doença que está na sua origem. Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença endócrina comum no cão que pode ser causada por um grupo heterogéneo de desordens (ver **Tabela 3, Anexo III**). Como consequência, resultam em deficiência absoluta ou relativa de insulina, sendo extremamente raro encontrar outra forma que não a DM insulino-dependente nesta espécie (Nelson *et al.* 2009). Deste modo, verifica-se um decréscimo da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos gordos pelos tecidos e um aumento da gluconeogénese e glicogenólise hepáticas (Mooney & Peterson 2004). O subsequente desenvolvimento de hiperglicemia e glicosúria, quando o limite de reabsorção tubular renal da glicose é excedido, levam ao aparecimento dos principais quatro sinais clínicos que a caracterizam – poliúria, polidípsia, polifagia e perda de peso – sendo que a sua severidade está directamente relacionada com o nível da hiperglicemia (Nelson *et al.* 2009). Nem sempre a DM se manifesta sobre esta forma, já que, numa fase inicial, alguns animais poderão permanecer subclínicos. Apesar de aparentemente saudáveis, estes animais são frequentemente diagnosticados através de analítica laboratorial de rotina (urianálise e bioquímica sérica) realizada por outro motivo diferente. O diagnóstico de DM subclínica apenas deve ser feito após exclusão de hiperglicemia por stress (por exemplo através de medição da glicemia em casa ou medição da frutossamina) (Rucinsky *et al.* 2010). Quando a DM se prolonga de forma descompensada, o aumento da mobilização de gordura leva a lipídose hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do catabolismo. Eventualmente, poderá ocorrer progressão para hipercetonemia, cetonúria e cetoacidose (Rucinsky *et al.* 2010), estando descrito que cerca de 65% dos cães

diagnosticados com CD não são previamente diagnosticados com DM (Hume *et al.* 2006). A deficiência de insulina, chave para a patofisiologia de CD, faz com que as células não consigam utilizar glicose como substrato energético, recorrendo alternativamente ao uso de ácidos gordos livres (AGL). Este processo é possível devido à lipase hormono-sensível (LHS), responsável pela mobilização de AGL do tecido adiposo na ausência de insulina e presença de glucagon. Geralmente, os hepatócitos convertem os AGL em triglicéridos e, numa escala menor, em corpos cetónicos (ácido acetoacético, ácido β -hidroxibutírico e acetona), em quantidade tal que o organismo é capaz de os metabolizar. O que distingue realmente CD de DM não-complicada é a relativa deficiência de insulina associada a um aumento das hormonas diabetogénicas – glucagon, cortisol, catecolaminas e hormona do crescimento (O'Brien 2010). Acredita-se que a coexistência de outras doenças promova o aumento da concentração destas hormonas de “stress”. Isto faz com que haja uma inversão do metabolismo hepático a favor da oxidação de gorduras e consequente produção excessiva de corpos cetónicos, ocorrendo cetoacidose quando a capacidade dos sistemas tampão é ultrapassada (Nelson *et al.* 2009). Quase 70% dos cães diagnosticados com CD possuem uma ou mais doenças concomitantes, sendo a pancreatite (41%), infecção do tracto urinário (21%) e hiperadrenocorticismo (15%) as mais comuns (Hume *et al.* 2006). Estas hormonas, principalmente o glucagon, são responsáveis não só por estimular a lipólise, através da LHS, e a gluconeogénese e glicogenólise hepáticas, mas também por acentuar a insulino-resistência nos tecidos (O'Brien 2010). Com a acumulação de corpos cetónicos no espaço extracelular, o limite de reabsorção tubular renal é excedido. A diurese osmótica, já presente devido à glicosúria, é agravada pela cetonúria, contribuindo para a perda de fluidos e solutos (por exemplo Na^+ , K^+ e Mg^{2+}) (Nelson *et al.* 2009). Por esta razão, os pacientes com CD apresentam frequentemente desidratação profunda, o que por sua vez vai acentuar ainda mais a acidose metabólica devido à produção de ácido láctico. Outros sinais frequentes justificados pela acidose metabólica, hiperglicemia e cetonemia, são a náusea, anorexia e vômito, devido à estimulação dos quimiorreceptores do centro do vômito. Estes vão agravar ainda mais a desidratação, criando um ciclo vicioso em que ocorre acumulação progressiva de glicose, corpos cetónicos e hormonas diabetogénicas. Eventualmente, desenvolve-se choque hipovolemico, hiperviscosidade sanguínea, fenómenos tromboembólicos, falha renal e morte do animal (Mooney & Peterson 2004). Resumindo, os achados mais comuns de CD durante o exame físico incluem desidratação, letargia, fraqueza, taquipneia, vômito e, por vezes, hálito com odor de acetona. Dor abdominal é também frequentemente descrita, em parte devido à ocorrência comum de pancreatite (Nelson *et al.* 2009). O período de tempo que separa o início da sintomatologia de DM e o desenvolvimento de sinais sistémicos de CD é imprevisível (desde poucos dias até mais de 6 meses) mas, uma vez que se instale cetoacidose, dentro de 7 dias torna-se evidente o surgimento de doença clínica severa (Nelson *et al.* 2009). No caso do Ozzy, o proprietário não detectou sinais prévios típicos de DM e um painel bioquímico sérico realizado um mês e meio antes não revelou qualquer alteração anormal. Estes factos levam a crer que o aparecimento repentino de CD resultou possivelmente de um fenómeno agudo.

Por definição, o diagnóstico de CD inclui hiperglicemia, glicosúria, cetonúria e acidose metabólica. Para isto, deve-se realizar não só um painel bioquímico sérico (incluindo medição de electrólitos), medição de gases sanguíneos e urianálise, mas também hemograma completo, cultura urinária, ecografia abdominal e radiografias torácicas, com vista à detecção de doenças concomitantes (O'Brien 2010). No caso do Ozzy, previamente diagnosticado com CD, foram feitas novas análises para reavaliação do estado geral e adaptação do tratamento. Hiperglicemia, glicosúria, cetonúria e acidose metabólica foram verificadas, confirmando definitivamente a presença desta doença. A leucocitose encontrada foi considerada como sendo consistente com um leucograma de stress e não como uma verdadeira infecção, já que a apenas estava presente elevação ligeira da contagem de neutrófilos e monócitos e não foi detectada febre. A elevação do hematócrito foi justificada pela presença de desidratação moderada. Estranhamente, foi detectada

elevação da ALP na ausência de qualquer aumento da concentração da ALT. A elevação sérica de ambas as enzimas hepáticas ALT e ALP é frequente nestes casos, devido a lipidose hepática, hipoperfusão por hipovolemia ou pancreatite (Shell 2008), contudo a elevação apenas da ALP leva a crer que deve a sua libertação a outra causa. A história de administração recente de prednisona foi considerada como a razão mais provável para a origem deste achado, embora as outras hipóteses não tenham sido descartadas. A depleção hidroelectrolítica (K^+ , Na^+ , Cl^- , P) detectada nesta situação, em semelhança com os outros casos descritos de CD, foi originada em grande parte pela diurese osmótica, vômito e anorexia (O'Brien 2010). A hiponatremia/hipocloremia podem também ser justificadas pela diluição do plasma, visto que a hiperglicemia causa movimentação de fluido do espaço intracelular para o extracelular, e pela deficiência de insulina, responsável por estimular a reabsorção de água e NaCl no túbulo proximal e distal. A falta desta também desempenha um papel na hipofosfatemia, na medida em que a insulina estimula a reabsorção de fosfatos no túbulo proximal (O'Brien 2010). A maioria destes pacientes apresenta depleção corporal total de potássio, visto que a acidose metabólica promove o transporte de potássio intracelular para o espaço extracelular, em troca de iões H^+ (O'Brien 2010). Por esta mesma razão, similarmente se poderá desenvolver ou agravar a hipofosfatemia (Shell 2008). Outros achados comuns na bioquímica sérica, que não ocorreram neste caso, incluem hiperlipidemia, hipercolesterolemia e azotemia pré-renal (Shell 2008). A urianálise é muito importante não só pela detecção de glicosúria e cetonúria, mas também para descartar infecção do tracto urinário. A cultura urinária deve ser sempre feita, mesmo na ausência de piúria, visto que 20% dos cães com CD sem piúria apresentam crescimento bacteriano em culturas aeróbias (O'Brien 2010). No caso do Ozzy foi detectada ligeira hematuria, sem presença de piúria, e a cultura foi negativa. Este resultado foi justificado pelo método traumático de colheita de urina (cistocentese). O pH relativamente ácido da urina era consistente com a acidose e a ligeira proteinúria presente foi considerada como directamente relacionada com a hematuria. A pesquisa de doenças concomitantes em CD é fundamental, embora neste caso em particular não tenha sido possível obter um diagnóstico definitivo, devido a limitação financeira do proprietário. Mesmo assim, foram realizadas radiografias torácicas e abdominais e um teste rápido qualitativo para a PLI canina. As radiografias revelaram-se normais e o teste para a PLI obteve resultado anormal. Este último é essencialmente útil pelo valor preditivo negativo (normal), visto que o resultado oposto não permite discernir se o paciente possui, de facto, pancreatite. Por outro lado, apesar de ser possível encontrar alterações sugestivas de pancreatite em radiografias abdominais, radiografias normais não permitem descartar, de todo, esta doença. Tendo em conta o desenvolvimento agudo da sintomatologia clínica e o desconforto abdominal apresentado, a presença de pancreatite ligeira foi considerada como bastante provável. Idealmente, a ecografia abdominal e análise quantitativa da PLI seriam os testes indicados para apoiar este diagnóstico (Nelson *et al.* 2009). Através da anamnese, exame físico e exames complementares, a presença de outras doenças foi considerada improvável, embora nem todas tenham sido completamente descartadas (por exemplo neoplasia e hiperadrenocorticism).

O tratamento recomendado para CD varia de acordo com a apresentação clínica do paciente. Se o animal está alerta, a comer e a beber normalmente, sem sinais sistémicos de doença, o uso de terapia agressiva é desnecessário. O controlo da glicemia por administração de insulina SC geralmente é suficiente, à semelhança do tratamento de DM não-complicada. No entanto, a maioria dos pacientes que têm CD, como foi o caso do Ozzy, necessita de hospitalização e tratamento agressivo (Boysen 2008). Os objectivos fundamentais do tratamento são o restabelecimento do volume intravascular, a correcção da desidratação e distúrbios electrolíticos, a correcção da acidose metabólica, o controlo do nível de glicemia, a diminuição da cetonemia e o tratamento de doenças coexistentes (O'Brien 2010). Visto que a perda de fluidos é o factor que contribui mais para o desenvolvimento de hiperglicemia e cetoacidose

severas, a expansão rápida do espaço extracelular e consequente facilitação da perfusão renal, antes de se iniciar a insulino-terapia, constitui a primeira prioridade na resolução desta situação (Boysen 2008). De facto, a insulino-terapia nunca deve ser iniciada num animal hipovolemico, porque pode causar um desvio do fluido e glicose extracelular para o compartimento intracelular, piorando o já reduzido volume intravascular (O'Brien 2010). Por este motivo, a sua administração deve ser atrasada até, pelo menos, 1 a 2 horas depois do início da fluidoterapia. A fluidoterapia contribui adicionalmente para a diluição das hormonas diabetogénicas e redução da osmolalidade sérica, tornando as células mais responsivas à insulina (Boysen 2008). A maioria das soluções cristalóides é adequada para a ressuscitação e rehidratação. Tradicionalmente, NaCl a 0,9% é a primeira opção, já que muitos pacientes se encontram hiponatremicos. Outras soluções tamponadas, como o Ringer de Lactato, têm o benefício de possuir boa quantidade de sódio associado a um tampão, auxiliando na reversão da acidose metabólica. A rehidratação é tipicamente efectuada num curto espaço de tempo (6 a 24 horas), embora em pacientes com osmolalidade elevada (> 330 mOsm/kg) esta deva ser relativamente mais prolongada. Com o intuito de prevenir a descida demasiado rápida da osmolalidade nestes casos, é recomendado o uso de fluidos isotónicos (por exemplo NaCl 0,9%), em vez dos hipotónicos (O'Brien 2010). Quanto aos distúrbios electrolíticos, a suplementação com potássio é geralmente necessária, mesmo em situação de normocalemia, já que a maioria dos pacientes se apresenta com uma depleção total deste ião. Para mais, a administração de fluidos e insulina contribuem ainda mais para a diminuição da sua concentração sérica, devido à diluição plasmática e movimentação intracelular, respectivamente. Quando se verifica hipocalemia, a insulino-terapia deve ser adiada até a desidratação estar minimamente revertida. Similarmente ao potássio, a hipofosfatemia pode não estar presente até ao início da insulino-terapia. Para corrigir estes défices, podemos adicionar cloreto de potássio (KCl) e fosfato de potássio (KPO₄) à fluidoterapia. A administração de potássio não deve exceder 0,5 mEq/kg/h e, se coexistir hipofosfatemia, um terço a metade da dose calculada para a suplementação de potássio pode ser adicionada como fosfato de potássio, com o cloreto de potássio a cobrir a restante dose. A dose recomendada para a suplementação de fósforo varia entre 0,03–0,12 mmol/kg/h e a de potássio varia de acordo com a sua concentração sérica (ver **Tabela 4, Anexo III**) (O'Brien 2010, Shell 2008). Após o início da terapia com fluidos e insulina, os electrolitos séricos devem idealmente ser reavaliados 1 a 2 horas depois e, de seguida, a cada 4 a 6 horas até se ter atingido um nível de hidratação e controlo glicémico adequado (Boysen 2008). No caso do Ozzy, por motivos financeiros, foi apenas possível medir os electrolitos 5 horas após o início da fluidoterapia e posteriormente a cada 12 horas. A hipomagnesiemia, apesar de ser raramente medida, tem sido cada vez mais reconhecida em CD. Os sinais podem ser clinicamente inaparentes e manifestar-se apenas através de hipocalemia refractária, já que a depleção de magnésio provoca excreção urinária de potássio. Deste modo, a concentração sérica de potássio não pode ser normalizada até que a hipomagnesiemia seja corrigida. Isto pode ser conseguido com a adição de sulfato de magnésio (MgSO₄) à fluidoterapia, através de infusão IV contínua à taxa de 0,5–1 mEq/kg/dia (O'Brien 2010). A acidose metabólica encontrada em CD resolve-se tipicamente apenas com a administração de fluidos e insulina, sendo que a suplementação com bicarbonato de sódio permanece controversa no tratamento desta doença. Na verdade, estudos retrospectivos demonstraram a ausência de qualquer diferença na severidade da acidose, melhoria do estado mental, ou correcção de hiperglicemia, entre pacientes tratados com e sem bicarbonato (Boysen 2008). Para mais, semelhantemente à insulina, o bicarbonato promove a movimentação de potássio para o espaço intracelular, potencialmente piorando a hipocalemia. Outros efeitos adversos incluem diminuição da libertação de oxigénio nos tecidos, acidose paradoxal do sistema nervoso central, edema cerebral, entre outros (O'Brien 2010). A administração de insulina é fundamental para corrigir a hiperglicemia e diminuir a produção de corpos cetónicos (por aumento do seu metabolismo, redução da lipólise e diminuição da secreção de glucagon) (Boysen 2008, O'Brien 2010). A

insulina regular (insulina de acção rápida) é usada geralmente através de infusão IV contínua, em vez do tradicional método de injeções IM. Em estudos de medicina humana foi demonstrado que a administração de insulina por infusão contínua estava associada a taxas de mortalidade menores, logo as injeções IM devem ser usadas apenas em pacientes pouco doentes (O'Brien 2010). Existem várias fontes bibliográficas com diferentes tabelas referentes à infusão de insulina (Boysen 2008, Mooney & Peterson 2004, Nelson *et al.* 2009, O'Brien 2010, Shell 2008), no entanto estas variam apenas ligeiramente entre si. É, no entanto, consensual que a diminuição da hiperglicemia não deve ultrapassar 50-70 mg/dL/hora, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia, hipocalcemia e alterações bruscas na osmolalidade (Boysen 2008, O'Brien 2010). Deste modo, a glicemia deve ser idealmente medida a cada 1-2 horas. É preciso ter em conta que os animais podem ter diferentes respostas a estes protocolos, podendo requerer doses mais altas ou baixas de insulina (Boysen 2008). Uma vez que o paciente esteja hidratado e com bom apetite, pode ser usada uma insulina SC de acção mais prolongada. Nesta fase pode ainda haver cetonemia, no entanto a acidose deve estar resolvida (Mooney & Peterson 2004). Finalmente, as doenças mais comumente associadas a CD devem ser pesquisadas e, caso estejam presentes, tratadas. No caso do Ozzy, devido a limitação financeira não foi possível confirmar totalmente a pancreatite. Mesmo assim, tendo em conta a ligeira dor abdominal e sintomatologia clínica, foi iniciado o tratamento para esta condição. Para controlar a dor foi administrado um opióide, buprenorfina, em vez de um AINE, já que este grupo de fármacos pode aumentar o risco de formação de úlceras gastrointestinais e desenvolvimento de falha renal em pacientes hipovolemicos (Nelson *et al.* 2009). De forma a impedir o vômito e a proteger a mucosa gástrica, foi usado um anti-emético, maropitant, e um antagonista-H₂, famotidina. A recuperação rápida do apetite e do estado mental do Ozzy, assim como a resolução dos desequilíbrios hidroelectrolíticos e do desconforto abdominal, permitiram a transição para insulino terapia SC, sem necessidade de outra medicação. Foi também recomendado a transição para uma dieta de qualidade superior especificamente formulada para pacientes diabéticos.

Depois de feita a avaliação inicial, o prognóstico fornecido para o Ozzy foi bom para a sobrevivência. Um dos factores que mais influencia o prognóstico é a severidade da acidose metabólica e a sintomatologia clínica, sendo que a presença de doenças concomitantes, inesperadamente, não parece estar associada com a taxa de sobrevivência. Já o tempo de hospitalização é significativamente mais longo nestes pacientes. Está descrito que a taxa de mortalidade de cães com CD é cerca de 30%, sendo que os sobreviventes permanecem hospitalizados uma média de 6 dias (Hume *et al.* 2006). Para finalizar, o prognóstico para a sobrevivência e qualidade de vida de animais diabéticos que sobrevivem aos primeiros 6 meses após o diagnóstico é bom, desde que sejam respeitados os cuidados e tratamento continuado necessários e as reavaliações veterinárias periódicas (Nelson *et al.* 2009).

Bibliografia

- Boysen SR (2008) "Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism", **Vet Clin Small Anim** 38, 699-717
- Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS (2006) "Outcome of Dogs with Diabetic Ketoacidosis: 127 Dogs (1993-2003)", **J Vet Intern Med**, 20, 547-555
- Mooney CT, Peterson ME (2004) **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**, Third Edition, British Small Animal Veterinary Association, Chapters 12, 14
- Nelson RW, Couto CG (2009) **Small Animal Internal Medicine**, Fourth edition, Mosby Elsevier, Chapters 40, 52
- O'Brien MA (2010) "Diabetic emergencies in Small Animals", **Vet Clin Small Anim**, 40, 317-333
- Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran DL, Poundstone M (2010) "AAHA Diabetes Management Guideline for Dogs and Cats", **J American Animal Hospital Association**, 46, 215-225
- Shell L (2008) "Diabetes Mellitus, Ketoacidosis" Veterinary Information Network

Caso clínico nº4: Respiratório – Quilotórax por Linfangiossarcoma

Caracterização do paciente e motivo de consulta: Apresentou-se ao serviço de Medicina Interna o Genghis, gato castrado, raça Ragdoll, com cerca de 9 anos de idade e 8,7 kg de peso, sendo o principal motivo de consulta «reavaliação e tratamento de quilotórax com origem desconhecida».

Anamnese: O Médico Veterinário que referiu o caso tinha recebido o Genghis quatro dias antes devido a aumento da frequência respiratória, com poucos dias de duração, e edema subcutâneo da parte ventrocaudal do pescoço e entrada do peito, com início há cerca de duas semanas. Após realização de exame radiográfico do tórax, foi detectada a presença de efusão pleural. Na altura, foi feita uma toracocentese terapêutica e diagnóstica, na qual foram removidos 72 mL de fluido branco opaco, diagnosticado como linfa na análise laboratorial. Adicionalmente, foi efectuada uma ecocardiografia com o objectivo de pesquisar a presença de patologias cardíacas, no entanto não foi encontrada qualquer tipo de alteração anormal. Devido à grande dificuldade para colher sangue, não foram realizados hemograma ou bioquímica sanguínea. Foi recomendado a administração de furosemida, comprimidos 12,5 mg PO BID, até nova consulta. Na apresentação, o paciente tinha unicamente acesso ao interior da casa onde habitava, sem acesso a tóxicos ou lixo. Estava correctamente vacinado e desparasitado, interna e externamente. A dieta incluía exclusivamente ração seca de qualidade superior e, por vezes, ração húmida da mesma marca. Apesar de actualmente não ter contacto com outros animais, os proprietários referiram que desconheciam o passado do Genghis anteriormente à sua adopção, visto que o colheram da rua já castrado e com cerca de 5 anos. Na anamnese dirigida aos sistemas, foi referido que o esforço respiratório tinha melhorado significativamente após a drenagem do fluido pleural quatro dias antes, embora o edema subcutâneo tivesse aumentado. Apesar de tudo, o Genghis gozava de bom apetite e o seu nível de actividade permanecia normal, não tendo sido detectados quaisquer outros problemas.

Exame físico geral: O Genghis estava alerta e com temperamento nervoso. Apresentava uma condição corporal gorda (4 numa escala de 5 pontos), e o grau de desidratação estimado foi <5%. Os movimentos respiratórios estavam ligeiramente aumentados e o pulso era normal, com frequência de 45 rpm e 142 ppm, respectivamente. À auscultação cardiopulmonar não foi detectado qualquer sopro ou arritmia cardíaca, no entanto os sons pulmonares estavam diminuídos ventralmente e os sons broncovesiculares aumentados dorsalmente. A temperatura rectal foi de 38,9°C. As fezes aderidas ao termómetro tinham aspecto normal, sem presença de sangue, muco ou parasitas. A palpação abdominal revelou-se normal e sem dor evidente. Todos os gânglios linfáticos palpáveis (mandibulares, pré-escapulares, axilares acessórios e poplíteos) estavam normais. O exame dos ouvidos e olhos também não revelou anormalidades. As mucosas apresentavam-se rosadas, húmidas e brilhantes, com tempo de repleção <2 segundos avaliado na mucosa oral. À inspecção atenta da pele foi detectado edema subcutâneo moderado a severo, presente essencialmente na área ventral do pescoço, peito e membros torácicos.

Lista de problemas: Quilotórax com taquipneia ligeira associada, edema subcutâneo da parte ventral do pescoço, peito e membros torácicos, obesidade.

Diagnósticos diferenciais: A lista de diagnósticos diferenciais para quilotórax inclui ruptura traumática ou anomalias congénitas do ducto torácico, neoplasia (linfossarcoma mediastínico, linfangiossarcoma, entre outros), trombose da veia cava cranial e, menos provável neste caso devido aos exames complementares previamente efectuados, cardiomiopatias (particularmente a secundária a hipertiroidismo), patologias pericárdicas, anomalias cardíacas congénitas, dirofilariose, granulomas fúngicos e torção de lobo pulmonar (King *et al.* 2004). A lista de causas para o tipo de edema observado, mais pronunciado nas zonas craniais do corpo, inclui as patologias que resultam em aumento da pressão hidrostática (obstrução ou compressão venosa –

trombose, compressão externa, patologias cardíacas), em obstrução linfática (por exemplo neoplasia) e inflamação (Ettinger *et al.* 2004).

Exames complementares: Hemograma completo: Linfopenia moderada ($0,29 \times 10^3/\mu\text{L}$) (ver limites de referência na **Tabela 1, Anexo IV**). Perfil bioquímico sérico: Hipoproteinemia ligeira ($5,5 \text{ /dL}$) associada a hipoalbuminemia ligeira ($2,5 \text{ g/dL}$) e alcalose metabólica (aumento ligeiro do bicarbonato - $24,0 \text{ mmol/L}$ - e gap aniónico diminuído - $16,0$). Todos os restantes parâmetros analisados (electrólitos, enzimas hepáticas, ureia, creatinina, glicose, colesterol, bilirrubina total e amilase) encontravam-se dentro dos limites de referência. Teste rápido ELISA para FIV/FeLV: resultado negativo. Urianálise (por cistocentese): normal. Ecografia torácica: Efusão pleural ligeira, sem evidência de massas mediastínicas craniais ou trombos associados aos vasos mediastínicos craniais de grande calibre.

Diagnóstico presuntivo: Quilotórax felino idiopático e edema subcutâneo de origem desconhecida.

Tratamento: Foi recomendada a administração de rutina, comprimidos 500 mg PO TID , e a alteração da dieta, feita gradualmente durante um período de 7 dias, para uma ração de qualidade superior com quantidade reduzida de gordura. Os proprietários foram informados que o Genghis deveria ser submetido a nova toracocentese caso a dispneia evoluísse e impedisse a sua vida normal. Foi também aconselhada a diminuição da dose de furosemida para $12,5 \text{ mg PO SID}$ durante sete dias, depois para 6 mg PO SID durante mais sete dias e finalmente a paragem da sua administração.

Consulta de acompanhamento: Dez dias após a consulta inicial, o Genghis apresentou-se novamente ao serviço de Medicina Interna para reavaliação do estado de saúde e possível toracocentese terapêutica. Na anamnese, o proprietário referiu que o Genghis estava mais letárgico do que o habitual, mas o esforço respiratório tinha aumentado apenas ligeiramente. A transição para a nova dieta foi fácil, no entanto a administração da rutina revelou-se muito complicada (foi estimada a administração de apenas cerca 300 mg de rutina por dia). A única diferença significativa detectada durante o exame físico, comparando com a primeira visita, foi a detecção de edema subcutâneo em todos os membros, incluindo a parte ventral do pescoço, peito e abdómen. À inspecção mais atenta da pele foi notada a presença de um padrão vascular marcado, com hemorragias petequiais e equimoses difusamente distribuídas pelas zonas mais ventrais (peito e abdómen). Exames complementares: Após a realização de ecografia torácica para avaliação da efusão pleural, não houve indicação para efectuar toracocentese terapêutica, devido a quantidade mínima de fluido presente. Foram também feitas biopsias por “punch” da pele (espessura completa) em três zonas edematosas diferentemente afectadas pelas hemorragias descritas. Em todas as amostras retiradas, após análise histopatológica, foi diagnosticado linfangiossarcoma, tendo-se detectado a presença multifocal de células fusiformes poligonais delineando vasos irregulares e sem conteúdo, com núcleos redondos hipercromáticos, limites indistintos, citoplasma eosinofílico, anisocitose e figuras mitóticas frequentes. Tratamento: Visto que os proprietários recusaram as opções de tratamento fornecidas pelo serviço de oncologia (quimioterapia, radioterapia e hipertermia), foi recomendada a continuação do tratamento médico anterior. A rutina foi alterada para apresentação líquida e, caso o Genghis continuasse a comer e a beber bem, foi permitida a continuação de administração de furosemida na dose originalmente prescrita ($12,5 \text{ mg PO BID}$).

Discussão: O espaço pleural é limitado por duas camadas, a pleura visceral, que cobre os pulmões, e a pleura parietal, que cobre a restante cavidade torácica. Normalmente, esta cavidade contém uma pequena quantidade de fluido pobre em proteína que lubrifica os tecidos envolvidos, de modo a facilitar os movimentos respiratórios (Ettinger *et al.* 2004). Este fluido encontra-se em constante renovação devido a um sistema de drenagem linfática, localizado na pleura parietal. A efusão pleural resulta, então, de uma acumulação anormal de fluido, que pode surgir quando ocorre aumento da pressão hidrostática ou permeabilidade capilar, diminuição da pressão

oncótica intravascular, ou redução da drenagem linfática, levando a perda de pressão negativa e consequente colapso pulmonar (King *et al.* 2004). No gato, a apresentação clínica é determinada pela quantidade e velocidade de aparecimento da efusão, sendo a taquipneia o sinal mais frequentemente encontrado. Esta surge por compensação da reduzida capacidade total de expansão pulmonar, secundária a incapacidade inspiratória (respiração restritiva – inspiração curta, rápida e superficial) (Ettinger *et al.* 2004). Outros sinais incluem respiração de boca aberta e cianose (King *et al.* 2004). Como regra geral, durante a auscultação os animais com efusão pleural possuem sons respiratórios diminuídos, particularmente nas zonas ventrais, podendo-se ocasionalmente detectar a presença de uma “linha de fluido”. Em contraste, aqueles com doenças das vias respiratórias revelam sons anormais, como sibilos e crepitações (Ettinger *et al.* 2004). Em relação ao diagnóstico, o exame físico completo, as radiografias torácicas e a análise do fluido pleural por toracocentese são fundamentais para direccionar a abordagem médica do paciente e caracterizar o tipo de fluido presente. Visto que, por vezes, alguns animais se apresentam seriamente comprometidos, é aconselhada inicialmente a estabilização do paciente através de oxigénioterapia e toracocentese, antes da realização de qualquer exame complementar. Nestes casos, embora a toracocentese seja um método invasivo, o potencial terapêutico compensa largamente o reduzido risco de complicações. Uma vez feito o exame físico, as radiografias torácicas permitem confirmar a efusão pleural e, ocasionalmente, a etiologia subjacente (por exemplo doença cardíaca, massa mediastinal, torção de lobo pulmonar, entre outros). Caso a visualização das estruturas torácicas normais não seja possível devido ao efeito silhueta conferido pelo fluido, as radiografias devem ser repetidas após drenagem por toracocentese.

A análise do fluido pleural deve incluir, pelo menos, medição da concentração proteica, contagem celular total e análise citológica. Através deste método, as efusões pleurais podem ser categorizadas como transudado, transudado modificado, exsudado séptico ou não-séptico, linfa, hemorragia e efusão neoplásica, contribuindo para a obtenção de um diagnóstico específico ou, no mínimo, para a orientação do plano diagnóstico (Ettinger *et al.* 2004). No caso de quilotórax, a efusão possui geralmente um aspecto leitoso, devido à presença de quilomícrons, no entanto pode ser transparente, caso o animal esteja em jejum, ou rosado, se sangue estiver presente. A concentração proteica e a contagem celular são semelhantes às do exsudado, contudo as células predominantes são os linfócitos maduros. Por vezes, quando a efusão é crónica, podem ser encontrados números elevados de neutrófilos não degenerados e macrófagos. O diagnóstico definitivo de quilotórax pode também ser feito através da comparação da concentração de triglicéridos da efusão com a do sangue, sendo que a da efusão é tipicamente mais elevada (King *et al.* 2004). Finalmente, é prudente a avaliação do estado FIV e FeLV nos gatos afectados, visto que estes agentes podem causar várias desordens, como neoplasia torácica, que aumentam o risco do animal para desenvolver quilotórax (Gould 2004).

Relativamente ao edema, este surge secundariamente a alterações patofisiológicas idênticas às da efusão pleural, descritas anteriormente. As inúmeras causas que podem estar na sua origem (ver **Tabela 2, Anexo IV**), levam a que o plano diagnóstico seja amplo. Este deve incluir hemograma completo, para avaliação de inflamação, painel bioquímico sérico, para avaliação dos componentes fisiológicos responsáveis pelo equilíbrio hídrico (proteínas plasmáticas, electrólitos), electrocardiografia e ecocardiograma, em caso de suspeita de doença cardíaca, entre vários outros procedimentos diagnósticos que podem estar indicados, dependendo dos resultados obtidos durante o exame físico (Ettinger *et al.* 2004). No caso de estar presente edema subcutâneo superficial, este pode ser confirmado pela aplicação de pressão digital sobre a área afectada. O deslocamento da água intersticial provoca uma depressão que desaparece após um curto período de tempo, chamada “sinal de Godet” (Ettinger *et al.* 2004).

Durante a primeira avaliação do Genghis foi detectado edema subcutâneo, evidente no terço cranioventral, e ligeira dispneia devida a quilotórax. De facto, o quilotórax em animais de

companhia pode ser causado por qualquer patologia que resulte na redução do fluxo de linfa para o ducto torácico, ou que diminua a quantidade de linfa que drena para o sistema venoso, existindo várias (ver **Diagnósticos diferenciais**) (Gould 2004). Como o tratamento desta condição varia consideravelmente com a etiologia subjacente, é imperativa a identificação do seu factor causal (King *et al.* 2004). No caso do Genghis, foram realizados hemograma completo, painel bioquímico sérico, urianálise, radiografias torácicas, toracocentese, análise do fluido pleural, ecocardiografia, ecografia torácica e um teste rápido para detecção de FIV/FeLV, com o intuito de identificar a patologia que estava na origem da sua apresentação clínica. No hemograma foi detectada linfopenia e na bioquímica sérica hipoalbuminemia. Estes achados, de carácter moderado e ligeiro, respectivamente, foram atribuídos como secundários à acumulação de linfa na cavidade pleural, com conseqüente retenção de linfócitos e proteína, assim como a algum grau de stress, contribuinte para a linfopenia observada (Gould 2004). Simultaneamente, foi detectada alcalose metabólica, considerada como compensatória devido à provável presença de acidose respiratória (não confirmada). As radiografias torácicas apenas identificaram fluido na cavidade pleural, sem massas ou patologias pulmonares evidentes, tendo sido diagnosticado como efusão quilosa, após toracocentese e análise laboratorial. As patologias cardíacas foram descartadas durante a realização da ecocardiografia, na qual não foi encontrada qualquer anomalia cardíaca, estrutural ou funcional. Adicionalmente, foi feita uma ecografia torácica com o objectivo de pesquisar doenças passíveis de originar simultaneamente quilotórax e edema subcutâneo, nomeadamente a presença de uma massa mediastínica cranial ou trombo nos vasos torácicos de maior calibre (incluindo grandes veias e ducto torácico). Infelizmente, nenhum achado anormal foi detectado e, tendo em conta a ausência de evidências etiológicas para a sintomatologia clínica do Genghis, foi decidido iniciar o tratamento médico.

Na verdade, o manejo de gatos com quilotórax idiopático é difícil, visto que não existe uma abordagem terapêutica globalmente efectiva (King *et al.* 2004). O tratamento tradicionalmente adoptado, constituído por toracocenteses intermitentes e pela alteração para uma dieta pobre em gordura, tem como principal objectivo a limitação da acumulação de fluido, possuindo unicamente carácter paliativo. O fluido quiloso é irritante para os tecidos e pode causar pleurite fibrosante em casos crónicos, limitando a expansão pulmonar normal. Por esta razão, está associada a um prognóstico grave, já que a resposta nesta fase ao tratamento médico e cirúrgico é muito pobre (Kopko 2005). A toracocentese pode também ter efeitos negativos (stress, desidratação, hipoproteïnemia, hiponatremia e hipercalemia), devendo apenas ser feita quando a dispneia prejudica significativamente a qualidade de vida do animal. Idealmente, é aconselhada a monitorização através de exame físico e bioquímica sérica em intervalos regulares durante este tipo de tratamento, com vista à detecção precoce dos seus efeitos adversos (Kopko 2005). Relativamente à alteração da dieta, acredita-se que a alimentação pobre em gordura promova uma diminuição do conteúdo lipídico da efusão, o que por sua vez melhora a reabsorção e limita a acumulação de linfa na cavidade pleural. Contudo, é importante assegurar as necessidades calóricas diárias do animal, visto que frequentemente o paciente se encontra em balanço energético negativo, devido à perda de nutrientes (lípidos, proteínas e vitaminas lipossolúveis) para o fluido torácico (Gould 2004). Um novo fármaco, a rutina, tem sido usado nos últimos anos nos pacientes com este tipo de apresentação (Gould 2004). O uso desta benzopirona extraída das plantas está descrito em casos de linfedema em humanos, no entanto não se sabe exactamente até que ponto é efectiva na redução do quilotórax em animais (King *et al.* 2004). Estudos recentes sugerem que mais de 25% dos animais tratados com este produto atingem resolução completa num período de 2 meses após o início da sua administração (Kopko 2005). O seu mecanismo de acção é desconhecido, embora se tenha proposto que possua algum efeito na redução da permeabilidade dos vasos sanguíneos, aumento da proteólise, aumento da remoção de proteína dos tecidos, e melhoria da capacidade de fagocitose do fluido quiloso pelos macrófagos (Kopko 2005). A dose recomendada para gatos é de cerca 50-100 mg/kg PO TID

(Gould 2004). Finalmente, quando o tratamento médico não é tolerado ou falha no controlo de quilotórax idiopático, a cirurgia tem surgido cada vez mais como um método alternativo para a resolução desta condição, apesar de haver alguma controvérsia em relação à eficácia das várias técnicas descritas. As opções cirúrgicas para animais com quilotórax incluem linfangiografia mesentérica e ligação do ducto torácico, “shunt” passivo pleuroperitoneal, pleurodese, pericardiectomia subtotal, e omentalização (King *et al.* 2004). No caso do Genghis, por ainda ser uma abordagem inicial, associada ao facto de ser desconhecida a razão do edema subcutâneo, foi recomendado apenas tratamento médico - alteração da dieta para uma ração de qualidade superior pobre em gordura, administração de rotina, e toracocentese terapêutica em caso de aumento do esforço respiratório (taquipneia, dispneia). Infelizmente, o prognóstico fornecido neste caso, e na maioria dos gatos com quilotórax idiopático, é frequentemente reportado como guardado a pobre, visto que a etiologia e fisiopatologia desta doença são ainda pouco compreendidas e o tratamento é pouco eficaz (Gould 2004).

Dez dias após a consulta inicial, o Genghis apresentou-se novamente à consulta para exame físico e possível toracocentese. Apesar de não ter sido detectado um aumento significativo do esforço respiratório, verificou-se edema subcutâneo evidente em toda a superfície ventral, envolvendo os quatro membros. Durante a inspecção da pele foi notada a presença difusa de petéquias e equimoses nas zonas mais severamente afectadas pelo edema. Foram feitas três biopsias de pele e infelizmente, após análise histopatológica, foi diagnosticado linfangiossarcoma cutâneo.

O linfangiossarcoma é uma neoplasia maligna das células linfáticas endoteliais extremamente rara nos animais domésticos (Itoh *et al.* 2004, Lenard *et al.* 2007), sendo que a prevalência reportada no gato é de cerca 0,06% de todas as neoplasias felinas, sem qualquer predilecção óbvia para raça ou sexo (Strieby *et al.* 2002). Tipicamente é uma neoplasia agressiva e com grande capacidade de metastização (essencialmente para os gânglios linfáticos regionais, pulmões, fígado e baço), portanto, a avaliação diagnóstica completa deve incluir radiografias torácicas, ecografia abdominal e punção aspirativa por agulha fina dos gânglios linfáticos regionais. Existem poucos casos descritos no gato, mas naqueles que foram publicados a apresentação mais frequente é a presença de massas pouco definidas ou espessamento do tecido subcutâneo e edema da pele num membro ou parte ventral do corpo, particularmente no abdómen caudal (Lenard *et al.* 2007, Strieby *et al.* 2002). Podem-se verificar hemorragias cutâneas e equimoses, geralmente difíceis de detectar na ausência de tricotomia (Strieby *et al.* 2002). Estes achados sugerem um defeito na hemostase primária, embora a contagem de plaquetas e os tempos de coagulação (PT, APTT) estejam inalterados na maioria destes animais, não havendo até à data uma justificação confirmada para esta ocorrência (Lenard *et al.* 2007). Frequentemente, também podem surgir tractos de drenagem com fluido serossanguinolento a hemorrágico, assim como o desenvolvimento de efusão quilosa pleural ou peritoneal (por obstrução linfática), quando o linfangiossarcoma está presente no mediastino cranial ou mesentérico, respectivamente (Lenard *et al.* 2007). Os proprietários podem notar letargia e inapetência, contudo os sinais clínicos mais específicos variam de acordo com o local do tumor primário (Strieby *et al.* 2002).

O diagnóstico definitivo de linfangiossarcoma requer biopsia cirúrgica e análise histopatológica, contudo a citologia aspirativa por agulha fina pode também ser útil para sugerir a presença de um sarcoma (Strieby *et al.* 2002). As amostras colhidas por esta técnica são constituídas por células estromais grandes e de limites celulares dificilmente distinguíveis num fundo lipídico, podendo ser multi-nucleadas, com cromatina finamente pontilhada e um nucléolo bem evidente (Strieby *et al.* 2002). Já na análise histopatológica é verificada intensa proliferação de células estromais pleomórficas fusiformes que delineiam anastomoses e espaços cavernosos irregulares, com figuras mitóticas frequentes. O linfangiossarcoma é tradicionalmente distinguido do hemangiossarcoma pela ausência de quantidade significativa de sangue no interior

dos vasos anormais, no entanto, novos marcadores desenvolvidos (por exemplo LYVE-1) começam a ser usados no gato para o diagnóstico definitivo de linfangiossarcoma (Lenard *et al.* 2007). No caso do Genghis, o linfangiossarcoma foi diagnosticado apenas através de análise histopatológica, sem recorrência à utilização destes marcadores.

Apesar das características clínicas e patológicas desta doença terem sido descritas em animais de companhia, a informação terapêutica publicada é extremamente limitada (Itoh 2004). De facto, não existe um protocolo específico para o tratamento de linfangiossarcoma no gato (Strieby *et al.* 2002). A opção pela remoção cirúrgica, quando a lesão se apresenta sob uma forma facilmente isolável, é frequentemente tentada, no entanto raramente resulta num atraso da progressão naturalmente rápida desta doença, ocorrendo geralmente metastização nos gânglios linfáticos regionais (Lenard *et al.* 2007, Strieby *et al.* 2002). O uso de quimioterapia, apesar de raramente reportado, foi descrito com relativo sucesso em dois cães, nos quais foi administrado doxorrubicina (Itoh 2004). No estudo mais recente, após cirurgia para remoção de uma massa subcutânea diagnosticada como linfangiossarcoma, foram realizados quatro tratamentos com doxorrubicina (na dose 20 mg/m²) com espaçamento entre si de 3 semanas. A remissão completa foi atingida após o primeiro tratamento, não tendo sido observada recorrência ou metastização até, pelo menos, 9 meses depois da remissão (Itoh 2004). Finalmente, existe ainda menos informação relativa à radioterapia nestes pacientes, havendo apenas um caso em que foi descrita como efectiva no tratamento de um linfangioma canino recorrente, contudo desconhece-se o seu efeito em linfangiossarcomas (Itoh 2004).

Infelizmente, o prognóstico fornecido pela grande maioria dos autores para animais com linfangiossarcoma é grave a muito grave, mesmo com tratamento (Ettinger *et al.* 2004, Lenard *et al.* 2007, Strieby *et al.* 2002). Muitos gatos são eutanasiados na altura ou num curto período após o diagnóstico, especialmente aqueles com a forma não cutânea do tumor. O tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico é inferior a 2 meses, com uma sobrevivência máxima reportada de 10 meses (Lenard *et al.* 2007, Strieby *et al.* 2002). Visto que os proprietários do Genghis optaram por declinar as opções de tratamento fornecidas pelo serviço de oncologia, foi recomendada a continuação do tratamento médico previamente instituído, incluindo as toracocenteses terapêuticas em caso de necessidade, para o prolongamento de uma qualidade de vida aceitável. Quatro semanas após o diagnóstico do linfangiossarcoma, o Genghis foi eutanasiado devido a dificuldade respiratória severa, letargia e anorexia.

Bibliografia

- Ettinger SJ, Feldman EC (2004) **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Sixth edition, Elsevier Saunders, Chapters 18, 57, 208, 217
- Gould L (2004) “The medical management of idiopathic chylothorax in a domestic long-haired cat”, **The Canadian Veterinary Journal** 45, 51-54
- Itoh T, Mikawa K, Mikawa M, Nibe K, Uchida K (2004) “Lymphangiosarcoma in a Dog Treated with Surgery and Chemotherapy”, **Journal of Veterinary Medical Sciences** 66, 197-199
- King LG (2004) **Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats**, First Edition, Elsevier Saunders, Chapters 1, 8, 79
- Kopko SH (2005) “The use of rutin in a cat with idiopathic chylothorax”, **The Canadian Veterinary Journal** 46, 729-731
- Lenard ZM, Foster SF, Tebb AJ, Russel NJ, O’Hara AJ, Lester NV (2007) “Lymphangiosarcoma in two cats”, **Journal of Feline Medicine and Surgery** 9, 161-167
- Strieby A, Krimer P, Latimer K (2002) “Lymphangiosarcoma in Cats”, **Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program**, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia

Caso clínico nº5: Oncologia Clínica – Linfoma Canino

Caracterização do paciente e motivo de consulta: Apresentou-se ao serviço de Oncologia o Shortie, cão castrado, raça Rat Terrier, com 7 anos de idade e 6,6 kg de peso, sendo o principal motivo de consulta «estadiamento e tratamento de linfoma».

Anamnese: O Médico Veterinário que referiu o caso tinha recebido o Shortie vinte dias antes, devido ao aumento de tamanho dos gânglios linfáticos mandibulares com cerca de uma semana de duração. Aquando do exame físico, foi detectada linfadenomegalia generalizada, sem outras anormalidades presentes. O gânglio linfático poplíteo esquerdo foi excisado, sob anestesia geral, e submetido para análise histopatológica, na qual foi confirmada a presença de linfoma difuso de alto grau, com linfócitos de tamanho intermédio a grande. Na apresentação ao serviço de oncologia, o paciente tinha acesso ao interior da casa dos proprietários e a um parque público, sem acesso a tóxicos ou lixo. Estava correctamente vacinado e desparasitado, interna e externamente, e não lhe estava a ser administrado qualquer medicação. A dieta incluía exclusivamente ração seca de qualidade superior. O Shortie nunca tinha viajado para além da sua zona de residência (Tennessee, Estados Unidos da América), tendo apenas contacto limitado com outros animais no parque onde era frequentemente passeado. A anamnese dirigida aos sistemas revelou diminuição ligeira da actividade e apetite, com início de cerca de 8 dias, e um episódio de diarreia, no dia anterior à consulta actual.

Exame físico geral: O Shortie estava alerta e com temperamento nervoso. Apresentava uma condição corporal normal (3 numa escala de 5 pontos), e o grau de desidratação estimado foi <5%. Os movimentos respiratórios e o pulso eram normais, com frequência de 20 rpm e 120 ppm, respectivamente. A temperatura rectal foi de 38,7°C. As fezes aderidas ao termómetro tinham consistência pastosa e cor castanha, sem presença de sangue, muco ou parasitas. A palpação abdominal revelou-se normal e sem dor evidente. O Shortie apresentava linfadenomegalia severa generalizada, verificada nos gânglios linfáticos mandibulares, pré-escapulares, inguinais e poplíteo direito. Todos os gânglios palpáveis apresentavam superfície lisa, consistência de borracha, temperatura e sensibilidade normais e eram não aderentes aos tecidos profundos. A auscultação cardiopulmonar e os exames dos ouvidos e olhos não revelaram anormalidades. As mucosas apresentavam-se rosadas, húmidas e brilhantes, com tempo de repleção capilar <2 segundos avaliado na mucosa oral.

Lista de problemas: Linfadenomegalia generalizada, letargia, anorexia e diarreia.

Exames complementares: Hemograma completo: Anemia normocítica normocrómica ligeira (hematócrito 32,7%) e leucocitose ligeira ($15,2 \times 10^3/\mu\text{L}$) associada a linfocitose moderada ($7,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, ver limites de referência na **Tabela 1, Anexo V**). Perfil bioquímico sérico: Hipoproteinemia ligeira (4,7 g/dL) associada a hipoalbuminemia ligeira (2,7 g/dL) e aumento ligeiro do valor da ALT (149 U/L). Todos os restantes parâmetros analisados (electrólitos, bicarbonato, ALP, ureia, creatinina, glicose, colesterol, bilirrubina total e amilase) encontravam-se dentro dos limites de referência. Urianálise (por cistocentese): normal (densidade 1,034). Radiografias: Tórax - Presença de uma massa mediastínica cranial com bordos mal definidos. Abdómen - Esplenomegalia ligeira e linfadenopatia inguinal e sublombar. Ecografia abdominal: Esplenomegalia ligeira associada a padrão mosqueado e múltiplos focos hipocogénicos de tamanho pequeno. Linfadenomegalia verificada nos gânglios linfáticos mesentéricos, jejunais, hepáticos e ilíacos. Imunofenotipagem por citometria de fluxo: 89% das células são CD3 positivo, 8,3% CD5 positivo, 89% CD4 positivo, 1,1% CD8 positivo e 9,8% CD21 positivo. Resultado consistente com linfoma de células T.

Diagnóstico definitivo: Linfoma multicêntrico.

Tratamento: Os proprietários recusaram as opções de quimioterapia propostas pelo serviço de oncologia, no entanto foi aceite a recomendação da administração de prednisona, um comprimido de 10 mg PO SID, por período indefinido.

Discussão: Os linfomas, ou linfossarcomas, são um grupo de neoplasias que surgem secundariamente à expansão clonal maligna das células linforreticulares (Withrow & MacEwen's 2007). Os órgãos linfóides primários, como a medula óssea e o timo, assim como as estruturas linfóides secundárias, incluindo os gânglios linfáticos, baço e o tecido linfóide associado ao tracto gastrointestinal, são locais potenciais de alteração neoplásica. No entanto, a transformação maligna dos linfócitos pode ocorrer em qualquer tecido, devido ao transporte contínuo de linfócitos pelo corpo, sendo a pele, olhos, sistema nervoso central, testículos e ossos, os locais extranodais mais frequentemente descritos da sua ocorrência (Fan 2003). Na verdade, o linfoma é a neoplasia mais comum na espécie canina (corresponde a aproximadamente 7-24% de todas as neoplasias), variando a sua incidência anual entre 13 (Withrow & MacEwen's 2007) e 114 (North & Banks 2009) casos por 100,000 cães. Esta patologia afecta primariamente cães adultos a velhos, entre 6 e 9 anos, sem predisposição particular para machos ou fêmeas (Withrow & MacEwen's 2007). Apesar de raramente afectados, os animais jovens que desenvolvem linfoma possuem tempos médios de sobrevivência mais curtos, já que esta doença é tipicamente mais agressiva em pacientes com idade inferior a um ano (North & Banks 2009). A lista de raças descritas como tendo maior incidência de linfoma inclui o Boxer, o Bull Mastiff, todos os Bulldogs, o Golden Retriever, o Pastor Alemão, entre outras (Withrow & MacEwen's 2007, North & Banks 2009). A etiologia exacta desta doença não foi ainda identificada, no entanto já foram investigadas várias hipóteses. As principais incluem infecção retroviral, contaminação ambiental com ácido fenoxiacético (herbicida), exposição a campos magnéticos, anomalias cromossómicas e disfunção imune (Fan 2003). A classificação do linfoma maligno em cães pode ser feita com base na localização anatómica, critérios histológicos e características imunofenotípicas. As formas anatómicas mais comuns de linfoma, em ordem decrescente de prevalência, são a multicêntrica (cerca de 80%), craniomediastínica (5%), gastrointestinal (5%), cutânea e, finalmente, as formas primárias extranodais (Withrow & MacEwen's 2007, North & Banks 2009). A forma multicêntrica, a mais prevalente, é caracterizada essencialmente pela presença de linfadenopatia superficial. A infiltração pulmonar difusa, assim como a hepática e esplénica, são as manifestações mais comuns associadas a envolvimento do tórax e abdómen, respectivamente, e estão associadas a um estágio avançado de doença multicêntrica (Withrow & MacEwen's 2007). A forma mediastínica caracteriza-se pelo aumento de tamanho do timo ou dos gânglios linfáticos mediastínicos craniais. Está comumente associada à proliferação maligna de células T, assim como ao desenvolvimento de hipercalemia. Já a forma gastrointestinal surge quando ocorre infiltração da submucosa e lâmina própria do intestino delgado, manifestando-se através de perda de peso, anorexia, panhipoproteinemia e outros sinais relacionados com a mal-absorção (Withrow & MacEwen's 2007). Outras formas, como a cutânea, hepatoesplénica e intravascular, são muito menos comuns e, por isso, não serão abordadas no decorrer deste relatório. Finalmente, os critérios histológicos e a imunofenotipagem são ferramentas valiosas para a classificação do linfoma, essencialmente pelo seu valor prognóstico. Existem numerosos sistemas de categorização histológica para o linfoma canino, embora todos tenham como objectivo fundamental a distinção em alto, intermédio ou baixo grau. Já a imunofenotipagem permite a diferenciação dos linfomas com origem em células T ou B (North & Banks 2009).

Os sinais clínicos de linfoma canino são variáveis e dependem da extensão e localização do tumor. Os pacientes com linfoma multicêntrico, a forma mais comum, raramente apresentam sinais dramáticos de doença sistémica. Inicialmente, pode-se apenas verificar linfadenopatia generalizada não dolorosa e discreta, no entanto, apesar de poderem estar assintomáticos na altura da primeira consulta, cerca de 20-40% dos animais têm história de perda de peso, letargia, anorexia e febre. Na verdade, os pacientes com linfoma de células T têm maior probabilidade de exibir sintomatologia clínica e, caso esteja presente hipercalemia, podem ocorrer sinais como polidípsia, poliúria, letargia, anorexia, fraqueza muscular e depressão do SNC. Quando a forma

mediastínica está presente, é frequente encontrar dificuldade respiratória e efusão pleural, intolerância ao exercício e possível regurgitação, secundários a massa ocupadora de espaço no mediastino cranial, além de que a probabilidade de desenvolver hipercalcemia, e os sinais a ela associados, é maior. Devido à possibilidade de afectação de diversos tecidos por esta doença complexa, outros sinais não específicos como ascite, discrasias sanguíneas, vômito, diarreia e sinais neurológicos e oculares podem ser ocasionalmente observados (Withrow & MacEwen's 2007). No caso do Shortie, apesar da sua apresentação clínica inicial ter sido a mais frequentemente encontrada, constituída apenas por linfadenomegalia generalizada superficial, na altura da consulta de referência detectou-se progressão ligeira da doença, já com presença de ligeira anorexia e letargia.

Quanto ao diagnóstico, a realização de exame físico completo e avaliação laboratorial mínima (hemograma, painel bioquímico sérico e urianálise) são sempre necessários em todos os pacientes com suspeita de linfoma. Dependendo da apresentação clínica do paciente, existem outros testes diagnósticos que podem ser efectuados, incluindo CAAF de gânglios linfáticos, biopsias, radiografias do tórax e abdómen e ecografia abdominal (North & Banks 2009). No Shortie, o hemograma revelou anemia normocítica normocrómica (não-regenerativa), consistente com presença de doença crónica. De facto, esta é a anormalidade hematológica mais vulgarmente relacionada com linfoma, embora outro tipo de anemias possa também ocorrer (Withrow & MacEwen's 2007). Outra alteração anormal observada foi linfocitose moderada, uma apresentação incomum nos pacientes com esta doença (cerca de 20%), que pode ser indicativa de envolvimento da medula óssea e leucemia (Withrow & MacEwen's 2007). Após análise morfológica dos linfócitos circulantes, foi concluído que se tratava de linfocitose reactiva, visto que não foram detectadas formas atípicas. A causa do desenvolvimento desta manifestação não foi identificada. Na bioquímica sérica foram detectadas hipoproteinemia por hypoalbuminemia e elevação da ALP. A hipoproteinemia é frequentemente observada em animais com linfoma gastrointestinal (Withrow & MacEwen's 2007), no entanto, apesar de neste caso a hypoalbuminemia ter sido encarada como secundária à diarreia e anorexia, não foi efectuada uma investigação diagnóstica apropriada para detectar a sua origem exacta. Já a elevação da ALT foi encarada como possivelmente secundária a infiltração hepática maligna, embora, devido à sua reduzida magnitude, esta tenha sido considerada pouco significativa. Outros achados importantes na bioquímica sérica que não ocorreram neste caso incluem hipercalcemia e azotemia. A hipercalcemia paraneoplásica é relativamente comum no linfoma, surgindo em cerca de 30-40% dos pacientes com envolvimento mediastínico e 35% dos pacientes com linfoma de células T. A detecção de hipercalcemia é indispensável, visto que esta é muitas vezes responsável por grande parte da sintomatologia observada, além de que é um útil marcador para avaliar a resposta ao tratamento (Withrow & MacEwen's 2007). Já a azotemia pode ser secundária a infiltração tumoral renal, nefrose hipercalcémica ou azotemia pré-renal, em caso de desidratação. Por esta razão, a urianálise deve ser incluída no plano diagnóstico inicial, com o objectivo de avaliar a função renal e o tracto urinário (Withrow & MacEwen's 2007). O envolvimento renal no Shortie foi descartado, já que não foi detectada azotemia e os valores da urianálise estavam normais. Tradicionalmente, o diagnóstico definitivo de linfoma tem sido feito unicamente através de amostras citológicas ou histológicas, embora em casos raros estas técnicas possam falhar (Fan 2003). A CAAF deve ser preferencialmente realizada nos gânglios linfáticos pré-escapulares ou poplíteos, evitando os gânglios de áreas tipicamente reactivas (mandibulares por exemplo) (North & Banks 2009). Geralmente, em caso de linfoma são encontradas células linfóides grandes que podem apresentar nucléolo visível e citoplasma basófilo, ou cromatina dispersa com nucléolo indistinto (Withrow & MacEwen's 2007). Quando há envolvimento de outros órgãos (por exemplo fígado, rim ou mucosa oral), a CAAF é também frequentemente diagnóstica, visto que os linfoblastos não estão normalmente presentes nestes tecidos (North & Banks 2009). No entanto, em relação aos gânglios linfáticos, é possível

encontrar linfomas com células pequenas que podem fornecer poucas pistas de malignidade e, por vezes, a distinção entre hiperplasia reactiva severa e linfoma é particularmente difícil (Withrow & MacEwen's 2007). Deste modo, a informação fornecida pela análise histopatológica é muito superior, visto que além de permitir a avaliação da arquitectura do gânglio e a integridade da sua cápsula, também possibilita a categorização do linfoma em alto, intermédio ou baixo grau (Withrow & MacEwen's 2007). A biopsia excisional é preferida, especialmente quando os gânglios são relativamente pequenos (North & Banks 2009). Os linfomas classificados como de baixo grau são compostos por células pequenas e de reduzido índice mitótico, sendo tipicamente de progressão lenta. Já os linfomas de alto grau possuem células grandes, elevado índice mitótico e progressão rápida (Withrow & MacEwen's 2007). Como regra geral, o linfoma linfoblástico (alto grau) responde melhor à quimioterapia numa fase inicial, contudo desenvolve resistência mais rapidamente quando comparado com o linfoma linfocítico (baixo grau). Estes, podem ser mais lentos a responder à quimioterapia, mas possuem tempos de remissão mais prolongados (North & Banks 2009). Outra técnica importante para o prognóstico, além da classificação do linfoma quanto ao grau, é a imunofenotipagem, visto que cães com linfoma de células T possuem taxas de resposta completa à terapia menores, assim como períodos de remissão e tempos de sobrevivência mais curtos, quando comparados com os animais com linfoma de células B. Esta técnica é realizada através da aplicação de anticorpos contra os marcadores dos linfócitos em amostras citológicas (imunocitoquímica), histológicas (imunohistoquímica) ou em células individuais num meio líquido (citometria de fluxo). Os marcadores vulgarmente usados para as células T são o CD3, CD4 e CD8, e para as células B o CD79a, CD21 e CD5. Cerca de 60 a 80% dos casos de linfoma são provocados por células B, 10 a 38% por células T e até 22% são constituídos por uma população celular mista (Withrow & MacEwen's 2007). Finalmente, apesar de ainda ser pouco usada, nos casos em que a suspeita de linfoma é elevada e o diagnóstico pelas técnicas tradicionais não foi bem sucedido, é possível usar a tecnologia de PCR para confirmar o diagnóstico de linfoma. Esta técnica altamente sensível permite amplificar as sequências de ADN correspondentes aos receptores únicos que caracterizam a expansão monoclonal dos linfócitos malignos (Fan 2003). No caso do Shortie, foi diagnosticado linfoma de alto grau a partir de uma biopsia excisional de um gânglio linfático. Embora esta informação tenha sido considerada como um indicador positivo em relação à resposta à quimioterapia, a detecção de uma população celular consistente com células T, após realização de imunofenotipagem por citometria de fluxo, foi encarada como um indicador negativo bastante mais relevante.

Depois de confirmado o diagnóstico, o estadiamento de linfoma anterior ao tratamento é de extrema importância para determinar a extensão da sua distribuição anatómica, facilitar a formulação de um prognóstico preciso e direccionar a terapia. Esta informação permite também a monitorização da resposta do paciente ao tratamento. O sistema proposto pela WHO (World Health Organization) é o mais usado nos pacientes caninos com linfoma (ver **Tabela 2, Anexo V**) (Marconato 2010). O estadiamento anatómico deve ser efectuado através de hemograma completo, incluindo contagem diferencial e análise morfológica das células, avaliação radiográfica do tórax e abdómen e ecografia abdominal. Adicionalmente, quando se verifica linfocitose, linfócitos atípicos, anemia ou outra citopenia, é recomendado a avaliação da medula óssea por biopsia ou citologia aspirativa (Withrow & MacEwen's 2007). A análise por citometria de fluxo do sangue periférico e da medula óssea é também usada com sucesso para identificar células neoplásicas nesta situação (Marconato 2010). No caso do Shortie, foi identificada linfocitose de carácter reactivo, no entanto, para descartar absolutamente a presença de linfócitos circulantes neoplásicos, seria necessário aplicar as técnicas descritas anteriormente. Em relação à imagiologia, nas radiografias torácicas foi detectada uma massa com densidade de tecidos moles no mediastino cranial, consistente com linfadenopatia mediastínica cranial, um achado comum nos cães com linfoma multicêntrico (cerca de 20%) (Withrow & MacEwen's 2007). Nas

radiografias e ecografia abdominal foi encontrada esplenomegalia e linfadenopatia generalizada. Apesar das alterações esplênicas terem sido consideradas secundárias a infiltração neoplásica, esta informação só pode ser confirmada através de CAAF (Marconato 2010). De facto, alguns autores em casos típicos de linfoma multicêntrico consideram a avaliação abdominal dispensável, já que não existe diferença prognóstica entre animais no estágio III e IV. Contudo, esta pode ser relativamente útil no diagnóstico da forma gastrointestinal (Withrow & MacEwen's 2007). Após realização dos exames complementares anteriores, o linfoma do Shortie foi classificado como presuntivo estadio IVb inicial, visto que não se confirmou totalmente o envolvimento do baço e os sinais clínicos observados eram de intensidade ligeira.

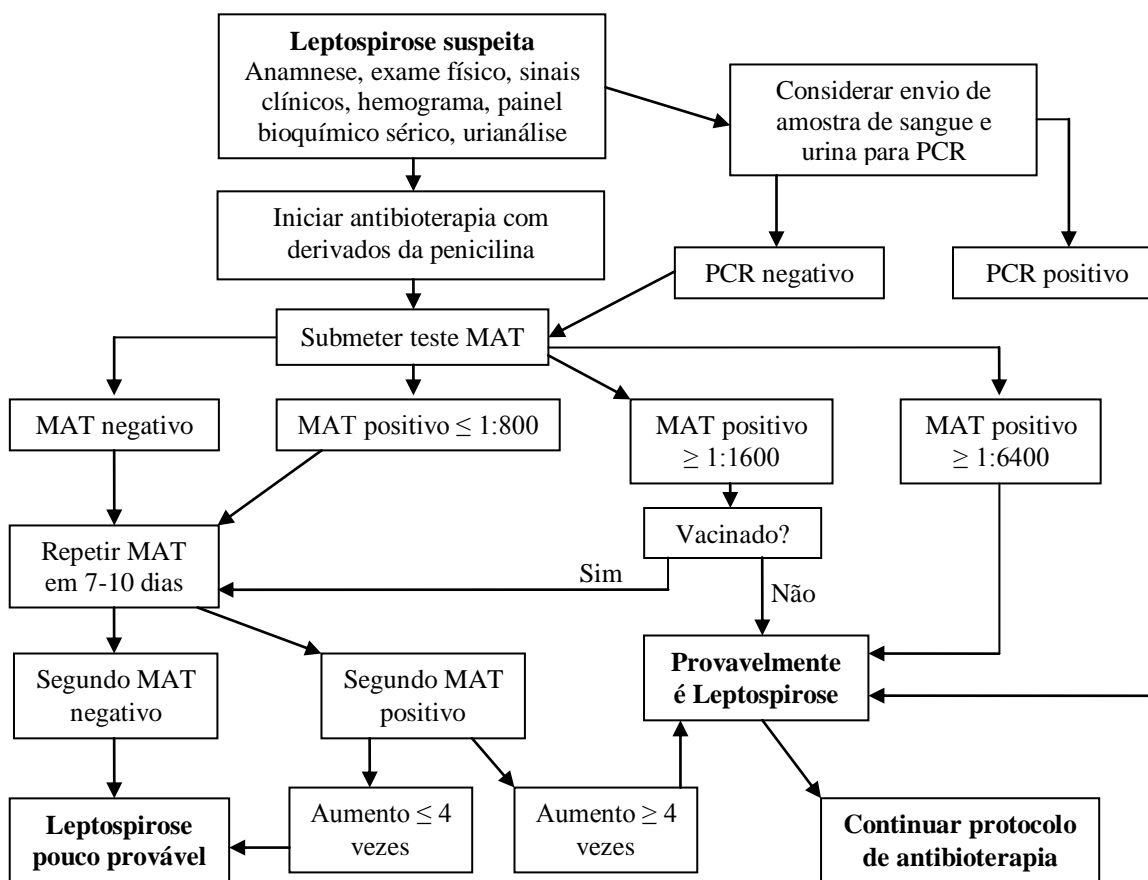
De todas as neoplasias caninas, o linfoma é conhecido como uma das que responde melhor à quimioterapia (Tomiyasu *et al.* 2010). Existem inúmeros protocolos descritos para o tratamento de linfoma, desde a administração de apenas um só fármaco até protocolos agressivos que combinam vários fármacos, radioterapia e até transplante de medula óssea, contudo é importante informar os proprietários que a terapia não é curativa na grande maioria dos casos (Chun 2009). Nestes pacientes, o objectivo é o tratamento paliativo, direccionado para a melhoria da qualidade de vida, atenuação dos sinais clínicos e prolongamento da sobrevivência (Marconato 2010). Os protocolos do tipo CHOP (constituídos por ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) são os actualmente mais usados (especialmente o protocolo da Universidade de Wisconsin-Madison [UW-25], ver **Tabela 3, Anexo V**), existindo diversas combinações descritas, embora todos possuam tempos médios de sobrevivência idênticos. As variações deste protocolo incluem diferentes ordens de administração dos fármacos, adição de L-asparaginase (L-Asp), variação ligeira de doses e aumento ou diminuição da duração do protocolo (Chun 2009). A taxa de resposta é de cerca 90%, com a mediana de tempo de sobrevivência variando entre 6-12 meses. Contudo, cães com linfoma de células T têm taxas de resposta significativamente menores, visto que a mediana da sua primeira remissão dura entre 1,7-5 meses e a do seu tempo de sobrevivência varia entre 4-5,3 meses, comparativamente com cães com linfoma de células B, que apresentam intervalos de 5-11 meses e 11-13 meses, respectivamente (Brodsky *et al.* 2009). Em ambos os fenótipos, o uso de radioterapia adjuvante não parece aumentar o tempo médio de sobrevivência, contudo o transplante de medula óssea, apesar de raramente efectuado, tem demonstrado resultados consistentemente positivos, estando descrito uma promissora mediana de tempo de sobrevivência de cerca 139 semanas (Chun 2009). Os efeitos adversos associados aos protocolos do tipo CHOP incluem essencialmente manifestações gastrointestinais (diarreia, vômito, náusea, anorexia) e mielossupressão (neutropenia, trombocitopenia). Contrariamente ao que a maioria dos clínicos acredita, um estudo recente demonstrou que este tipo de sinais ocorre com igual ou maior frequência após a administração de vincristina, quando comparado com ciclofosfamida ou doxorrubicina. Durante o período de duração do protocolo UW-25, verificou-se que cerca de 72,5% dos cães manifestam algum tipo de efeito adverso após administração de vincristina (Tomiyasu *et al.* 2010). Na verdade, os protocolos de politerapia, quando comparados com os de monoterapia, permitem evitar a sobreposição de toxicidades específicas associadas aos fármacos, além de que são geralmente mais eficazes. No entanto, a probabilidade de desenvolvimento de manifestações gastrointestinais ou mielossupressão é superior, quando comparados com protocolos mais simples (Withrow & MacEwen's 2007). Em relação à duração, está descrito que o período de controlo da doença e o tempo de sobrevivência são similares entre protocolos contínuos e intermitentes. Desta forma, por razões logísticas e financeiras, os protocolos intermitentes são usados com maior frequência, embora se advogue que alguns pacientes podem beneficiar de um protocolo contínuo, não havendo ainda consenso científico para esta questão (Chun 2009). O protocolo MOPP (constituído por mecloretamina, vincristina, prednisona e procarbazona) tem sido usado com sucesso como tratamento de resgate para pacientes que não respondem ou se tornam refractários à quimioterapia previamente instituída. Para mais, um estudo recente

verificou que pacientes com linfoma hipercalcémico ou de células T, a terapia com L-Asp e MOPP aparenta ter resultados melhores do que o protocolo UW-25, podendo mesmo ser usado como tratamento de primeira opção. De facto, a taxa de resposta a este protocolo foi de 98% (78% resposta completa, 20% resposta parcial) e a mediana do tempo de sobrevivência 270 dias, com 25% dos pacientes atingindo 939 dias. Uma justificação possível proposta para a eficácia verificada centra-se no facto deste protocolo ser rico em agentes alquilantes (mecloretamina e procarbazona). Ao contrário do linfoma de células B, o linfoma de células T possui maior número de aberrações cromossómicas, o que torna a evasão aos efeitos citotóxicos mais fácil. Como os agentes alquilantes não são afectados pela glicoproteína *p* e a resistência cruzada entre estes é incomum, mesmo que o linfoma desenvolva resistência a um dos fármacos, o agente alquilante remanescente permanece activo, mantendo a citotoxicidade do protocolo (Brodsky *et al.* 2009). Existem inúmeros outros métodos mais simples para o tratamento de linfoma, sendo os mais comuns o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e a monoterapia com doxorubicina, vincristina, prednisona, ou outros. Embora a monoterapia seja significativamente mais barata, a indução com apenas um agente é bastante menos eficaz que os protocolos de politerapia, à excepção da doxorubicina (Chun 2009). No caso do Shortie, devido à detecção de vários factores indicativos de prognóstico negativo (ver **Tabela 4, Anexo V**), os proprietários recusaram todas as opções de quimioterapia fornecidas (UW-25, COP e monoterapia com doxorubicina), optando apenas por manter uma qualidade de vida restante aceitável. Deste modo, foi recomendado a administração de prednisona por período indefinido. Na verdade, a esperança média de vida após o diagnóstico de pacientes com linfoma não difere entre animais que estão a receber prednisona e aqueles que permanecem sem tratamento, variando entre 4 a 8 semanas de vida (Chun 2009, Withrow & MacEwen's 2007). Contudo, através da administração de prednisona na dose 2 mg/kg PO SID é possível obter um controlo razoável do tumor, devido à sua capacidade anti-tumoral (por inibição da síntese de ADN) e anti-inflamatória, atenuando desta forma a sintomatologia clínica do paciente (Withrow & MacEwen's 2007). As desvantagens deste tratamento incluem efeitos adversos como poliúria, polifagia, perda de peso e de massa muscular, e a probabilidade de desenvolvimento de um fenótipo tumoral resistente à quimioterapia, caso o proprietário decida optar tardiamente por um tratamento mais agressivo (Chun 2009). Acredita-se que este fenómeno é provocado pela indução de expressão da glicoproteína *p*, uma bomba transmembranar responsável pelo transporte de xenobióticos para o exterior da célula (Withrow & MacEwen's 2007). Tendo em conta esta e as informações anteriores, o prognóstico fornecido para a sobrevivência do Shortie foi grave.

Bibliografia

- Brodsky EM, Maudlin GN, Lachowicz JL, Post GS (2009) "Asparaginase and MOPP Treatment of Dogs with Lymphoma", **J Vet Intern Med**, 23, 578-584
- Chun R (2009) "Lymphoma: Which Chemotherapy Protocol and Why?", Elsevier Inc., doi:10.1053/j.tcam.2009.03.003
- Fan TM (2003) "Lymphoma Updates", **Vet Clin Small Anim**, 33, 455-471
- Marconato L (2010) "The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: A review of recent developments and future prospects", **The Veterinary Journal**, doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.027
- North S, Banks T (2009) **Introduction to Small Animal Oncology**, First edition, Elsevier Limited, Chapter 22
- Tomiyasu H, Takahashi M, Fujino Y, OHNO K, Tsujimoto H (2010) "Gastrointestinal and Hematologic Adverse Events after Administration of Vincristine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin in Dogs with Lymphoma that Underwent a Combination Multidrug Chemotherapy Protocol", **J Vet Med Sci**, 72, 1391-1397
- Withrow SJ, Vail DM (2007) **Small Animal Clinical Oncology**, Fourth Edition, Elsevier Saunders, Chapters 11, 31

ANEXO I



Esquema 1 – Fluxograma sugerido para o diagnóstico de leptospireose canina através de MAT (adaptado de Ettinger *et al.* 2010).

Limites de referência			
HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA SÈRICA	
Hematócrito	39 – 56 %	Ureia	3,5 – 9,0 mmol/L
URIANÁLISE		Creatinina	20 – 150 µmol/L
Densidade	1,015-1,045	Fósforo	0,90 – 1,85 mmol/L
pH	5,0 – 9,0	Potássio	3,8 – 5,4 mmol/L
Proteína	Negativo - +1	Proteínas Totais	5,5 – 7,5 g/dL
Sangue	0–5 eritrócitos/campo 400x	OUTROS	
Leucócitos	0–2 leucócitos/campo 400x	Pressão Arterial	Sistólica = 120–160 mmHg,
Células epiteliais	0-1 células/campo 400x		Diastólica = 60–100 mmHg,
Cilindros	0 cilindros/campo 400x		Média = 80–120 mmHg

Tabela 1 - Limites de referência normais para a espécie canina referentes aos parâmetros analisados durante o seguimento da Lexi.

Dias	3	4	5	6	7	8	9
Período de Hospitalização no serviço de Medicina Interna							
Taxa de fluidoterapia (ml/h)	180	180	80	100	160	120	80
Peso Corporal (kg)	N/C	N/C	35,0	33,5	33,1	32,8	32,5
Pressão Arterial (mmHg)	N/A	N/A	S=145, D=93, PAM=125	S=140, D=80, PAM=100	S=163, D=93, PAM=122	S=171, D=100, PAM=117	S=158, D=123, PAM=135
Hematócrito (%)	46,7	N/A	35	40	35	42	39
PPT (g/dl)	7,6	6,4	6,8	7,9	7,0	7,5	7,0
Potássio	4,9	3,8	3,9	4,1	4,9	5,1	5,1
Fósforo	5,22	3,13	2,00	N/A	1,48	1,71	1,65
Ureia	59,1	39,6	28,1	N/A	17,1	10,5	9,0
Creatinina	989	708	465	N/A	283	174	143

Tabela 2 – Evolução da taxa de fluidoterapia e dos vários parâmetros monitorizados aquando da hospitalização da Lexi. N/C – Não Conhecido, N/A – Não Avaliado, S – Pressão arterial sistólica, D – Pressão arterial diastólica, PAM – Pressão arterial média.

ANEXO II

Causas de sinais neurológicos multifocais	
Anomalias congénitas	Siringomielia, Hidromielia
Metabólicas	IR, IH, Hipoglicemia, Hipotireoidismo, HAC, Hiper/Hiponatremia
Neoplásicas	Linfoma, Metástases
Inflamatórias Infecciosas	Vírus (Esgana), Bactérias (aeróbicas, anaeróbicas), Fungos (<i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus</i>), Protozoários (<i>Toxoplasma</i> , <i>Neospora</i>), Parasitas (<i>Cuterebra</i> , <i>Toxocara</i>), Rickettsias
Inflamatórias não- infecciosas	GME, NME, NLE, Meningite responsiva a esteróides

Tabela 1 – Doenças que provocam sinais neurológicos multifocais em cães (adaptado de Ettinger *et al.* 2004)



Figura 1 - RM crânio em modo T2, corte horizontal. Presença de lesão hiperintensa irregular no lobo frontal esquerdo, localizada na matéria branca subcortical e envolvendo parte da matéria cinzenta, e dilatação ventricular difusa.

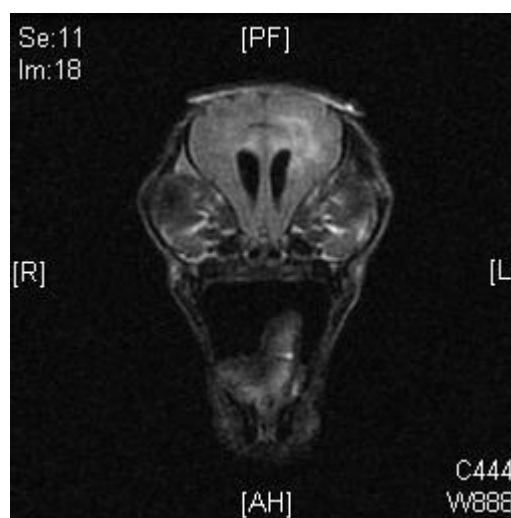


Figura 2 - RM crânio em modo T2 FLAIR, corte vertical. A lesão apresenta uma área central hipointensa, achado consistente com cavitação focal de fluído.

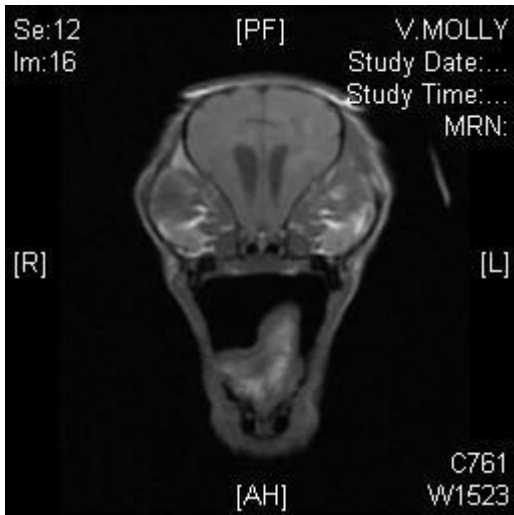


Figura 3 - RM crânio em modo T1, corte vertical. A lesão apresenta área central hipointensa, apoiando a hipótese de presença de fluido. Notar zonas periféricas iso a ligeiramente hiperintensas.

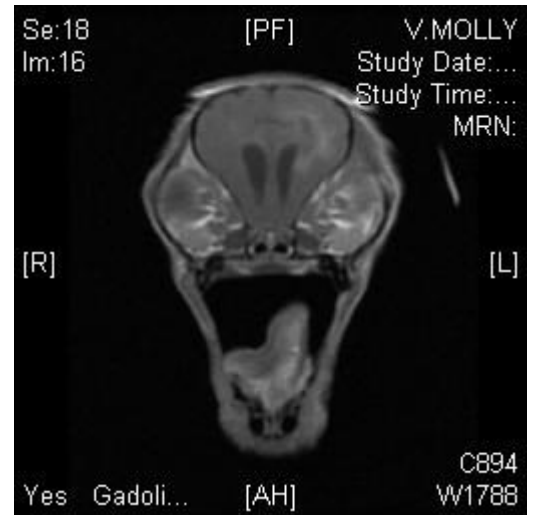


Figura 4 - RM crânio em modo T1 contrastado com gadolínio, corte vertical. Comparando esta imagem com a **Figura 3**, verificamos realce das zonas periféricas à lesão, reflectindo edema e inflamação dos tecidos.

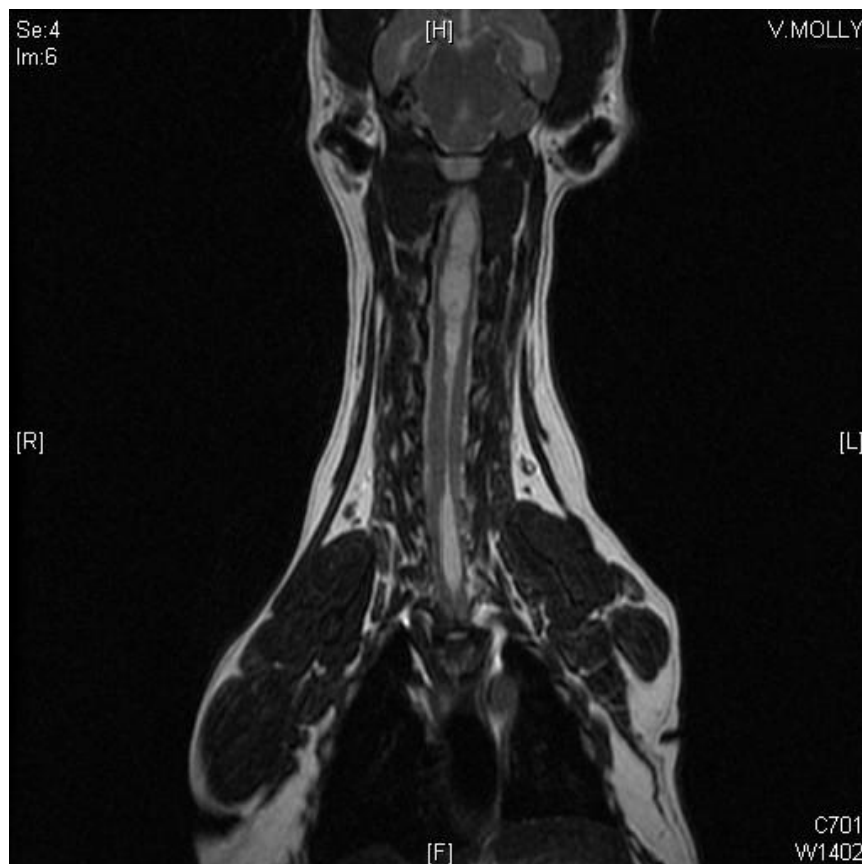
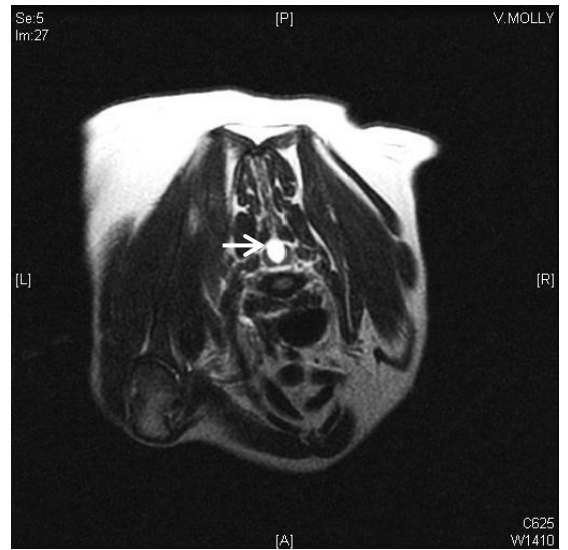
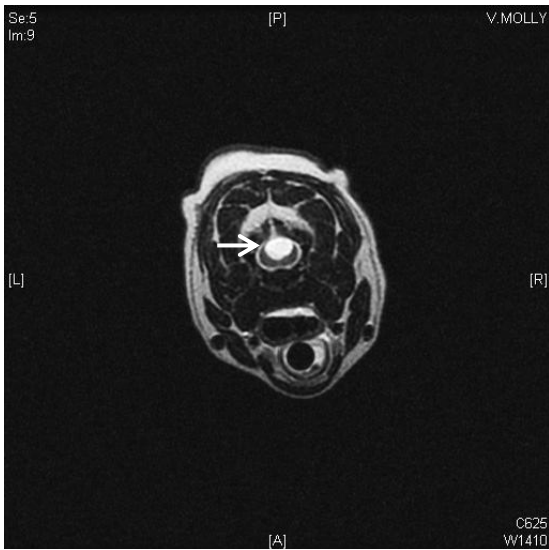
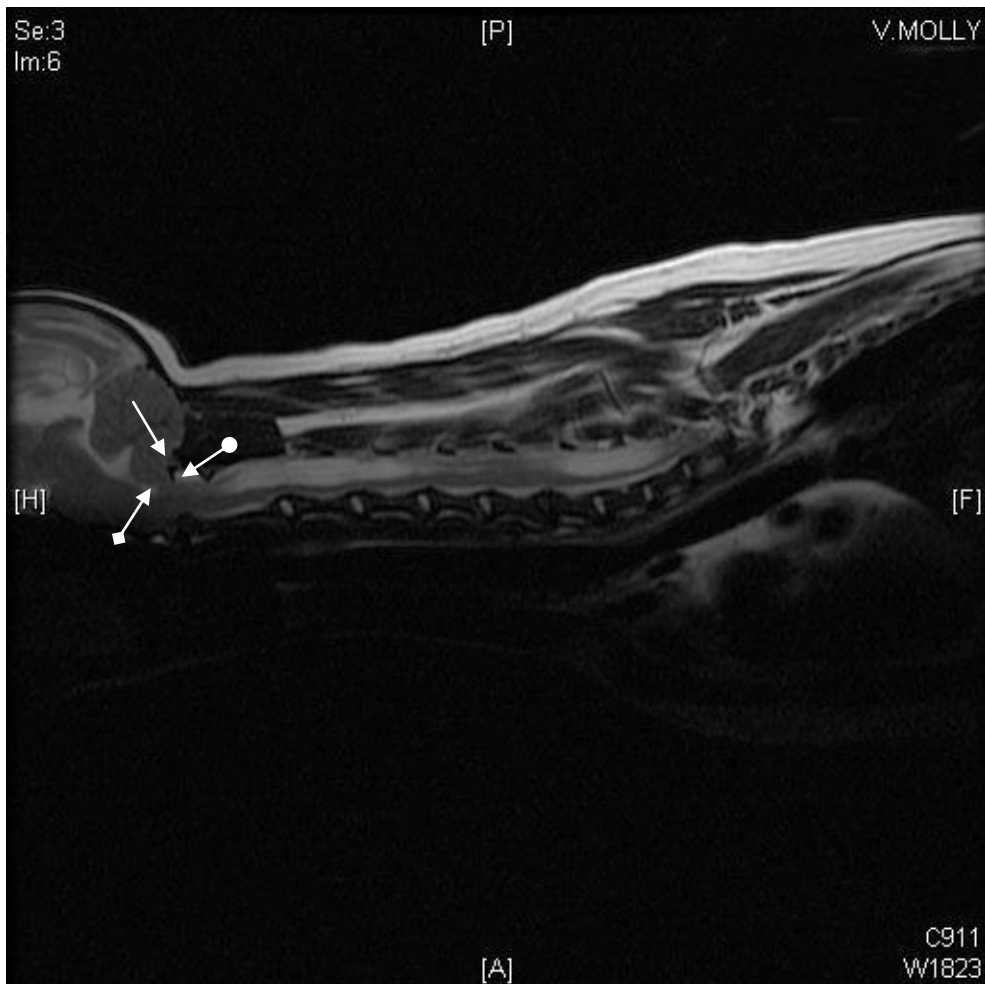


Figura 5 - RM coluna vertebral cervical em modo T2, corte horizontal. Observar lesões hiperintensas consistentes com cavitação e dilatação do canal central medular (siringohidromiela), devido à acumulação de LCR nas regiões cervical e torácica cranial.



Figuras 6.1 e 6.2 - RM coluna vertebral cervical e torácica, respectivamente, em modo T2 e em corte vertical. Notar dilatação do canal central medular (setas brancas), afectando os funículos dorsais e dorsolaterais.



Figuras 7 - RM base do crânio, coluna vertebral cervical e coluna vertebral torácica cranial, em modo T2, corte sagital. Presença de lesões hiperintensas na zona cervical e torácica cranial consistentes com siringohidromielia. Notar compressão caudal e deslocamento rostral da porção caudal do cerebelo (seta normal), obliteração do espaço subaracnóide dorsal ao nível da junção cervicomedular (seta com bola) e herniação do cerebelo pelo *foramen magnum* (seta com losango), achados consistentes com SMOC.

ANEXO III

Limites de referência			
HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA SÉRICA	
Hematócrito	41 – 55%	Glicose	84 – 120 mg/dL
Leucócitos	5,1 – 14 x10 ³ /μL	Fosfatase Alcalina (ALP)	15 – 164 U/L
Neutrófilos segmentados	2,65 – 9,8 x10 ³ /μL	Gap Aniônico	13 - 22
Neutrófilos banda	0 – 0,3 x10 ³ /μL	Bicarbonato	14 – 22 mmol/L
Monócitos	0,165 – 0,85 x10 ³ /μL	Sódio	142 – 149 mEq/L
URIANÁLISE		Cloro	109 – 117 mEq/L
Densidade	1,015 – 1,045	Potássio	3,1 – 4,8 mEq/L
pH	5,0 – 9,0	Fósforo	2,6 – 5,8 mg/dL
Proteína	Negativo - +1		
Glicose	Negativo		
Cetonas	Negativo		
Glóbulos Vermelhos	0 – 5 GV/campo 400x		

Tabela 1 - Limites de referência normais para a espécie canina referentes aos parâmetros analisados durante o seguimento do Ozzy.

Glicemia (mg/dL)	Solução de fluido IV	Taxa de infusão da solução IV (mL/hora)
> 250	NaCl 0,9%	10
200 – 250	NaCl 0,45%, dextrose 2,5%	7
150 – 200	NaCl 0,45%, dextrose 2,5%	5
100 – 150	NaCl 0,45%, dextrose 2,5%	5
< 100	NaCl 0,45%, dextrose 5%	Parar infusão de insulina

Tabela 2 - Taxa de infusão contínua de insulina regular IV de acordo com a glicemia do paciente. A administração de insulina deve iniciar-se uma vez que a desidratação do paciente tenha sido corrigida: 1) Misturar 2,2 U/Kg de insulina regular em 250 mL de NaCl 0,9%; 2) Correr 50 mL pela extensão; 3) Manter glicemia entre 100-200 mg/dL de acordo com a tabela, medindo a glicemia a cada 1-3 horas (adaptado de Boysen 2008, O'Brien 2010, Shell 2008).

Factores predisponentes para Diabetes <i>mellitus</i>
Factores genéticos
Destruição imuno-mediada das células β pancreáticas
Agentes infecciosos (por exemplo Infecção do Tracto Urinário)
Fármacos e doenças com acção antagonista da insulina (por exemplo administração exógena de esteróides, hiperadrenocorticism, diestro em fêmeas)
Insulino-resistência induzida por obesidade
Pancreatite

Tabela 3 - Factores predisponentes para a ocorrência de Diabetes *mellitus* em cães (adaptado de Mooney & Peterson 2004, Rucinsky *et al.* 2010 e Nelson *et al.* 2009).

Se K ⁺ sérico (mEq):	Suplementar com (mEq/L):
3,5 – 4,5	20
3,0 – 3,5	30
2,5 – 3,0	40
2,0 – 2,5	60
< 2,0	80

Tabela 4 – Suplementação necessária de potássio de acordo com a variação da sua concentração sérica (Shell 2008).

ANEXO IV

Limites de referência			
HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA SÈRICA	
Linfócitos	1,05 – 8,0 x10 ³ /μL	Proteínas totais	6,7 – 8,3 g/dL
		Albumina	2,9 – 4,0 g/dL
		Bicarbonato	11 – 20 mmol/L
		Gap aniônico	17 - 20

Tabela 1 - Limites de referência normais para a espécie felina referentes aos parâmetros analisados durante o seguimento do Genghis.

Causas de edema	
CAUSAS	SÍNDROMES CLÍNICAS ESPECÍFICAS
Aumento da pressão hidrostática	Insuficiência cardíaca congestiva, Pericardite constrictiva, Ascite (cirrose), Compressão ou Obstrução venosa (trombose, pressão externa), Desregulação neurohumoral
Diminuição da pressão oncótica plasmática	Nefropatia com perda de proteína, Malnutrição, Gastroenteropatia com perda de proteína, Cirrose (ascite)
Obstrução linfática	Inflamação, Neoplasia, Pós-cirúrgica, Pós-irradiação
Retenção de sódio	Hipoperfusão renal, Aumento da secreção renina-angiotensina-aldosterona
Inflamação	Aguda, Crônica

Tabela 2 – Causas de edema subcutâneo em animais de companhia (adaptado de Ettinger *et al.* 2004).

ANEXO V

Limites de referência			
HEMOGRAMA		BIOQUÍMICA SÈRICA	
Hematócrito	41 – 60 %	Proteínas totais	5,4 – 6,8 g/dL
Leucócitos	5,1 – 14 x10 ³ /μL	Albumina	3,2 – 4,1 g/dL
Linfócitos	1,1 – 4,6 x10 ³ /μL	ALT	21 – 97 U/L

Tabela 1 - Limites de referência normais para a espécie canina referentes aos parâmetros analisados durante o seguimento do Shortie.

Estadio	Características
I	Envolvimento de apenas um GL
II	Envolvimento de múltiplos GLs de apenas um dos lados do diafragma
III	Envolvimento generalizado dos GLs
IV	Estadio I-III com envolvimento do fígado e/ou baço
V	Estádios I-IV com envolvimento da medula óssea e/ou outros órgãos
Subestádios	Subestadio a – sem sinais de doença sistêmica
	Subestadio b – com sinais de doença sistêmica

Tabela 2 – Sistema de estadiamento da WHO para linfossarcoma em animais domésticos (adaptado de North & Banks 2009 e Withrow & MacEwen's 2007).

Protocolo CHOP da Universidade de Wisconsin-Madison	
SEMANA E FÁRMACO	DOSE
1. Vincristina, Prednisona	0,7 mg/m ² IV, 2 mg/kg/dia PO
2. Ciclofosfamida, Prednisona	250 mg/m ² IV ou PO, 1,5 mg/kg/dia PO
3. Vincristina, Prednisona	0,7 mg/m ² IV, 1 mg/kg/dia PO
4. Doxorrubicina, Prednisona	30 mg/m ² IV (se ≤ 15 kg: 1 mg/kg), 0,5 mg/kg/dia PO
5. Não administrar fármacos	
6. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
7. Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV ou PO
8. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
9. Doxorrubicina	30 mg/m ² IV (se ≤ 15 kg: 1 mg/kg)
11. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
13. Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV ou PO
15. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
17. Doxorrubicina	30 mg/m ² IV (se ≤ 15 kg: 1 mg/kg)
19. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
21. Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV ou PO
23. Vincristina	0,7 mg/m ² IV
25. Doxorrubicina	30 mg/m ² IV (se ≤ 15 kg: 1 mg/kg)

Tabela 3 – Protocolo CHOP da Universidade de Winsconsin-Madison (UW-25).

Factores indicadores de prognóstico no Shortie			
FACTOR	ASSOCIAÇÃO FORTE	ASSOCIAÇÃO FRACA	COMENTÁRIOS
Estadio clínico IV		X	Estadio I/II: Favorável; Estadio V: desfavorável
Subestadio b	X		Associado a sobrevivência mais curta
Alto grau histopatológico		X	Associado a elevada resposta ao tratamento, mas com tempo de sobrevivência mais curto
Linfoadenopatia craniomediastínica	X		Associado a remissão e sobrevivência mais curtas
Imunofenótipo T	X		Associado a desenvolvimento precoce de resistência à quimioterapia e tempo de sobrevivência mais curto

Tabela 4 – Factores indicadores de prognóstico detectados no Shortie (adaptado de Withrow & MacEwen's 2007 e North & Banks 2009).