

**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**

Mariana Machado Pinto de Almeida

**Orientadora:**

Prof. Doutora Paula Ferreira Proença

**Co-orientador:**

Dr. Luís Miguel Fonte Montenegro  
Prof. Doutor Alfred Legendre

Porto 2012

**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**

Mariana Machado Pinto de Almeida

**Orientadora:**

Prof. Doutora Paula Ferreira Proença

**Co-orientador:**

Dr. Luís Miguel Fonte Montenegro  
Prof. Doutor Alfred Legendre

Porto 2012

## Resumo

O presente relatório de conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária representa o culminar de dezasseis semanas de estágio curricular que realizei no âmbito da Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia. Durante este período, propus-me aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso à prática clínica, aprofundá-los e adquirir novas competências que permitam a minha adaptação a uma nova fase da minha vida que dentro em breve iniciarei.

O estágio foi realizado durante quatro semanas no Hospital Veterinário Montenegro, no Porto, onde aperfeiçoei as técnicas de maneio de animais de companhia no internamento, de administração de medicamentos e de realização de exames físicos e complementares. Tive a oportunidade de assistir a cirurgias e de lidar com o pós-operatório dos pacientes, de fazer e aperfeiçoar aprendizagens com médicos veterinários experientes, assim como de tomar contacto com o funcionamento real de um hospital veterinário com muita e diversificada casuística.

Durante as doze semanas que permaneci no *John & Ann Tickle Small Animal Teaching Hospital*, na Universidade do Tennessee, exerci prática clínica nas rotações de Oncologia, Medicina de Animais Exóticos, Aves e Selvagens, Dermatologia, Cirurgia de Tecidos Moles e Medicina Interna. Fui responsável por todas as tarefas ligadas aos casos clínicos, incluindo a realização autónoma de consultas e de altas dos animais, o contacto com os proprietários, a elaboração de planos para os meus pacientes, a concretização dos mesmos e o acompanhamento activo do desenrolar dos casos. Elaborava relatórios diários dos pacientes internados e procedia à discussão dos casos com os médicos veterinários que me orientavam. A acrescentar a esta prática, realizei com muita frequência pesquisas bibliográficas, leitura e estudo de artigos científicos actuais e de livros de especialidade de forma a preparar os casos clínicos previstos, assim como para a apresentação de trabalhos teóricos acerca de diversos tópicos em reuniões com médicos e estudantes das rotações. Nos animais selvagens, tinha a responsabilidade total sobre os actos e decisões relativos aos casos acompanhados, podendo, contudo, solicitar conselhos junto dos M.V., sempre que necessário. Com o objectivo de ampliar os meus conhecimentos e experiência na prática clínica noutras áreas da medicina veterinária, sempre que pude, assisti e participei em procedimentos clínicos noutras rotações, como sucedeu com os animais de zoo e de grande porte.

Em suma, o estágio nos dois hospitais foi complementar, favoreceu a aquisição de conhecimentos teóricos e práticos, permitiu o meu desenvolvimento social e pessoal, preparou-me para o trabalho em equipa e futura prática profissional e melhorou as minhas competências de comunicação interpessoal e, sobretudo, com os proprietários dos animais.

## Agradecimentos

Dirijo os meus primeiros agradecimentos à minha Orientadora Professora Doutora Paula Ferreira Proença, que muito admiro, por todo o trabalho e empenho que me dedicou. A sua ajuda foi preciosa na elaboração deste relatório. Muito obrigada pelas sugestões, correcções, dúvidas que me fizeram ir em busca de mais informação e pelos comentários sempre positivos e de incentivo, que contribuíram para que eu continuasse e concluísse o trabalho com alento e gosto.

Em segundo lugar, quero agradecer ao Professor Doutor Alfred Legendre, pela oportunidade que me concedeu de realizar o estágio no *College of Veterinary Medicine* da Universidade do Tennessee, tão importante para mim, e também pelo modo especialmente acolhedor como me recebeu.

Quero agradecer ao Dr. Luís Montenegro por me ter permitido estagiar no seu Hospital, onde adquiri muita experiência profissional e por me ter proporcionado muitas oportunidades de ganhar conhecimentos.

Deixo um agradecimento especial a toda a equipa do Hospital Veterinário Montenegro, todos os médicos veterinários, enfermeiros, à Elisa e à D. Conceição, por todo o apoio que me deram ao longo do estágio, tanto a nível profissional como pessoal. Aos meus colegas e amigos estagiários pelo companheirismo, boa disposição, apoio, *team work* (como diria o Vasco!) e por todas as recordações, dentro e fora do HVM, que vão ficar para sempre comigo. Todos foram importantes e especiais, cada um à sua maneira.

Agradeço ao Professor Doutor Bartges, pelos ensinamentos, pela confiança que depositou em mim e pelo apoio que me deu na realização de alguns casos. Também na Universidade do Tennessee, quero agradecer à Dra. Cain pela motivação e carinho. Ao Dr. Rick Chetney por me ter ajudado quando mais precisei, mesmo quando já me encontrava em Portugal, e pela sua boa disposição e simpatia (*What's up?*). Ao Dr. Luis Miguel Lembcke pelo apoio que me deu, e aos restantes estrangeiros, ao longo do estágio e por me mostrar novas perspectivas de vida (*free spirit*). Agradeço também a todos os outros médicos veterinários com quem contactei, Dra. Olya Smrkovsky, Dra. Karen Tobias, Dra. Hyink, Dra. Hodshon, Dr. Jones, Dr. Headrick, Dra. Baine, Dra. Bryan, Dr. Milosevic, Dr. Shumacker, Dra. Seibert e Dra. Delk, assim como às maravilhosas enfermeiras e auxiliares. Deixo um especial agradecimento às técnicas do ICU, que tanto me ajudaram.

Um especial agradecimento à Dra. Helena Felga, da Clínica dos Gatos, por ter sempre as portas abertas para mim.

À Ana Maria e à Teresa, por darem vida ao significado da palavra amizade. Por tudo o que vivemos juntas, tantas situações, tantos conselhos, tanta diversão, tanta emoção desde metade do curso. Pelo apoio ao longo do estágio. Nunca vou esquecer o que fizeram por mim.

Ao Diogo, por ser o meu pilar ao longo dos anos e por estar sempre lá para mim nos momentos mais difíceis. Por tudo. Obrigada.

À minha mãe, por ser um exemplo para mim e por me motivar e apoiar em todas as decisões que tomei. Ao meu avô, porque me ajudou tanto ao longo do curso. Também agradeço ao meu pai, à minha irmã, Ana Maria e aos meus sobrinhos, Sawandi e Santiago (por tantas alegrias que me dão!).

Aos pais da Ana Maria, D. Cecília e Sr. João Paulo, por me terem recebido tão bem em vossa casa quando mais precisei. Não há palavras para agradecer o que fizeram por mim.

À mãe do Diogo, por me ter oferecido conselhos de mãe e uma segunda casa ao longo de 5 anos de curso.

À Joana Bastos, à Ana Coelho, à Déborah e à Joana Pereira, por todos os momentos que vivemos nos Estados Unidos, pela intensa experiência que foi morarmos juntas, por todas as alegrias e angústias que partilhamos. Lembro também o André Cáliz e o Raj Joshi. Todos vão ficar para sempre no meu coração.

À Raquel Rodrigues, à Lúcia, à Carina, à Maria João Afonso e à Cristina Fial, amigas de longa data, um especial beijinho.

Quero pedir desculpa a todas as outras pessoas que não referi, tantas que são importantes para mim.

Por fim, aos meus cães, passados e presentes. Ao Alf, à Vicky, à Speedy, à Mixy, ao Shiah e à Clarinha. Mas em especial ao Celta, com quem gatinhei, com quem cresci, quem influenciou a minha personalidade para toda a vida, quem me fez querer trabalhar com animais desde criança.

## Abreviaturas:

**AAS:** Ácido Acetilsalicílico

**Ac:** Anticorpo

**A.D:** Auris dextrum

**AGE:** ácidos gordos essenciais

**AH:** Anti-histamínicos

**ALD:** *atopic-like dermatitis*

**ALP:** Fosfatase alcalina

**AMB:** Amfotericina B

**ANA:** Anticorpos antinucleares

**APC:** Células apresentadoras de antígenos

**A.S.:** Auris sinistrum

**ASIT:** Imunoterapia/hipossensibilização alérgico-específica

**A.U.:** Auris utraque

**AZA:** Azatioprina

**BE:** Balonamento esofágico

**BID:** cada 12 horas

**bpm:** Batimentos por minuto

**°C:** Graus celsius

**CAAF:** Citologia por aspiração com agulha fina

**COP:** Ciclofosfamida, vincristina e prednisona

**CHOP:** Ciclofosfamida, doxirubicina, vincristina, prednisona

**CHOP-L:** Ciclofosfamida, doxirubicina, vincristina, prednisona e L-asparaginase

**CK:** Creatinina kinase

**CsA:** Ciclosporina

**DA:** Dermatite atópica

**DAIA:** Dermatite atópica induzida por alimentos.

**DANIA:** Dermatite atópica não induzida por alimentos

**DE:** Dilatação esofágica

**DEA:** Antígeno eritrocitário D

**CID:** Coagulação intravascular disseminada

**DU:** Densidade urinária

**ECG:** Electrocardiograma

**EE:** Estrutura esofágica

**Ef:** Esofagite

**EGE:** Esfíncter gastroesofágico

**EIA:** Imunoensaio Enzimático

**EUA:** Estados Unidos da América

**g:** Grama

**GC:** Glucocorticóides

**GI:** Gastrointestinal

**GL:** Gânglio(s) mandibular(es)

**h:** hora

**Hto:** Hematócrito

**Kcal:** Quilocalorias

**Kg:** Quilograma

**IDAT:** Teste alérgico intradérmico

**IDGA:** Teste rápido de imunodifusão em gel de agar

**IFA:** Immunofluorescência indirecta

**Ig:** Immunoglobulina

**IgE:** Immunoglobulina E

**IMHA:** Anemia hemolítica imunomediada

**ITU:** Infeção do tracto urinário

**ITZ:** Itraconazol

**IV:** Intravenoso

**IVAT:** Teste alérgico *in vitro* ou serológico

**QID:** cada 6 horas

**QOD:** cada 48 horas

**QT:** Quimioterapia

**L:** Litro

**L3-L4:** espaço intervertebral entre L3-L4

**LL:** Leucemia linfoblástica

**LL:** Latero-lateral

**LES:** Lúpus eritematoso sistémico

**LSA:** Linfoma/linfossarcoma

**MO:** Medula óssea

**MOPP:** Mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona

**M.V.-** Médico Veterinário

**mEq:** miliequivalentes

**mg:** miligrama

**mm:** milímetros

**moos.:** Microrganismos

**PCR:** *Polymerase chain reaction*

**PD:** Polidipsia

**PET-scan:** Tomografia de emissão de positrões

**PO:** *Per os*

**PRBC:** *Packed Red Blood Cells*

**PT:** Proteínas totais

**PU:** Poliúria

**PV:** Peso vivo

**Px:** Prognóstico

**RBC:** eritrócitos

**RG:** Refluxo Gastroesofágico

**RIA:** Radioimuno Assay

**rpm:** Respirações por minuto

**Rx:** Radiografias

**SAT:** Teste de aglutinação em lâmina

**SID:** cada 24 horas

**TID:** cada 8 horas

**TMS:** Tempo médio de sobrevivência

**TNF- $\alpha$ :** Interferão alfa

**TRC:** Tempo de repleção capilar

**Tx:** Tratamento

**VCM:** **volume corpuscular médio**

**VD:** Ventro dorsal

**VR:** Valores de referência

**WHO:** Organização Mundial de Saúde

**$\mu$ g:** micrograma

## Índice

Resumo.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Abreviaturas.....	vi
Índice.....	viii
Caso clínico 1 – Oncologia clínica – Linfoma multicêntrico canino.....	1
Caso clínico 2 – Gastroenterologia – Esofagite e estriatura esofágica.....	7
Caso clínico 3 – Pneumologia – Blastomicose pulmonar.....	13
Caso clínico 4 – Dermatologia – Dermatite atópica canina.....	19
Caso clínico 5 – Hematologia – Anemia hemolítica imunomediada.....	25
Anexos	
Anexo I – Linfoma multicêntrico canino.....	31
Anexo II – Esofagite e estriatura esofágica.....	33
Anexo III – Blastomicose pulmonar.....	34
Anexo IV – Dermatite atópica canina.....	35
Anexo 5 – Anemia hemolítica imunomediada.....	37

## Caso nº1 - Oncologia Clínica: Linfoma Canino Multicêntrico

**Apresentação:** O Orson era um cão castrado sem raça determinada de 10 anos de idade e 31,2 kg de peso. **Motivo da consulta:** 25ª, e última, semana de quimioterapia (doxorrubicina) para linfoma. **Anamnese:** O Orson era um cão corretamente vacinado e desparasitado, sem história médica e cirúrgica, a quem foi diagnosticado um linfoma multicêntrico há cerca de 6 meses. Nessa altura, apresentava linfadenomegalia periférica não dolorosa generalizada (Gânglios linfáticos (GL) mandibulares, pré-escapulares, axilares e poplíteos). Não tinha qualquer outra sintomatologia e o seu peso era de 30,9kg. O diagnóstico foi feito baseado em citologias por aspiração com agulha fina de 3 GL, mandibular esquerdo e ambos os poplíteos, e também imunofenotipagem (resultados no anexo I, Textos 1 e 2: população de linfócitos grandes predominante, com nucléolos proeminentes e/ou múltiplos; 97% CD21<sup>+</sup>; <5% CD4/5/8<sup>+</sup>). Foi imediatamente iniciada quimioterapia com um protocolo CHOP, tendo sido realizados, antes do tratamento, uma bioquímica sérica (hiperglobulinemia e hiperproteinemia), hemogramas antes de cada tratamento e ECG antes dos tratamentos com doxorrubicina. O Orson tinha tido poucos efeitos adversos (episódio de diarreia e piodermite superficial ligeira) ao longo do protocolo e estava em remissão completa desde a 5ª semana. No dia da consulta, a proprietária do Orson descreveu-o como saudável e com bom apetite. Naquela altura, não estava a fazer nenhuma medicação em casa, mas a proprietária tinha comprimidos de maropitan e de metronidazol com a indicação para administrar em caso de náusea e diarreia, respetivamente. Sem alterações na anamnese dirigida aos diversos sistemas. **Exame físico geral:** Estado mental normal; Temperamento equilibrado; Peso=31,3kg=0,99m<sup>2</sup>; Condição corporal 3/5; Frequência respiratória=28 rpm; Pulso=90 ppm; Temperatura=38,9°C; Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes; TRC<2 segs; grau de desidratação <5%;GL mandibulares, pré-escapulares e poplíteos palpáveis, móveis, de consistência, forma, tamanho, delimitação e temperatura normais. GL parotídeos, retrofaríngeos, axilares, axilares acessórios e inguinais não eram palpáveis. **Diagnóstico definitivo:** Linfoma/linfossarcoma (LSA) multicêntrico de células B - estadio IIIa em remissão completa. **Exames complementares:** Hemograma: todos os valores dentro de parâmetros normais; ECG: normal (Anexo I, Fig. 1). **Tratamento:** Difenidramina (Benadryl®) 1mg/kg IM profunda 30 minutos antes da administração de doxorrubicina. Doxorrubicina (Adriamycin®) na dose de 30 mg/m<sup>2</sup> diluídos em 250 mL de NaCl IV lento (30 minutos) através de um cateter colocado à primeira tentativa. **Acompanhamento:** Após o término da quimioterapia, foi realizado 1 vez por mês, sendo que nos 2 seguintes não foram detetados aumentos dos GL, pelo que foi considerado que o Orson continuava em remissão completa. Na tabela nº1 presente no anexo I sumaria-se o protocolo quimioterápico e a evolução clínica do Orson. **Prognóstico:** mau para cura e para manutenção da remissão a longo prazo; favorável para nova resposta ao tratamento com o mesmo protocolo e para

manutenção da qualidade de vida; tempo médio de sobrevivência desde o diagnóstico=12 meses (havia passado 8 meses). **Discussão:** O linfoma maligno ou linfossarcoma (LSA) é um dos tumores mais comuns em cães (7-24%), que tem maior incidência em animais de 6-9 anos de idade e predisposição racial e genética. É um tumor de células linforreticulares que é, por isso, mais comum em órgãos linfóides (GL, baço, MO), mas que pode ocorrer em praticamente todos os tecidos. Consoante a sua localização, pode ser classificado como multicêntrico (afeção de GL), mediastínico (timo), alimentar, cutâneo e extranodal (SNC, olho, etc, sem afeção dos GL). A sua etiologia é multifatorial, sendo suspeitado o envolvimento de fatores infecciosos e ambientais, assim como imunossupressão.<sup>1</sup> Quando o Orson foi observado pela primeira vez, tinha 9 anos de idade e apresentava apenas linfadenomegalia generalizada. Esta alteração de volume não dolorosa é típica de LSA canino e pode, ou não, estar associada a outros sinais clínicos não específicos como anorexia, perda de peso, vômitos, diarreia, ascite, dispneia, PU-PD e febre.<sup>1</sup> No caso de o tumor infiltrar o fígado, o baço ou a medula óssea (MO), poderá haver sinais como hepato/esplenomegalia, palidez e petéquias.<sup>1</sup> A presença de uma linfadenopatia generalizada pode ser consequência de alterações multissistémicas e num cão com as características do Orson teve como principais diagnósticos diferenciais uma neoplasia (linfoma multicêntrico, histiocitose sistémica, mieloma múltiplo), uma hiperplasia reativa a infeções sistémicas (bactérias – *Bartonella*, Rickettsias; fungos – *Blastomyces dermatitidis*; protozoários – *Toxoplasma*) ou uma inflamação imunomediada (reação anafilática, lupus sistémico eritematoso) e uma reação granulomatosa (fungos, bactérias). O procedimento diagnóstico a seguir perante linfadenopatia é, em primeiro lugar, citologia por aspiração com agulha fina (CAAF), que constitui o método de eleição para o de diagnóstico definitivo de LSA. Devem ser evitados os GL de zonas reativas, como os mandibulares, uma vez que mais facilmente levam a resultados falsos negativos (hiperplasia reativa).<sup>1</sup> No caso de se obter um resultado duvidoso, dever-se-á proceder à biópsia excisional de um GL periférico aumentado, o que permite, também, classificar o linfoma segundo critérios histopatológicos de acordo com a REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)/WHO (Organização Mundial de Saúde), resumida por Valli e colegas (2011).<sup>1</sup> No exame físico destaca-se a importância da medição bidimensional dos GL, aquando do diagnóstico, no sentido de poder mais tarde definir a resposta ao Tx como resposta completa ou parcial, doença estável ou doença progressiva.<sup>3,4</sup> A classificação antiga (de Kiel) de LSA canino baseia-se, essencialmente, na morfologia celular (células grandes ou pequenas, linfoblásticas ou linfocíticas) e na imunofenotipagem. A imunofenotipagem é um método que permite distinguir os linfomas de células B e T através da utilização de marcadores moleculares (como CD79a para células B e CD21 para T), sendo que os primeiros têm, em geral, melhor prognóstico e melhor resposta à quimioterapia (QT).<sup>1</sup> Além de CAAF e imunofenotipagem devem ser realizados hemograma, bioquímica e urianálise.<sup>1</sup> Aquando do diagnóstico de LSA ao Orson, ele

apresentava uma anemia normocítica hipocrômica (não regenerativa) e hiperglobulinemia. A anemia normocítica normocrômica (não regenerativa) é muito comum, e está relacionada com doença crônica, apesar de também se poder encontrar anemia regenerativa associada a hemólise ou a perdas de sangue. Uma hiperproteinemia e hiperglobulinemia, está relacionada com gamopatias monoclonais, que podem ocorrer em cerca de 6% dos cães com LSA, enquanto que uma hipoproteinemia está mais relacionada com LSA alimentar. A hipercalcemia ocorre, sobretudo, em LSA mediastínicos de células T. A trombocitopenia e a neutropenia são um achado comum, relacionado com infiltração da MO.<sup>1</sup> A MO pode estar infiltrada, sem que existam sinais, pelo que é importante que se faça punção de MO sempre que se pretender realizar um estadiamento preciso.<sup>3</sup> É importante diferenciar o LSA com infiltração da MO da leucemia linfoblástica (LL), uma vez que a segunda tem muito pior prognóstico. Tal distinção pode ser conseguida através de citometria de fluxo, utilizando-se o marcador CD34 (positivo em LL).<sup>1,3</sup> É recomendada a realização de radiografias (RX) torácicas e ecografias abdominais no sentido de avaliar a extensão do envolvimento interno do LSA (ex. massas mediastínicas, GL sublobares aumentados).<sup>3</sup> No entanto, como apenas a presença de linfadenopatia craniomediastínica, mas não o estadio III vs IV, influencia o prognóstico, geralmente as ecografias só se realizam quando há sinais clínicos de patologia abdominal.<sup>1</sup> Deve ainda ser comprovada a afeção do fígado e baço através de CAAF ecoguiada.<sup>1,3</sup> O método imagiológico mais específico e sensível para o estadiamento em humanos é o PET-scan (tomografia de emissão de positrões) com um análogo da glucose, que assenta no conhecimento teórico de que a captação de glucose por tumores malignos é superior à dos restantes tecidos. Em medicina veterinária, está sob estudo o uso do PET-scan com fluorotimidina para detetar precocemente recorrências de LSA canino.<sup>3</sup> O estadiamento é muito importante para definir o prognóstico, mas se o proprietário estiver interessado no tratamento (Tx) independentemente do prognóstico, aquele não será imprescindível.<sup>1</sup> Outras vantagens incluem o condicionamento da opção por protocolos de QT diferentes e a monitorização da resposta ao Tx.<sup>1,3</sup> O estadiamento de LSA não se baseia no “TNM” como noutras neoplasias, mas num sistema baseado na afeção de um único GL/órgão linfóide (estadio I), vários GL do mesmo lado do diafragma (II), afeção de LN generalizada (III), afeção do fígado e/ou baço (IV) e da medula óssea e/ou outros sistemas orgânicos (V). O subestadio depende do estado clínico do paciente (a – sem sinais clínicos; b – com sinais clínicos), que é um dos fatores mais importantes para o prognóstico de um animal.<sup>1,5</sup> Este é o estadiamento de LSA canino segundo a WHO, aceite entre a maioria dos oncologistas veterinários.<sup>1</sup> Segundo o conjunto dos critérios supracitados, foi considerado que o Orson tinha um linfoma de células B (definido por imunofenotipagem) de grau intermédio a alto (definido por citologia) no estadio IIIa. No entanto, como não foram realizadas Rx torácicas nem ecografia abdominal, era possível que ele estivesse no estadio IVa, apesar de tal ser pouco provável, tendo em conta o estado geral normal e as enzimas

hepáticas normais. Quando foi consultado pela última vez, o Orson foi considerado em remissão completa, uma vez que nenhum dos seus GL se encontrava alterado. Sem tratamento, a maioria dos cães com LSA morre em 4-6 semanas. O LSA é considerado uma neoplasia sistêmica, pelo que tem de ser tratado de modo sistêmico, sendo o Tx de escolha a quimioterapia. Radioterapia, cirurgia e terapêuticas imunológicas são opções de segunda escolha, com indicações específicas e que continuam a ser estudadas.<sup>1</sup> Os principais fatores a discutir com os proprietários, de modo a decidir um protocolo de QT, são o custo, tempo dedicado pelo proprietário, eficácia, toxicidade e experiência do MV com o protocolo em questão.<sup>1</sup> Também deve ser claramente informado que o Tx de LSA não é curativo (é paliativo), pelo que pretende apenas melhorar os sinais clínicos e aumentar a esperança de vida. Apesar de o diagnóstico de LSA estar muito avançado e de se saber que há pior prognóstico para o LSA de células T, o tratamento não tem evoluído muito, nos tempos mais recentes, e não é específico para cada tipo de LSA, nem para os diferentes estadios.<sup>3</sup> A QT para o LSA multicêntrico pode ser mono ou multi-princípios ativos, sendo a última opção mais recomendada, uma vez que é mais eficaz e induz tempos de remissão superiores. As alternativas principais para 1º protocolo de QT para LSA são o COP, o CHOP e o CHOP-L, assim como apenas doxorrubicina. A doxorrubicina é o único agente quimioterapêutico que, utilizado em monoterapia, induz respostas aceitáveis para o Tx de LSA, com 50-75% de resposta completa e 6-8 meses de tempo médio de sobrevivência (TMS). A maior parte do Tx baseia-se em protocolos com combinações de vários agentes, sobretudo no CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina), vincristina (Oncovin®) e prednisona.<sup>3</sup> Estes induzem, em geral, 60-90% de remissão completa, 6-12 meses de TMS e cerca de 20-25% de sobrevivência 2 anos após o início da QT. Há 3 fases na QT de um LSA: (i) indução, (ii) reindução, (iii) resgate. Após a realização do 1º protocolo (i), este é utilizado uma segunda vez (ii) no caso de haver resposta completa e recorrência (que é sempre esperada) após mais de 2 meses. Após a 2ª vez, ou caso aquelas condições não se verifiquem, é utilizado um novo protocolo (iii). A alteração do protocolo acaba, inevitavelmente, por ser necessária, porque os tumores adquirem resistência aos fármacos quimioterapêuticos utilizados.<sup>1</sup> Também a utilização de uma fase de manutenção, com doses menores a longo prazo, entre a indução e a reindução, deixou de ser uma prática recomendada devido ao aumento da resistência aos fármacos (pior resposta à reindução), sem evidência de melhor resposta à indução ou maior sobrevida. Em geral, a toxicidade dos agentes de QT é caracterizada sobretudo por efeitos adversos gastrointestinais e mielossupressão, em particular neutropenias e trombocitopenias. A alopecia, importante para os proprietários, raramente é significativa, apesar de que o pêlo cortado cresce lentamente e pode ter uma cor e/ou textura diferentes.<sup>2</sup> O protocolo padrão implementado para LSA multicêntrico no centro de referência que seguiu o Orson (Hospital Veterinário da Universidade do Tennessee) é o UW Madison, sendo este instituído ao longo de

25 semanas. Este protocolo difere do CHOP pela adição de L-asparaginase no início (L-CHOP). Num estudo realizado por Tomiyasu e colegas (2010)<sup>7</sup> foram reportados efeitos adversos GI graves em 17,5% dos cães durante um protocolo L-CHOP, enquanto que neutropenia e trombocitopenia graves ocorreram em apenas 12,5% dos casos. A L-Asparaginase (L-Spar®) não foi administrada ao Orson devido ao receio do desenvolvimento de uma neutropenia (que seria potenciada pelo uso combinado com a vincristina), uma vez que os seus neutrófilos se encontravam próximos do limite mais baixo do intervalo de referência. De qualquer modo, há estudos que indicam que a L-spar® deve ser reservada para protocolos de resgate.<sup>2</sup> Ao longo de todo o protocolo, o Orson foi um caso de sucesso, uma vez que nunca teve de diminuir doses ou adiar tratamentos por mais do que um dia (presença de diarreia). O Orson nunca desenvolveu trombocitopenia e as neutropenias desenvolvidas mantiveram-se sempre acima do limite recomendável (1500-2000/ $\mu$ L). No caso de tal ocorrer, ter-se-ia que adiar o Tx por 5-7 dias.<sup>2</sup> Também nunca desenvolveu sinais de neuropatia periférica ou de cistite hemorrágica estéril, toxicidades específicas da vincristina e ciclofosfamida, respetivamente. O Orson desenvolveu uma ligeira pioderma superficial focal, provavelmente secundária à mielossupressão (imunossupressão) causada pela QT mas que respondeu bem à antibioterapia. Antes de cada administração de doxorrubicina, foi realizado um ECG ao Orson, uma vez que a doxorrubicina apresenta uma toxicidade cardíaca cumulativa (de 180-240 mg/m<sup>2</sup>) em cães, sendo que nunca foram detetadas arritmias. A dose de doxorrubicina é de 30 mg/m<sup>2</sup>, o que significa que o número máximo de doses é de 6-8.<sup>2</sup> O Orson não deveria, portanto, poder receber mais do que 2-4 doses de doxorrubicina no futuro. Uma das regras da QT em animais de companhia é que o Tx nunca deve diminuir a qualidade de vida do paciente, em relação à conferida pela doença, sendo que a verificar-se o contrário é preferível reduzir a dose dos agentes quimioterapêuticos utilizados, mesmo que reduzindo a potencial resposta ao tratamento.<sup>2,3</sup> Para que a qualidade de vida pudesse ser assegurada no caso do Orson, foi recomendada à proprietária a utilização de medicamentos para paliação do desconforto. Nesse sentido, deveria ser administrado maropitan ao Orson ao longo dos 6 meses de QT sempre que ele exibisse sinais de náusea, por ser um medicamento anti-náusea e anti-emético, com efeitos secundários mínimos. As diarreias comuns nos cães durante a QT podem dever-se quer a danos diretos dos agentes da QT às células do trato GI, com perda do epitélio e inflamação, quer a infeção. De modo a abordar duplamente estes efeitos, foi-lhe recomendada a administração de metronidazol, um antibiótico com efeito sobre bactérias anaeróbias e também com efeitos anti-protozoários e anti-inflamatórios que é usado durante 5 dias consecutivos no caso de diarreia aguda durante a QT. Para prevenir o aparecimento de cistite hemorrágica estéril secundária à administração de ciclofosfamida, foi administrada concomitantemente furosemida, com o objetivo de eliminar rapidamente e de modo diluído a acroleína (metabolito responsável por esta toxicidade).<sup>2</sup> Um estudo recente que testou a toxicidade e prognóstico de

um protocolo CHOP com intensificação da dose, concluiu que apesar de haver maior incidência de toxicidade e maior necessidade de redução de doses e atrasos na administração, os animais que mais necessitaram reduções de dose e/ou atrasos foram aqueles que tiveram maior tempo médio até à progressão da doença. Isto pode significar que tratamentos com maiores doses poderão ter melhor prognóstico a longo prazo.<sup>5</sup> A duração da remissão, após a QT, é o principal fator que influencia a resposta a uma segunda QT com o mesmo protocolo. Os cães em remissão há 133 dias, ou mais, têm 89% de probabilidade de ter uma resposta completa à reindução. Pelo facto de o Orson estar em remissão completa há 2 meses, após o término do protocolo de QT, tinha cerca de 67% de probabilidade de responder à reindução.<sup>6</sup> Se o mesmo protocolo falhasse, deveriam ser utilizados agentes de resgate, que incluem a mitoxantrona, actinomicina D, lomustina, doxorubicina+dacarbazina, L-asparaginase e a combinação de mecloretamina (Mustargen®), vincristina, procarbazina e prednisona (MOPP), o protocolo de resgate mais utilizado. Em conclusão, o LSA multicêntrico canino é uma neoplasia que responde muito bem à QT, apresentando um elevado tempo médio de sobrevivência com a maioria dos protocolos mais comuns. O seu tratamento é paliativo, pelo que, mais cedo ou mais tarde, é sempre necessário proceder à repetição de QT. No entanto, é possível manter uma boa qualidade de vida durante muitos meses, como no caso do Orson, para a maioria dos cães. É importante investir num bom exame físico para que possa haver um diagnóstico precoce, uma vez que o seu prognóstico é melhor quanto menor o estadio da doença e, sobretudo, quando diagnosticado no subestadio a.<sup>1</sup>

**Bibliografia:** 1. Vail DM, Young KM (2007) "Chapter 31: Hematopoietic Tumors – Section A: Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemia" in Vail DM and Withrow SJ, in **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 4<sup>o</sup>Ed., Saunders Elsevier, 699-732 2. Chun R, Garret LD, Vail DM (2007) "Chapter 11: Cancer Chemotherapy" in Vail DM and Withrow SJ, in **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 4<sup>o</sup>Ed., Saunders Elsevier, 163-192 3. Marconato L (2010) "The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: A review of recent developments and future prospects" **In The Veterinary Journal**, 188, 34-38 4. Vail DM, Michels GM, Khanna C, Selting KA, London CA and the VCOG (2009) "Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0) – a veterinary cooperative oncology group (VCOG) consensus document" **In Veterinary and Comparative Oncology**, 8:1, 28-37 5. Sorenmo K, Overley B, Krick E, Ferrara T, LaBlanc A, Shofer F (2010) "Outcome and toxicity associated with a dose-intensified, maintenance-free CHOP-based chemotherapy protocol in canine lymphoma" **In Veterinary and Comparative Oncology**, 8:3, 196-208 6. Flory AB, Rassnick KM, Erb HN, Garrett LD, Northrup NC, Selting KA, Philips BS, Locke JE, Chretien JD (2011) "Evaluation of factors associated with second remission in dogs with lymphoma undergoing retreatment with a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy protocol: 95 cases (2000-2007)" **In JAVMA**, 238, 501-506 7. 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" **In J Vet Med Sci** 71:11, 1391-1397

## **Caso nº2 - Gastroenterologia: Esofagite e Estritura Esofágica**

**Apresentação:** A Windchime era uma cadela esterilizada da raça Labrador retriever com 9 anos de idade e 30 kg de peso. **Motivo de consulta:** Foi referida para resolução de estritura esofágica. **Anamnese:** A Windchime era uma cadela de interior e exterior privado que estava corretamente vacinada e desparasitada. Tinha contacto com outros dois cães, saudáveis, vacinados e desparasitados. Há cerca de 1,5 anos teve um descolamento de retina, tendo realizado enucleação do olho esquerdo. Três semanas antes da consulta, foi submetida a uma destarização. Dois dias depois, começou a ter sinais de letargia, tosse, anorexia e febre. O seu MV assistente realizou radiografias (Rx) torácicas (Anexo II, Fig.1) e abdominais, em que não havia sinais de pneumonia por aspiração, sendo medicada para uma possível traqueíte e/ou esofagite com maropitan (Cerenia®) 60mg PO SID, ranitidina 75mg PO SID (Zantac®), sucralfato 1g diluído PO TID e enrofloxacina 204 mg PO BID (Baytril®). Passados 2 dias, a Windchime ainda apresentava os mesmo sinais e, em acréscimo, sialorreia. O hemograma e bioquímica nesse dia estavam normais. O RX torácico não apresentava alterações. O seu estado agravou-se e 1 semana antes da consulta de referência, regurgitava, deixando de receber medicação PO. Esteve internada a receber fluidos, medicação IV e alimentos diluídos. Apresentava hemograma e bioquímica normais e não foram identificadas alterações relevantes na ecografia abdominal (dilatação gástrica gasosa moderada, sem anomalias da parede). Foi também realizada uma endoscopia digestiva alta (até ao estômago), com as seguintes alterações: hipertrofia tonsilar ligeira; severa inflamação proximal ao esófago, com início a cerca de 20-25 cm do plano nasal e estritura focal desde 30 a 35-37 cm com incapacidade de introdução de sonda endoscópica de 10 mm de diâmetro que foi substituída por uma de 5 mm (passagem sem dificuldade); sem alterações esofágicas caudais e gástricas. Após este procedimento, recebeu 0,5 mg de dexametasona IV. No dia da consulta, a Windchime mantinha a regurgitação de alimentos sólidos mas tolerava líquidos. A anamnese dirigida aos restantes sistemas não apresentava outras alterações. **Exame físico geral:** Estado mental alerta; Temperamento letárgico; Temperatura=38,9°C; Pulso=100bpm; Frequência respiratória=32rpm; Peso=30 kg; Condição corporal=8/9; Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes; Linfonodos mandibular, pré-escapular e poplíteo normais e restantes não palpáveis; Palpação abdominal normal; Auscultação torácica normal. **Exame físico dirigido aos aparelhos respiratório e gastrointestinal:** Nenhuma alteração a acrescentar. Não era possível provocar o reflexo de tosse. **Lista de problemas:** estritura esofágica, esofagite, regurgitação de sólidos, letargia e obesidade. **Diagnóstico definitivo:** estritura esofágica focal e esofagite. **Tratamento:** A Windchime foi hospitalizada durante 7 dias. Fluidoterapia (6 dias): Plasmalyte A (3+1 dias) e NaCl 0,45% (2 dias) suplementado com 15 mEq/L de KCl a 60-100 mL/kg, conforme as variações no peso e a % de desidratação; Metoclopramida 6 dias em infusão contínua (CRI) a

2 mg/kg/dia IV (0,25 mL/h) e depois 1 dia 0,2 mg/kg PO TID; Famotidina 0,5 mg/kg IV BID 6 dias e depois 1 dia 1 mg/kg PO BID; Sucralfato 1 g PO TID misturado com água. Balonamento esofágico (BE) no 2º dia por endoscopia (Anexo II, Fig.2) com um cateter de BE de 12-13,5-15mm (CRE® Fixed Wire), insuflado com 10 cm de água uma única vez. Foi utilizada fluoroscopia (C-arm) para monitorizar o BE e detetar possíveis perfurações (pneumomediastino iatrogénico), que não ocorreram (Anexo II, Fig.2). Foi observado por esofagoscopia que a mucosa esofágica, de aspeto fibrosado e com esofagite moderada, desenvolveu um “rasgão” linear de 3-4 cm, no local da estritura. Posteriormente foram injectados 4 mL (40 mg) de triamcinolona de modo multifocal nas zonas dilatadas com sinais de esofagite, o que provocou algumas hemorragias ligeiras. A mucosa gástrica tinha uma aparência normal. O duodeno não foi avaliado. **Acompanhamento:** Após o BE, não se verificaram episódios de febre, tosse, taquipneia ou dispneia. Os eletrólitos foram medidos no 1º, 3º e 5º dias, sendo que ao 3º dia havia uma ligeira hipernatrémia (151 mEq/L; VR:142-149 mEq/L) e hiperclorémia (121 mEq/L; VR:109-117 mEq/L), pelo que os fluidos foram alterados para 0,45% NaCl durante 2 dias e ao 5º dia os eletrólitos estavam normais. Água: oferecida cada 2-4 horas, em posição sentada e ao nível da cabeça. Alimentação: sempre em posição sentada e ao nível da cabeça; em média a cada 6 horas, pequenas quantidades; foram calculados  $RER=70*(30)^{0,75}=897$  kcal/dia, equivalentes a cerca de 2,5 ou 5 latas de Hill's® i/d ou a/d, respetivamente. No dia seguinte ao BE, foram-lhe oferecidas 5 bolas feitas a partir de i/d, que ela ingeriu, sem dificuldades e com apetite voraz mas regurgitou logo após a sua ingestão. Passou-se assim a dieta a/d, misturada com alimento líquido CliniCare®, que foi bem tolerada. Nova tentativa de alimentação mais consistente, resultou em regurgitação parcial, levando a que no 5º dia se realizasse nova esofagoscopia, verificando-se ausência de estritura esofágica e de esofagite, pelo que não houve necessidade de novo BE. Assim, aumentou-se progressivamente a consistência da dieta, já tolerada ao 7º dia, tal como a medicação oral. Teve alta com: Famotidina 1 mg/kg PO BID, Metoclopramida 0,2 mg/kg PO TID, e Sucralfato 1g em papa misturado com água PO TID. Foi recomendado que água e alimentos (i/d) fossem oferecidos 3-4 vezes por dia à altura da cabeça e em posição sentada durante os primeiros dias. O acompanhamento foi realizado por contacto telefónico: regurgitação apenas no primeiro dia após a alta, num total de 10 dias, pelo que a medicação foi interrompida. Informou-se poder ser necessário nova esofagoscopia para verificação da recorrência da estritura e realização de novo BE se recidivasse os episódios de regurgitação com gravidade. **Prognóstico:** Bom para cura da esofagite e estritura esofágica, embora pudesse ser necessário repetir mais tarde o BE. Com dieta branda os sinais clínicos deveriam desaparecer total ou quase completamente, sendo este prognóstico mais reservado com o uso de alimento seco. **Discussão:** A regurgitação é um sinal clínico de doença esofágica que deve ser distinguido de vômito e cujos principais diagnósticos diferenciais nos cães são: megaesófago (congénito ou adquirido e idiopático ou secundário),

desordens de motilidade, anéis vasculares congénitos, esofagite, estrituras esofágicas, hérnias do hiato (congénitas ou adquiridas), corpos estranhos esofágicos e compressão por massas intramurais ou extramurais (neoplasias).<sup>1</sup> No caso da Windchime, pela sua idade e história clínica, os mais prováveis seriam esofagite (Ef), estritura esofágica (EE), megaesófago adquirido, neoplasia e hérnia de hiato adquirida. A Windchime apresentava também sialorreia, que sugeria odinofagia (deglutição dolorosa), muitas vezes associada a Ef, apesar de ser também um sinal de náusea, de patologia de glândulas salivares e de neoplasia. Vômito e regurgitação podem estar associados quando o primeiro é a causa da esofagite.<sup>3</sup> Anorexia é um sinal associado a esofagite severa e a letargia pode estar relacionada com a anorexia prolongada.<sup>1</sup> O exame físico de pacientes com Ef e EE é, geralmente, normal, à excepção das alterações relacionadas com possíveis patologias primárias causadoras de vômitos e de alterações respiratórias relacionadas com pneumonia por aspiração (principal complicação associada à regurgitação).<sup>3</sup> O procedimento diagnóstico no caso de regurgitação deve passar pela realização de radiografias simples seguidas de esofagogramas baritados, para o diagnóstico de megaesófago, corpos estranhos esofágicos e massas torácicas.<sup>1</sup> Os últimos exames complementares poderão mostrar irregularidades, estreitamentos ou retenção de contraste na mucosa esofágica, o que poderá aumentar a suspeita de EE, sem que seja patognomónico.<sup>3</sup> A esofagoscopia é o método de escolha para o diagnóstico definitivo de Ef, EE, corpos estranhos e massas esofágicas, permitindo em simultâneo o tratamento das últimas 3 patologias.<sup>1</sup> Quando não há alterações visíveis de Ef (eritema, friabilidade, hemorragias, erosões, pseudomembranas exsudativas), devem ser realizadas biópsias da mucosa esofágica.<sup>1,2</sup> Algumas EE podem não ser identificadas quando são caudais a uma primeira EE que impede a passagem do endoscópio e também, em cães de grande porte, quando o lúmen esofágico, por ser grande, permite a passagem do endoscópio, mesmo quando reduzem o seu diâmetro em 50%.<sup>2</sup> No presente caso, a esofagoscopia possibilitou o diagnóstico de Ef (eritema, erosões, friabilidade) e de uma EE focal, sem evidência de megaesófago. Também a história da Windchime sugeria a ocorrência de refluxo gastroesofágico (RG) durante a anestesia realizada para a destartarização, com consequente Ef que posteriormente evoluiu para uma EE.<sup>1,3</sup> A Ef pode provocar EE (formação de tecido conjuntivo fibroso e cicatrização com contração) e megaesófago (por redução da motilidade), sendo que os sinais de Ef podem surgir desde 24h após a anestesia e os de EE surgem, em geral, após 1-2 semanas.<sup>3</sup> No caso da Windchime, os sinais de esofagite começaram 2 dias após a destartarização, agravando-se 2 semanas mais tarde, provavelmente quando ocorreu a formação da EE. Outras causas de esofagite incluem história de vômito persistente, dano térmico (alimento quente), retenção de alimento (megaesófago), passagem de corpo estranho ou impactação, toma PO de medicamentos (sobretudo tetraciclinas e clindamicina), radiação e infeção por *Pythium insidiosum*.<sup>1,3</sup> A EE por RG localizam-se, em geral, nos terços médio ou caudal do esófago, ao

contrário do que se observava neste caso em que os sinais de EE se localizavam mais cranialmente, i.e., a nível da entrada torácica.<sup>3</sup> O RG é a causa mais comum de Ef, tanto em animais como em humanos, e é uma patologia silenciosa, já que muitas vezes não são detetadas alterações mesmo quando utilizados meios de diagnóstico apropriados (sondas para medição do pH, endoscopia). O RG está relacionado com uma disfunção no esfíncter gastroesofágico (EGE), que permite a passagem de conteúdo gástrico para o esófago, cuja acidez e presença de enzimas (pepsina e tripsina), podem causar danos na mucosa esofágica. Quando os mecanismos de defesa do esófago (peristaltismo, fatores protetores da mucosa e saliva, rica em bicarbonato) são excedidos, desenvolve-se Ef.<sup>1</sup> Os agentes anestésicos e pré-anestésicos em geral promovem o relaxamento do EGE, facilitando o RG sobretudo quando há alterações da posição do paciente.<sup>1,7</sup> Estudos recentes demonstram que associação de esomeprazol e cisapride, antes da anestesia, pode reduzir a frequência de RG não-acídico, contribuindo para um menor risco de Ef e EE.<sup>7</sup> O RG é mais comum em cirurgias ortopédicas e abdominais, sendo que nestas circunstâncias podem ser administrados antagonistas H<sub>2</sub> antes da indução e nos dias subsequentes. A prevenção da Ef por rotina após cirurgias também pode ser feita pela lavagem do esófago com água morna (instilação e sucção) enquanto o paciente está intubado e com o *cuff* insuflado, para prevenir uma pneumonia por aspiração.<sup>1</sup> O tratamento de Ef passa pela eliminação de factores predisponentes, já que a inflamação da mucosa esofágica tende a resolver-se quando não é exposta a mais factores agravantes, sobretudo ácido gástrico.<sup>2</sup> Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, como a famotidina e a ranitidina, são inibidores competitivos da secreção gástrica, diminuindo o seu volume e a acidez (pH 4,0-5,0), pelo que podem contrariar o agravamento da Ef. Em humanos, são eficazes em casos de Ef ligeira a moderada, mas só doses e frequências de administração superiores resultam em casos graves. Pensa-se que o mesmo se passa nos cães e gatos.<sup>2</sup> Os inibidores não-competitivos da bomba de prótons (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase), como o omeprazol, aumentam mais eficazmente o pH gástrico e são o tratamento de escolha para casos graves de Ef, mas têm a desvantagem de implicar custos superiores, daí não terem sido utilizados no caso da Windchime.<sup>2,3</sup> A dose recomendada de omeprazol é de 0,7-2 mg/kg SID ou BID e demora 2-5 dias a atingir o seu efeito máximo.<sup>2</sup> A metoclopramida pode ser utilizada na prevenção de Ef por RG e vômito, já que aumenta o tónus do EGE, aumenta o esvaziamento gástrico e tem efeitos anti-eméticos.<sup>3</sup> No entanto, a metoclopramida tem baixa eficácia na prevenção de Ef por RG em humanos. O cisapride, outro pró-cinético, tem maior eficácia.<sup>2</sup> O sucralfato é um sal de alumínio eficaz apenas em meio ácido, pelo que não atua no esófago (excepto, e possivelmente, no momento do RG) e deve ser administrado em horas diferentes do omeprazol (que praticamente neutraliza a acidez gástrica). É utilizado para o tratamento de Ef de modo intuitivo, por se pensar que irá proteger a mucosa esofágica na altura do RG ao refluir também para o esófago. Pode, ocasionalmente, causar obstipação e diminuição da absorção de outros

medicamentos. Os glucocorticóides (GC) sistêmicos são muitas vezes utilizados com o objetivo de reduzir a inflamação e inibir a formação de tecido conjuntivo fibroso (diminuindo a probabilidade de formação de EE). No entanto, não foi provado que a sua administração sistêmica seja benéfica.<sup>1</sup> Pelo contrário, em estudos humanos ficou demonstrado que injeções intralesionais de GC aumentam o efeito do BE e melhoram o seu prognóstico, prevenindo recorrências.<sup>1,6</sup> Num caso clínico publicado por Fraune e colegas (2009)<sup>6</sup> onde o paciente recebeu injeções intralesionais de triamcinolona, associadas ao BE, obteve-se sucesso na prevenção da recorrência de EE, sem observação de efeitos adversos, esperando-se que no presente caso, tal se viesse também a verificar. A administração de antibióticos de largo espectro pode ser realizada nos casos de Ef, mas o seu benefício não é claro. Em caso de esofagite moderada a severa, deve ser feito um jejum de 24-72h (um pouco menos de 24 horas no caso da Windchime), seguido de uma dieta rica em proteína e pobre em gordura (como são as dietas gastrointestinais) e de consistência grumosa nos primeiros dias.<sup>1</sup> É, também, recomendada a colocação de um tubo de gastrostomia no sentido de garantir a nutrição adequada do paciente e minimizar a irritação da mucosa esofágica, estando compreensivelmente contra-indicados tubos de esofagostomia e faringostomia.<sup>2</sup> Não foi colocado um tubo de alimentação na Windchime, porque foi possível alimentá-la PO, com os constrangimentos e cuidados descritos no caso. Tal decisão pretendeu evitar um procedimento invasivo que iria também aumentar os custos para o proprietário. No entanto, a perda de cerca de 5% do PV uma semana após a cirurgia, sugeria que a alimentação através de um tubo de gastrostomia poderia ter sido benéfica para a recuperação da Windchime. A resolução das EE está indicada sempre que a regurgitação seja refratária ao tratamento médico ou quando o paciente não consegue manter o seu estado nutricional e de hidratação. A dilatação esofágica (DE) das EE pode ser feita por balonamento, por *bougienage* ou, como última opção, por ressecção cirúrgica.<sup>2,3</sup> Existe também a opção da colocação *stents* esofágicos, utilizados em EE que não se resolvem pelos procedimentos anteriores ou em casos neoplásicos.<sup>2</sup> Para a realização do BE são utilizados cateteres de balonamento insufláveis, que são colocados no local da EE e depois insuflados até haver dilatação. Estes dispositivos são fabricados em vários tamanhos, podendo ser utilizados tamanhos sucessivamente maiores no sentido de provocar uma dilatação progressiva. A avaliação da necessidade de repetir o BE e a escolha do tamanho do cateter dependem do diâmetro inicial da estriatura e do tamanho do paciente, assim como da avaliação subjetiva do clínico em relação aos danos provocados na mucosa esofágica.<sup>4</sup> Inicialmente o BE era guiado por fluoroscopia, mas hoje em dia a visualização endoscópica é suficiente.<sup>3</sup> No caso da Windchime, utilizaram-se ambos os métodos em simultâneo, com a vantagem de se poderem detectar mais facilmente perfurações no momento da DE. As principais complicações de qualquer técnica de DE são as perfurações e “rasgões” esofágicos, podendo estas causar disfagia, enfisema SC, pneumotórax, pneumomediastino e

mediastinite.<sup>3</sup> O BE é considerado mais seguro do que a *bougienage* (passagem de dilatadores rígidos ou semi-rígidos) pelo facto de o primeiro exercer apenas uma força radial, enquanto que o segundo exerce também uma força longitudinal.<sup>3,4</sup> A maior parte da literatura associa maiores riscos de perfuração esofágica à *bougienage*, sugerindo o uso desta técnica nos casos de EE mais espessas e fibróticas.<sup>1,2,3,4</sup> Interessantemente, um estudo mais recente demonstrou que não há diferenças estatisticamente significativas entre os riscos e o prognóstico após DE por BE e por *bougienage*, sendo que os *bougies* têm como vantagem terem menores custos e uma maior duração do que os cateteres de BE, que são descartáveis.<sup>5</sup> Em média são necessárias 2-3 DE, variando, em geral, entre 1 e 8 (ou mais).<sup>3,4</sup> O tratamento médico para prevenção da recorrência das EE após dilatação é importante para reduzir o número de DE necessárias, consistindo essencialmente no mesmo tratamento da Ef.<sup>4</sup> Saliente-se ainda que um resultado satisfatório de DE não traduz necessariamente um animal normal, já que muitos necessitam de uma dieta branda para o resto da vida.<sup>3</sup> O prognóstico para Ef após RG é melhor quando o tratamento é instituído precocemente, isto é, antes de a inflamação ser suficiente para causar uma EE. As taxas de sucesso para DE variam entre 77-88% e em EE associadas a Ef grave, como era o caso na Windchime, estão ainda associadas à necessidade de se realizar um maior número de DE para a sua resolução. O seu prognóstico é favorável se os proprietários puderem comportar os custos de múltiplas DE.<sup>2,3</sup> A injeção intralesional de GC poderá reduzir a necessidade de DE e melhorar o prognóstico.<sup>6</sup> A definição de sucesso é relativa, mas em geral considera-se que este foi atingido quando o paciente consegue comer e beber com regurgitação mínima ou ausente, mesmo que isso implique uma dieta amolecida com água.<sup>2</sup>

**Bibliografia:** 1. Tams TR (2003) "Chapter 4 – Diseases of the Esophagus" in Tams, TR **Handbook of Small Animal Gastroenterology**, 2ªEd., Saunders Elsevier, 118-158 2. Willard, MD & Carsten EW (2009) "Section VI: Gastrointestinal diseases, Chapter 111: Esophagitis" in Bonagura JD & Twedt DC, **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**, 14ªEd., Saunders Elsevier, 482-486 3. Sellon RK, Willard MD (2003) "Esophagitis and esophageal strictures" **In Vet Clin Small Anim** 33, 945-967 **In Journal of Small Animal Practice** 50, 550-553 4. Leib MS, Dinnel H, Ward DL, Reimer ME, Towell TL, Monroe WE (2001) "Endoscopic Balloon Dilation of Benign Esophageal Strictures in Dogs and Cats" **In J Vet Intern Med** 15, 547-552 5. Bisset AS, Davis J, Subler K, Degernes LA (2009) "Risk factors and outcome of bougienage for treatment of benign esophageal strictures in dogs and cats: 28 cases (1995-2004)" **In J Am Vet Med Assoc** 235, 844-850 6. Fraune C, Gaschen F, Ryan K (2009) "Intralesional corticosteroid injection in addition to endoscopic balloon dilation in a dog with benign oesophageal strictures" 7. Zacuto AC, Marks SL, Douthitt KL, Hollingshead KL, Hayashi K, Kapatkin AS, Pypendop BH, Belafsky PC (2012) "The Influence of Esomeprazole and Cisapride on Gastroesophageal Reflux During Anesthesia in Dogs" **In J Vet Intern Med** 26, 518-525

### Caso nº3 – Pneumologia: Blastomicose Pulmonar

**Apresentação:** O Bear era um cão castrado sem raça definida de 9 anos de idade com 26,4 kg de peso. **Motivo de consulta:** aumento da frequência e esforço respiratório. **Anamnese:** O Bear era um cão de interior e exterior privado que comia ração seca de elevada qualidade, não tinha viajado recentemente, não contactava com outros animais, não tinha acesso a tóxicos, lixo ou erva e não tinha hábitos de escavar a terra. Ele vivia numa cidade do sudeste dos EUA que tinha um grande rio e a casa ficava próxima de uma piscina. Estava corretamente desparasitado interna e externamente uma vez por mês com ivermectina+pirantel (Heartgard®) e fipronil (Frontline) e corretamente vacinado. À apresentação, o Bear estava a receber prednisona, metocarbamol e amoxicilina+ácido-clavulânico, prescrito, pelo seu M.V. assistente, havia uma semana e meia e devido a suspeita de hérnia discal. Na altura, apresentou-se a consulta devido a aumento da frequência e esforço respiratórios, intolerância ao exercício, letargia e anorexia. No início da medicação pareceu melhorar, mas posteriormente a sua respiração ficou progressivamente pior e o Bear começou a beber mais água, tinha dor lombar difusa e arrastava ligeiramente os membros pélvicos. A anamnese dirigida aos restantes sistemas não apresentava alterações. **Exame físico geral e dirigido ao sistema respiratório:** Estado mental normal; Temperamento letárgico; Temperatura=38,8°C; Pulso=148ppm; Peso=26,4 kg; Condição corporal 4/5 (moderadamente obeso); Mucosas pálidas, húmidas e brilhantes; TRC<2; Grau de desidratação <5%; Gânglios linfáticos dentro dos limites normais; Palpação abdominal normal; Respiração predominantemente do tipo abdominal, com uma relação inspiração:expiração de 1:1,5, movimentos regulares e profundos, com ligeira prensa abdominal e com uma frequência de 44 rpm; aumento dos sons pulmonares na inspiração e expiração e crepitações no final da inspiração à auscultação torácica, com sons cardíacos normais; Défices de propriocepção nos membros pélvicos; Não foi realizado um exame neurológico completo. **Lista de problemas:** Doença do trato respiratório inferior (dispneia e taquipneia ligeiras, aumento dos sons pulmonares e crepitações); intolerância ao exercício; letargia; anorexia; mucosas pálidas; suspeita de PU-PD; dor lombar difusa (7/10) e défices proprioceptivos nos membros pélvicos. **Diagnósticos diferenciais:** Neoplasia pulmonar (primária – linfoma, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou metastática e secundária a neoplasia abdominal primária, como hemangiossarcoma); pneumonia fúngica (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioidomyces*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp.); Pneumonia bacteriana resistente à amoxicilina + ácido-clavulânico; Edema pulmonar (não cardiogénico ou cardiogénico); Parasitas pulmonares (*Aerulostrongylus abstrusus*, *Toxoplasma*, *Dirofilaria immitis* – pouco provável, porque tomava ivermectina uma vez por mês); Tromboembolismo pulmonar (secundário a hiperadrenocorticismismo iatrogénico); Hérnia diafragmática. **Exames complementares:**

Hemograma (Anexo III, Tabela 1) com ligeira anemia macrocítica hipocrômica não regenerativa, neutrofilia ligeira madura, monocitose, linfopenia e trombocitose. Bioquímica e electrólitos (Anexo III, Tabela 2): aumento da ALP e ALT; hipoalbuminemia e hiperglobulinemia com proteínas totais normais; elevado *anion gap*; bicarbonato baixo. Radiografias (Rx) torácicas (VD, LL direita e esquerda): padrão pulmonar intersticial nodular grave (Anexo III, Fig.1). Rx abdominais (VD e LL): espaço intervertebral L3-L4 colapsado e com discopondilose. Ecografia abdominal: sem alterações significativas. Citologia por aspiração com agulha fina (CAAF) guiada por ecografia ao lobo pulmonar caudal direito: compatível com *Blastomyces dermatitidis* e inflamação piogranulomatosa secundária. Urinálise (Anexo III, Tabela 3): DU 1.012, 2+ proteinúria. Imunoensaio Enzimático (EIA) de antígeno de *Blastomyces dermatitidis* na urina: 2.77 (positivo). **Diagnóstico definitivo:** Blastomicose pulmonar. **Prognóstico:** Mau (morte) sem tratamento. Reservado, sobretudo nos primeiros dias de tratamento (Tx). Prognóstico melhora se ocorrer resolução dos sinais clínicos com o Tx mas existe possibilidade de recorrência após a interrupção do Tx. **Tratamento:** De modo a monitorizar o Bear, ele foi hospitalizado durante 5 dias, tendo-lhe sido administrado: Itraconazol (Sporanox®) 5,7 mg/kg PO SID com o alimento; Prednisona 0,57 mg/kg PO SID 2 dias e BID desde o 3º dia (febre, 39,5°C, e agravamento da letargia); Suplementação com O<sub>2</sub> por tubo intranasal, 1 dia. Fluidoterapia com NaCl 0,9% suplementado com 15 mEq de KCl a 2 mL/kg durante 4 dias. Fentanyl 1º bólus de 5 mcg/kg IV e depois infusão contínua IV a 4-8 µg/kg/h 1 dia, conforme necessário para a dor lombar, e depois a 2 µg/kg por mais 1 dia (registou-se o desaparecimento da dor); Dolasetron 0,6 mg/kg IV BID (para prevenir vômito e náusea secundários à toma de fentanyl e itraconazol, e como estimulante do apetite). O Bear começou a ficar mais alerta e a comer com mais apetite na noite do 3º dia e os seus sinais clínicos continuaram a melhorar até à alta. Repetiu-se o hemograma, bioquímica e electrólitos, que tinham as seguintes alterações: mantinha-se a anemia, bem como as alterações do leucograma (neutrofilia madura moderada, monocitose e linfopenia) e de alguns parâmetros bioquímicos (hipoalbuminemia e hiperglobulinemia com proteínas totais normais e aumento da ALP). Adicionalmente, desenvolveu-se leucocitose. A contagem de plaquetas, bicarbonato e *anion gap* estavam normais. O Bear teve alta com a seguinte medicação: Itraconazol (Sporanox®) 5,7 mg/kg PO SID com a comida por, no mínimo, 90 dias e 30 dias após resolução dos sinais clínicos; Prednisona 0,57 mg/kg PO BID por mais 3 dias, seguidos de 0,57 mg/kg PO SID 7 dias e 0,57 mg/kg PO QOD 7 dias; Famotidina 0,8 mg/kg PO BID por 17 dias. **Acompanhamento:** Duas semanas após a alta, o Bear deveria ser consultado e realizar um hemograma, uma bioquímica e electrólitos, sendo que 30 dias depois devia repetir as Rx torácicas e o teste do antígeno na urina. **Discussão:** A blastomicose é uma doença fúngica sistémica causada por *Blastomyces dermatitidis* que afeta sobretudo humanos e canídeos, tendo os últimos uma incidência reportada de 1420 casos por 100,000 cães por ano. É um

fungo com dimorfismo térmico que existe sob a forma de micélio formador de esporos com reprodução sexuada no meio ambiente e sob a forma de levedura, com reprodução assexuada, no hospedeiro, onde o crescimento é promovido pela temperatura corporal normal. A forma de levedura que é encontrada nos tecidos corporais não pode ser transmitida por aerossóis dos animais para as pessoas, nem entre pessoas, sendo que o único cuidado a ter com o paciente infetado é quando os profissionais de saúde lidam com materiais cortantes potencialmente contaminados. O micélio é tipicamente encontrado, nos solos arenosos, acídicos e húmidos, próximos de cursos de água fresca, e é endémico em muitos estados do Centro e Este dos EUA, no Canadá e em África. Há um risco acrescido de infeção em cães que vivem perto de rios ou lagos, que têm acesso a locais recentemente escavados e no final do Verão e início do Outono.<sup>3</sup> A blastomicose ocorre principalmente em cães jovens (2-4 anos de idade), machos não castrados e raças grandes que vivem nas regiões endémicas, o que está relacionado com a sua tendência a vaguear, farejar e escavar o solo. Cães de desporto, raças de *hounds* e Dobermans também estão predispostos para esta infeção.<sup>1</sup> A infeção é comumente adquirida pela inalação de esporos do ambiente, que são fagocitados por macrófagos alveolares, passando da forma de micélio para a de levedura que provoca doença nos pulmões. A inoculação direta via lesões na pele é muito rara.<sup>2</sup> Sabe-se que a resposta imunológica ao *Blastomyces* é mediada por linfócitos T e dirigida ao antigénio BAD-1 (antigo WI-1), que é também um fator de virulência que suprime a produção de TNF- $\alpha$ , um importante fator de eliminação do organismo por fagocitose. Embora haja produção de anticorpos (Ac), na maior parte dos animais, pensa-se que estes não conferem proteção contra o fungo que pode sofrer disseminação via hematogena ou linfática para outros órgãos, sobretudo os olhos, SNC, ossos, pele, tecido subcutâneo e gânglios linfáticos, afetando ocasionalmente a próstata, rins, testículos, articulações, entre outros.<sup>2,3</sup> No caso do Bear, presumiu-se que apenas os pulmões estavam envolvidos na doença, mas poder-se-ia ter efetuado um exame oftalmológico no qual se poderiam detetar sinais de coriorretinite, entre outros sinais. Os sinais neurológicos poderiam dever-se à doença, mas através do Rx acabaram justificados pela presença de uma discosespondilose, associada a colapso do espaço intervertebral L3-L4 (hérnia discal). O Bear apresentou-se com sinais inespecíficos de doença como letargia e anorexia e teve um episódio de febre, o que, em conjunto com perda de peso, ocorre em 40-60% dos cães infetados. A dispneia expiratória, taquipneia, sons pulmonares aumentados, crepitações pulmonares e intolerância ao exercício, estão associados a patologia pulmonar, ocorrendo em 65-85% dos casos. Há, também, casos de lesões pulmonares assintomáticas, razão pela qual é recomendada a realização de Rx torácicas a todos os cães com suspeita de blastomicose.<sup>3</sup> As alterações no hemograma e bioquímica são, geralmente, inespecíficas, e refletem a presença de inflamação crónica. No caso do Bear faziam-se representar por uma anemia não regenerativa e presença de neutrofilia madura e monocitose. A linfopenia também está

frequentemente associada a blastomicose, tal como se observava no Bear. Hipoalbuminemia e hiperglobulinemia podem existir em 75 e 50% dos casos, respetivamente, pelo facto de a albumina ser uma proteína de fase aguda negativa (diminui com a inflamação) e de haver um aumento de  $\alpha$ 2-globulinas e também um aumento policlonal das outras imunoglobulinas contra *Blastomyces dermatitidis*.<sup>3</sup> O Bear não apresentava uma outra alteração comum da analítica bioquímica da Blastomicose, a hipercalcemia, que é independente do envolvimento ósseo e está normalmente associada a insuficiência renal ou produção de vitamina D pelos macrófagos estimulados.<sup>2,3</sup> O baixo bicarbonato sérico, com elevado *anion gap*, observados na bioquímica sérica do Bear eram provavelmente devidos a alcalose respiratória primária com acidose metabólica compensatória, pelo facto de haver aumento da perda de CO<sub>2</sub> com a doença pulmonar, com consequente hipocápnia e baixo bicarbonato, o que leva, por sua vez, a taquipneia. O tratamento etiológico deve, em teoria, reverter este distúrbio ácido-base, o que acabou por acontecer no caso do Bear.<sup>1</sup> Neste caso, o aumento das enzimas hepáticas, particularmente da ALP, bem como a diminuição da DU, associada a uma suspeita de PU/PD, foram alterações atribuídas à toma de prednisona. É recomendado que se façam Rx torácicas em 3 projeções de modo a aumentar a probabilidade de se encontrarem lesões pequenas (mas superiores a 5 mm de diâmetro).<sup>3</sup> Historicamente, o achado radiológico mais comum na blastomicose é o padrão pulmonar miliar a nodular difuso, mas também existe a associação desta doença a padrões broncointersticiais e não-uniformes (alveolar e massas). Os achados radiológicos podem aumentar a suspeita de blastomicose, mas não são patognomónicos e muitas vezes podem ser associados a outras patologias como pneumonia por aspiração e neoplasia, pelo que é necessário confirmar a blastomicose com base em outros exames complementares.<sup>4</sup> No caso do Bear, com base nos achados radiológicos, os diagnósticos diferenciais mais prováveis eram a blastomicose e a neoplasia. Num cão de idade avançada, a hipótese de uma metástase pulmonar de uma neoplasia abdominal primária era muito provável, razão pela qual foi efetuada uma ecografia abdominal, a qual não revelou alterações, reduzindo essa probabilidade. O *gold standard* para o diagnóstico desta patologia é a combinação dos sinais clínicos com a identificação do organismo por citologia, histopatologia ou isolamento de tecidos infetados, apesar de não ser recomendado proceder a cultura em laboratórios que não estejam devidamente equipados para o efeito, devido ao risco de infeção de humanos.<sup>5</sup> Citologia por aspiração pulmonar transtorácica é o método de diagnóstico de escolha quando o pulmão é o único órgão afetado, mas existe o risco de pneumotórax iatrogénico. Por esta razão, é recomendado que se realize em primeiro lugar uma citologia de lavado transtraqueal.<sup>2</sup> Uma CAAF de um gânglio linfático palpável, mesmo que normal, pode, ocasionalmente, mostrar o organismo e é um procedimento considerado muito mais seguro<sup>2,3</sup>, pelo que ambos os exames poderiam ter sido efetuados neste caso. No passado, foram utilizadas várias técnicas de biologia molecular para se identificar o *Blastomyces* (ex. fixação do complemento,

RIA, PCR) que continuam a ser investigadas no sentido de se conseguir um teste mais sensível e útil para o diagnóstico de blastomicose. O teste mais comumente utilizado é o teste rápido de imunodifusão em gel de agar (IDGA), que deteta Ac anti-*Blastomyces*. Possui especificidade elevada (90-100%), mas tem uma sensibilidade baixa (40-90%), devido a uma elevada percentagem de falsos negativos, inerente ao teste, ou ao atraso na produção de Ac.<sup>2,5</sup> Um estudo recente sugere que o Imunoensaio Enzimático (EIA) MVista® para a deteção do antígeno de *Blastomyces* (não disponível comercialmente) é um teste de elevada sensibilidade com utilização de amostras sanguíneas ou de urina, mas a sua especificidade está, ainda, sob investigação. Em humanos, possui uma elevada reatividade cruzada com o antígeno de *Histoplasma capsulatum*, mas tal não deverá limitar o valor prático do teste, uma vez que o tratamento médico é o mesmo para ambas as micoses. Este teste, ao monitorizar alterações na antigenúria e antigenemia, também poderá ajudar na predição da hipótese de recorrência da blastomicose após o Tx, facilitando a decisão de o continuar ou não, mas tal terá, ainda, de ser mais estudado.<sup>5</sup> O tratamento da blastomicose é médico, podendo ser utilizados a anfotericina B (AMB), um antibiótico poliénico que destrói a parede celular fúngica, e os antifúngicos do grupo -azol, que interferem com a síntese de ergosterol. A AMB deve ser administrada em infusão IV ou via SC, se diluída, tendo uma dose máxima cumulativa (8-10 mg/kg) e sendo nefrotóxica, pelo que foi substituída pelo itraconazol (ITZ) como Tx de escolha. No entanto, a AMB também pode ser associada ao ITZ nos primeiros 5 dias de Tx de modo a melhorar a rapidez de recuperação. No caso de afeção do cérebro, olhos e próstata é recomendado utilizar-se fluconazol, voriconazol ou AMB. O ketoconazol tem uma baixa eficácia e elevada taxa de recorrência e efeitos adversos, pelo que não é recomendado. O ITZ deve ser administrado com alimento, para uma melhor absorção, e a uma dose inicial de 5 mg/kg PO BID durante 5 dias, sendo depois reduzida para SID no mínimo durante 60 dias e 1 mês após a resolução dos sinais clínicos. O Bear recebeu ITZ SID desde o início do Tx, porque apresentava patologia pulmonar severa. Pretendeu-se, deste modo, evitar os efeitos associados à morte de muitos organismos que provocariam aumento da inflamação, causando aumento da dispneia e, possivelmente, morte. Pelo mesmo motivo, foi-lhe administrada prednisona em doses anti-inflamatórias, com a desvantagem de poder suprimir parcialmente a imunidade mediada por células, uma das razões pela qual o Bear irá ser tratado por mais tempo (90 dias). Os principais efeitos adversos do ITZ são a hepatotoxicidade (aumento da ALT) e surgimento de anorexia, vômitos e dor abdominal, que deverão resolver-se com a interrupção do tratamento e reinício a metade da dose. Uma dermatite ulcerativa pode ocorrer à dose de 10 mg/kg.<sup>2,3,6</sup> O Tx com Sporanox® é muito dispendioso, mas o fármaco genérico não é recomendado, uma vez que a sua absorção é imprevisível, conduzindo a uma eficácia diminuída. Um estudo recente que, no entanto, precisaria de uma amostra maior para ser significativo, sugere que o Tx com fluconazol é significativamente menos dispendioso e poderá

ter a mesma eficácia do ITZ, embora maior ocorrência de morte durante as primeiras 2 semanas de Tx.<sup>6</sup> A sobrevivência de cães com blastomicose está associada negativamente com a extensão do envolvimento dos lobos pulmonares e com doença cerebral<sup>2,3,4</sup>, estando reportada sobrevivência de apenas 50% dos cães com envolvimento do lobo pulmonar caudal direito (>20%).<sup>6</sup> A causa mais importante de morte é a falência respiratória, a qual ocorre sobretudo durante a primeira semana de Tx.<sup>2</sup> É comum ocorrer agravamento transitório das Rx durante as semanas iniciais de Tx (23%), mas tal não está associado a um pior prognóstico. O primeiro acompanhamento radiográfico em pacientes clinicamente estáveis deverá ser realizado apenas 4-6 semanas após o Tx, já que o tempo de semi-vida para a resolução das anomalias radiográficas primárias é de 41,4 dias. A cura da Blastomicose é possível, mas ocorre recorrência em 20-25% dos cães, sobretudo nos primeiros 6 meses e até 3 anos após o Tx. Nestes casos, está recomendado repetir-se o Tx com ITZ por 60-90 dias, já que não há evidência de desenvolvimento de resistência por *B. dermatitidis* e ocorre cura em, pelo menos, 80% dos casos.<sup>6</sup> Apesar de haver uma baixa incidência de blastomicose, esta constitui uma doença grave com elevadas taxas de mortalidade, o seu diagnóstico precoce é difícil, o Tx é prolongado e muito dispendioso e a recorrência é possível, pelo que a prevenção desta doença é muito importante. Uma vez que os agentes infecciosos existem no solo, a restrição de acesso a este não é uma alternativa prática. Recentemente, foi desenvolvida uma vacina viva atenuada, utilizando uma estirpe de *B. dermatitidis* geneticamente modificada, que não possui o fator principal de virulência, BAD-1, e cuja segurança, tolerância e imunogenicidade foi provada num estudo em Beagles e Foxhounds. No entanto, um “estudo de campo” terá que ser realizado antes da sua recomendação para a prevenção de blastomicose em cães de regiões endêmicas.<sup>7</sup>

**Bibliografia:** 1. Kerl ME (2004) “Section IV - Critical Care, Chapter 109: Acid-Base, Oximetry and Blood Gas Emergencies” in Ettinger SJ & Feldman EC, **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Vol. I, 6<sup>o</sup> Ed., WB Saunders, 396-400 2. Legendre AM (2006) “Chapter 59: Blastomycosis” in Greene CE (author), **Infectious diseases of the dog and cat**, 3<sup>o</sup> Ed, Saunders Elsevier, 569-576 3. Gaunt MC, Taylor SM (May 2009) “Canine blastomycosis: A review and update on diagnosis and treatment” **In Veterinary Medicine** 4. Crews LJ, Feeney DA, Jessen CR, Newman, AB (2009) “Radiographic findings in dogs with pulmonary blastomycosis: 125 cases (1989-2006)” **In JAVMA** Vol.232 No.2, 215-221 5. Spector D, Legendre AM, Wheat J, Bemis D, Rohrbach B, Taboada J, Durkin M (2008) “Antigen and Antibody Testing for the Diagnosis of Blastomycosis in Dogs” **In J Vet Intern Med** 22:839-843 6. Mazepa ASW, Trepanier LA, Foy DS (2011) “Retrospective Comparison of the Efficacy of Fluconazole or Itraconazole for the Treatment of Systemic Blastomycosis in Dogs” **In J Vet Intern Med** 25:440-445 7. Wüthrich M, Krajaejun T, Shearn-Bochsler V, Bass C, Filutowicz HI, Legendre AM, Klein BS (May 2011) “Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant, Genetically Engineered, Live-Attenuated Vaccine against Canine Blastomycosis” **In Clinical and Vaccine Immunology** 783-789

## Caso nº 4 – Dermatologia: Dermatite Atópica Canina

**Apresentação:** A Gracie Mae era uma cadela esterilizada da raça Labrador retriever com 4 anos de idade e 41,3 kg de peso. **Motivo de consulta:** Referida para avaliação de dermatite atópica e teste alérgico intradérmico. **Anamnese:** A Gracie Mae vivia numa casa com acesso ao jardim e estava corretamente vacinada e desparasitada com imidaclopride *spot-on* (Advantage®) e ivermectina+pirantel PO (Heartgard plus®) uma vez por mês. Comia Hill's Prescription Diet® d/d® Skin Support Potato & Duck Formula e não tomava banhos. A Gracie Mae não tinha contacto com outros animais e não havia história de problemas dermatológicos nas pessoas que cohabitavam com ela. Tinha uma história de 3 anos de prurido sazonal (pior no Verão e no Outono, com presença de prurido durante o último Inverno), tendo-lhe sido diagnosticada uma atopia pelo seu médico veterinário (MV) assistente. Já havia sido tratada para o prurido com corticosteróides (com boa resposta, mas subsequente desenvolvimento de obesidade), anti-histamínicos (cetirizina, difenidramina, loratadina, hidroxizina), suplementos de ómega-3 e ciclosporina (tratamento com Atopica® durante 2 meses) PO, sendo que respondeu muito bem a esta última (prurido decresceu de 10/10 para 1-2/10). Também tinha história de piodermites superficiais e otites externas recorrentes ligeiras que foram tratadas com sucesso no passado. Dois anos antes, a Gracie Mae fez um teste alérgico *in vitro* ou serológico (IVAT), com vários resultados positivos (Anexo IV, Tab 1), tendo feito imunoterapia, que durou aproximadamente 1 mês (inferior ao tempo desejável devido a má comunicação com os proprietários). Actualmente, a Gracie Mae já não tomava glucocorticóides (GC) e anti-histamínicos (AH) havia 3 meses e 2 semanas, respectivamente. No dia da consulta, apresentava prurido com história de aumento progressivo ao longo de 2 meses, com baixa resposta a AH (dose desconhecida) e de intensidade 9/10 localizado sobretudo no nariz, extremidades e antebraços. Na anamnese dirigida aos restantes sistemas, não havia alterações. **Exame físico geral:** Estado mental alerta; Temperamento equilibrado a nervoso; Mucosas rosadas, húmidas e brilhantes; TRC<2segs; Grau de desidratação <5%; Linfonodos linfáticos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos palpáveis e dentro dos limites normais; Temperatura=38,8°C; Pulso=88 ppm; Frequência respiratória=arfar; Peso=41,3 kg; Condição corporal 5/5; Restantes parâmetros do exame físico geral normais. **Exame dermatológico:** Ligeira alopecia periocular, com escoriações, crostas, escamas e um ligeiro grau de liquenificação. Hipotricose dorsal em ambos os antebraços. Descamação seca generalizada. Leucotriquiainterdigital por lambedura nas quatro extremidades. Pavilhões auriculares com ligeiro eritema e escoriações. **Lista de problemas:** Prurido crónico, de elevada intensidade, sazonal, progressivo. Alopecia periocular com escoriações, descamação, crostas e ligeira liquenificação. Hipotricose antebraquial. Seborreia seca. Ligeiro eritema auricular bilateral. Leucotriquia interdigital por lambedura. Obesidade. **Diagnósticos diferenciais:** Dermatite atópica; Alergia alimentar; Piodermite superficial; Dermatite por ácaros (*Sarcoptes scabiei*;

*Cheyletiella*); Otite externa por bactérias (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E.coli*), por *Malassezia pachydermatis* ou por ácaros (*Otodectes*, *Notoedres*). **Exames complementares:** Tricograma periocular: Pontas cortadas (confirma prurido). Pente fino para procurar pulgas, fezes de pulgas e ácaros: negativo. Raspagens superficiais (antebraços): negativas para *Sarcoptes scabiei*. Raspagem superficial periocular não foi realizada pela localização das lesões e temperamento da paciente. Citologia periocular com fita adesiva: agregados de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos ocasionais; negativa para microrganismos (moo.). Citologia periocular por zaratogoa: negativa para moo. Citologia auricular por zaratogoa: A.S.-malassezias ocasionais; A.D.- 2+ malassezias. Otoscopia: A.S.- eritema e estenose do canal auricular ligeiros com ligeira quantidade de cerúmen e membrana timpânica intacta; A.D.- eritema e estenose do canal auricular moderados com moderada quantidade de cerúmen e membrana timpânica intacta. Teste alérgico intradérmico (IDAT): Houve reação forte (3+ e 4+) a alergénios de várias árvores e ervas que são encontrados comumente nas zonas Centro e Este do Tennessee (Anexo IV, Tab.1), o que incluía a área de residência da Gracie Mae, e também a alergénios de ácaros do pó (*Dermatophagoides farinae*). Os proprietários observaram, posteriormente, que algumas dessas plantas existiam no seu jardim. **Diagnóstico presuntivo:** Dermatite atópica. **Diagnósticos definitivos:** otite externa bilateral por *Malassezia pachydermatis*; dermatite superficial bacteriana periocular. Raspagens negativas não descartam a possibilidade de sarna sarcóptica. **Tratamento:** Otite por *M. pachydermatis* – solução auricular de miconazol e dexametasona A.U. BID durante 14 dias e limpeza 2 vezes por semana. Piodermite periocular – aplicação tópica de pomada oftálmica com bacitracina, polimixina B e neomicina. Dermatite atópica e seborreia seca - Banhos com champô Hyliderm® (hipoalergénico com fitoesfingosina e ácidos gordos essenciais) 2-3 vezes por semana e aplicação tópica de Spray PramasotheHC® (com pramoxina e hidrocortisona) até QID nos locais mais afectados. Foi prescrito tratamento com Advantage Multi® (imidaclopride+moxidectina) *spot-on* cada 2 semanas, num total de 3 aplicações, para descartar sarna sarcóptica e otodécica e cheyletielose. Com base nos resultados positivos do IDAT foi formulada uma vacina para imunoterapia/hipossensibilização alérgénio-específica (ASIT). **Acompanhamento:** A administração desta vacina via SC foi demonstrada aos proprietários, que deveriam administra-la QOD durante 1 mês (indução) e cada 2 semanas na fase de manutenção. Para o controlo temporário do prurido foi recomendado o uso de cetirizina (Zyrtec®) 1 mg/kg PO até SID, conforme necessário. No caso de os AH não serem suficientes, poder-se-ia utilizar Atópica® (5 mg/kg PO SID). O desmame e a descontinuação de toda a medicação deveria acontecer em 2-3 meses, com o intuito de avaliar a resposta à imunoterapia. O acompanhamento deveria ser realizado pelo MV assistente. **Prognóstico:** Mau para cura sem tratamento. Bom para o controlo dos sinais clínicos com medicação para o resto da vida. Bom para a remissão dos sinais clínicos sem medicação ou com menores doses

dos fármacos após ASIT. **Discussão:** A dermatite atópica (DA) canina é uma patologia dermatológica inflamatória prurítica crônica e recorrente, constituindo a segunda patologia alérgica cutânea mais comum em cães (3-15% de incidência).<sup>1,3,4,5,7</sup> Os sinais clínicos de DA são, geralmente, observados pela primeira vez entre os 6-12 meses de idade, mas podem surgir em qualquer idade. Estes sinais são sazonais em 32-75% dos casos, dependendo do tipo de alérgico envolvido, mas há tendência a se tornarem perenes, como se verificava no caso da Gracie Mae.<sup>1,3</sup> As áreas corporais mais afetadas pela DA são a face, face interna do pavilhão auricular, pescoço (ventral), axilas, virilhas, abdômen, área perianal, face ventral da cauda e zonas flexoras e mediais das extremidades. É comum haver afeção das zonas interdigitais e otites externas, assim como conjuntivite e rinite atópicas pruríticas.<sup>4</sup> Existe predisposição genética para a DA e várias raças de cães são consideradas predispostas, entre elas os Labradores, como a Gracie Mae. A predisposição relativamente ao sexo não é consensual, mas historicamente aponta-se para uma maior incidência em fêmeas.<sup>3,4</sup> Considera-se que há uma maior incidência desta patologia em cães maioritariamente de interior, sendo que isso contrasta com a situação da Gracie Mae.<sup>3</sup> A DA é considerada uma reacção de hipersensibilidade de tipo I que é mediada por IgE, mas em alguns casos ocorre sem que seja possível a demonstração de IgE específicas para alérgicos, sendo esta última situação denominada *atopic-like dermatitis* (ALD).<sup>3,4,5</sup> Alguns casos de reacção alimentar adversa cutânea, entidade que inclui intolerância alimentar imunomediada e não-imunomediada, podem despoletar picos de DA em cães hipersensíveis a alérgicos de componentes alimentares, a chamada DA induzida por alimentos.<sup>3</sup> Tal conhecimento permitiu classificar a DA como induzida por alimentos (DAIA), e nestas verifica-se uma resposta positiva a uma dieta de eliminação e subsequente provocação, não induzida por alimentos (DANIA), se a resposta é negativa, e indeterminada (DAI) quando o paciente não realizou uma dieta de eliminação.<sup>3</sup> A patogénese da DA ainda está a ser estudada, mas sabe-se que existe uma fase aguda e uma fase de auto-perpetuação da inflamação cutânea.<sup>4</sup> Os antigénios ambientais presentes a nível da epiderme ligam-se a IgEs das células apresentadoras de antigénios (APC), sendo este processo facilitado por defeitos inerentes à barreira epidérmica em cães predispostos. De seguida, as APC migram para os linfonodos, onde activam células Th2 CD4+, as quais libertam citocinas pró-inflamatórias, que promovem o recrutamento de eosinófilos (cuja desgranulação danifica células dérmicas e epidérmicas) e linfócitos B produtores de IgE. As IgE ligam-se aos mastócitos e na presença de alérgicos levam à desgranulação (por *cross-linking*) com consequente libertação de histamina (não considerada indutora de prurido em cães) e outros mediadores inflamatórios, os quais estimulam o influxo de granulócitos, linfócitos T e células dendríticas.<sup>4,5</sup> Todos estes acontecimentos, assim como a presença de microrganismos, automutilação e neuromediadores, contribuem para a persistência de lesões inflamatórias crónicas na pele.<sup>4</sup> O diagnóstico da DA envolve a história, sinais clínicos e o

descartar de outras patologias que possam causar sinais dermatológicos semelhantes: patologias primárias (alergia à picada da pulga, alergia alimentar, ectoparasitas como *Sarcoptes* e *Demodex*, e dermatofitose) ou infecções (piodermites superficiais e dermatites por *Malassezia*) secundárias a outras patologias.<sup>1,2,3,4</sup> As lesões dermatológicas primárias de DA consistem em máculas e manchas eritematosas e pequenas pápulas, que, secundariamente a auto-mutilação, podem evoluir para lesões secundárias: escoriações, alopecia/hipotricose e liquenificação.<sup>4</sup> No passado foram utilizados critérios diagnósticos para a AD, criados por Willemse e por Prélud, mas que tinham baixas sensibilidades (cerca de 50%). Mais recentemente, foi desenvolvido por Favrot *et al.* (2010) um outro sistema de critérios diagnósticos com elevada sensibilidade e especificidade (cerca de 80%), que pode ser utilizado em qualquer tipo de DA canina, mesmo sem recurso ao critério “prurido responsivo a corticosteróides”, que pode ser subjetivo e condicionado por muitas variáveis. Assim, cães com DA devem ter pelo menos 5 critérios positivos entre os seguintes: i) início com menos de 3 anos de idade; ii) maioritariamente de interior; iii) prurido inicial não associado a infecção; iv) afeção das áreas interdigitais dos membros torácicos; v) afeção do pavilhão auricular; vi) não-afeção das margens auriculares; vii) não-afeção da área lombossagrada.<sup>4</sup> A Gracie Mae cumpria o pressuposto no primeiro e 4 últimos critérios, o que é concordante com o seu diagnóstico presuntivo de paciente com DA. Clinicamente não é possível distinguir DAIA e DANIA sem que, após o diagnóstico de DA, seja realizada uma dieta de eliminação de 6-8 semanas.<sup>4</sup> No entanto, o primeiro tem tendência para se iniciar mais cedo na vida do animal e ser menos responsivo ao tratamento com glucocorticóides.<sup>3</sup> No caso da Gracie Mae não foi realizada uma dieta de eliminação com dietas hipoalergénicas do tipo caseiro ou com proteínas hidrolizadas. Usou-se antes uma dieta à base de pato, cujo resultado negativo não permitiu descartar por completo o diagnóstico de DAIA. Sugere-se assim classificar a Gracie Mae como DAI. A DA canina é uma doença complexa que recebe com frequência múltiplas terapêuticas quer simultaneamente, quer ao longo do tempo, tendo a terapia multimodal sido recomendada recentemente.<sup>4</sup> As intervenções terapêuticas mais comuns incluem GC, ciclosporina (CsA), AH, ácidos gordos essenciais (AGE) e ASIT.<sup>4,6</sup> Os tratamentos tópicos da DA incluem sprays de triamcinolona e hidrocortisona (GC), usados em lesões multifocais e por períodos menores do que 2 meses, ou pomadas de tacrolimus utilizados BID durante 1 semana em lesões focais. Os GC orais devem ser utilizados inicialmente com uma dose de 0,5 mg/kg SID/BID e depois desmamados gradualmente até à dose mínima que controle os sinais clínicos, com efeitos adversos mínimos. GC injectáveis de longa ação não são uma primeira escolha para o tratamento de DA canina devido ao risco de efeitos adversos.<sup>4</sup> A CsA é um imunossupressor cuja administração é prática (PO SID) e segura (sem necessidade de monitorização por análises sanguíneas), com poucos efeitos adversos comparando com os GC, mas dispendiosa. A CsA tem ainda a vantagem de poder ser utilizada antes dos testes alérgicos, já que não

causa supressão da reação alérgica de fase imediata, nem da síntese de IgE.<sup>7</sup> Por este motivo, e pela história de boa resposta a este fármaco, a Gracie Mae teria beneficiado da administração deste fármaco no período que antecedeu a realização do IDAT. Os AH são bloqueadores dos receptores de histamina H1. Apesar de serem considerados pouco benéficos para o controlo do prurido nos cães com DA – a histamina não é um mediador do prurido - constituem um dos grupos de fármacos mais utilizados.<sup>6</sup> O tratamento da DA passa também pela manutenção da higiene do pêlo e da pele e pelo uso de dietas enriquecidas com AGE, que melhoram a qualidade e brilho do pêlo. O benefício clínico do uso de formulações lipídicas tópicas, e outros suplementos nutricionais, que reduzem a perda de água transepidermica, não foi ainda comprovado, mas poderá fazer parte de um protocolo terapêutico multimodal<sup>4</sup>, tal como optado no caso da Gracie Mae. Os cães com DA apresentam frequentemente piодermites (sobretudo por *Staphylococci*), dermatites por *Malassezia spp.* e otites externas, que contribuem para o agravamento e perpetuação dos sinais clínicos.<sup>3,4</sup> Quando se observam lesões compatíveis com estas infeções (eritema, edema, descamação, seborreia oleosa) devem ser realizadas citologias de superfície no intuito de avaliar a presença (e não o número) destes moo., sendo o tratamento dependente desses resultados. Após a realização de terapêutica adequada, deve ser comprovada a ausência dos mesmos moo. nas citologias, assim como a observação da redução ou desaparecimento das lesões cutâneas.<sup>4</sup> De acordo com estas recomendações, no presente caso, foi realizada a terapia tópica da otite externa por *Malassezia* com um antifúngico (miconazol) e um corticosteróide (dexametasona) para reduzir a inflamação própria da DA que predispõe para a infeção. Do mesmo modo, forma tratadas as lesões perioculares com uma pomada oftálmica que incluía antibiótico na sua composição. Os testes IVAT e IDAT não devem ser usados para o diagnóstico inicial de DA canina, já que um cão pode ter um resultado positivo sem que seja clinicamente alérgico. No entanto, ambos os testes podem ser utilizados após o diagnóstico clínico de DA, sendo essenciais para a implementação de medidas para evitar os alérgenos e para a seleção dos alérgenos a incluir na imunoterapia, o que não será possível com os testes serológicos no caso de se tratar de ALD (negativa para IgEs).<sup>4</sup> Apesar de a Gracie Mae ser alérgica a ácaros do pó, não foi recomendado que fossem implementadas medidas para o controlo destes organismos (uso de acaricidas, limpeza da casa, etc), uma vez que não está comprovado que a redução da sua presença no ambiente esteja associada à melhoria dos sinais clínicos.<sup>4</sup> De modo a evitar falsos negativos antes do IDAT, a medicação com glucocorticóides PO e tópicos, glucocorticóides injectáveis e antihistamínicos deve ser descontinuada 3 semanas, 8 semanas e 10 dias, respectivamente, antes do teste, o que ocorreu neste caso. Dietas e suplementos com AGE também devem ser interrompidos 10 dias antes do teste, o que não aconteceu no caso da Gracie Mae.<sup>1</sup> No entanto, dadas as respostas altamente positivas verificadas, este facto provavelmente não influenciou os resultados do IDAT. OIVAT é vantajoso, entre outras razões,

por ter menos falsos negativos associados à administração de medicamentos anti-prurícticos, sendo apenas afetado por tratamentos prolongados de glucocorticóides ou por doses imunossupressoras dos mesmos.<sup>1</sup> No presente caso, foi interessante observar que não houve diferenças muito substanciais comparando os resultados do IDAT e do IVAT. É também de salientar que os estudos realizados até então, reportam que não há diferença significativa entre os resultados da ASIT com base nos resultados do IVAT e do IDAT.<sup>1</sup> Assim, os antigénios devem ser selecionados para a ASIT com base nos resultados do IDAT ou do IVAT ou da combinação de ambos, como no caso da Gracie Mae. Os vários protocolos vacinais, ainda sob estudo, passam pela vacinação via SC com uma fase de indução, com aumento progressivo das doses antigénicas e menores intervalos entre injeções, e uma fase de manutenção, que pode durar até 1 ano.<sup>2,5</sup> O efeito adverso mais comum é o aumento do prurido.<sup>5</sup> O sucesso da ASIT implica um seguimento atento da evolução clínica do paciente, com adaptação do protocolo caso-a-caso, uma boa comunicação com os proprietários e o reconhecimento e tratamento de outros factores de agudização da DA. As doses de antigénios deverão ser gradualmente diminuídas à medida que há redução dos sinais clínicos dos pacientes, até que haja remissão completa.<sup>2,5</sup> O máximo benefício clínico da ASIT pode ocorrer entre 2 e 9 meses de tratamento. A ASIT induz numerosas alterações imunológicas em humanos, algumas das quais podem ser utilizadas como marcadores para a resposta imunológica a este tratamento. No entanto, em medicina veterinária não foi ainda encontrado um método fiável para a realização desta avaliação.<sup>5</sup> Deste modo, a avaliação da melhoria é clínica. A DA canina é uma patologia com bom prognóstico para controlo com tratamento médico, frequentemente multimodal, ocorrendo a melhoria da severidade dos sinais clínicos na maioria dos casos, mas com mau prognóstico para cura.<sup>3,4</sup> A longo-prazo, o tratamento da DA é dispendioso e pode ser frustrante, quer para o MV, quer para o proprietário, devido às recorrências e infeções secundárias. O único tratamento capaz de induzir cura é a imunoterapia, o que ocorre em 50-100% dos casos.<sup>3</sup>

**Bibliografia:** 1. Scott DW (2001) "Chapter 8: Skin Immune System and Allergic Skin Diseases" *In* Scott DW D, **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 6º Ed., Saunders Elsevier 543-666 2. "Section 3: Allergen-Specific Immunotherapy" *In* Koch SN, **Canine and Feline Dermatology Drug Handbook**, Saunders Elsevier 3. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F (2010) "A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis" *In* **Veterinary Dermatology** 21, 23-31 4. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélud P (2010) "Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis" *In* **Veterinary Dermatology** 21, 233-248 5. Loewenstein C, Mueller RS (2009) "A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine" *In* **Veterinary Dermatology** 20, 84-98 6. Dell DL, Griffin CE, Thompson LA, Griffies JD (2012) "Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: a long-term retrospective analysis" *In* **Veterinary Dermatology** 23, 228-e47 7. Goldman C, Rosser Jr E, Petersen A, Hauptman J (2010) "Investigation on the effects of ciclosporin (Atopica) on intradermal test reactivity and allergen-specific immunoglobulin (IgE) serology in atopic dogs" *In* **Veterinary Dermatology** 21, 393-399

## Caso nº5 – Hematologia: Anemia Hemolítica Imunomediada

**Apresentação:** A Aurora era uma cadela esterilizada sem raça definida de 9 anos de idade e 25,5 kg de peso. **Motivo de consulta:** Urina vermelha e letargia. **Anamnese:** A Aurora havia sido vacinada contra *Bordetella bronchiseptica* 5 dias antes da consulta, tendo-lhe ainda sido aplicada uma pipeta de Adams flea and tick control® *spot-on* na véspera. Nesta foi referido que a Aurora apresentou urina vermelha nessa manhã, mostrando-se letárgica (nível de energia 6/10) e fraca ao final da tarde. Não havia história de PU-PD, polaquíúria, tosse ou síncope. A anamnese dirigida aos restantes sistemas não apresentava alterações. A Aurora não tinha história médica ou cirúrgica. Era uma cadela de interior e exterior privado que vivia perto de um rio e estava corretamente vacinada e desparasitada internamente com ivermectina+pirantel (Heartgard plus®). Comia uma ração seca comercial de qualidade média, não tendo acesso a tóxicos. Não tinha viajado recentemente e o único animal co-habitante era um gato. **Exame físico geral:** Estado mental deprimido; Temperamento letárgico; Temperatura=38,4°C; Pulso=120 ppm; Frequência respiratória=44 rpm; Peso=25,5 kg; Condição corporal=7/9; Mucosas pálidas e ictéricas, secas e baças; Grau de desidratação=6-8%; Auscultação torácica e palpação abdominal normais; TRC<2seg; Linfonodos mandibular, pré-escapular e poplíteo palpáveis e normais, e restantes não palpáveis. **Exame dirigido ao aparelho cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e urinário:** sem alterações a acrescentar. **Lista de problemas:** início agudo de urina vermelha, membranas mucosas pálidas e ictéricas, desidratação e taquipneia ligeiras, letargia, intolerância ao exercício e fraqueza. **Diagnósticos diferenciais:** doenças imunomediadas (Anemia Hemolítica Imunomediada, Síndrome de Evans, provavelmente secundárias), distúrbios da coagulação (intoxicação por rodenticidas, DIC), neoplasias (hemangiossarcoma, neoplasia da medula óssea), hemólise secundária a toxicidade por zinco/cobre, ingestão de cebolas, *tick-borne disease* (erliquiose, babesiose, borreliose, *Rickettsia rickettsii*), trauma (hemotórax, hemoabdómen). **Exames complementares realizados quando da recepção da doente:** Hto/PT: 20%/6.8g/dL com plasma ligeiramente ictérico; Esfregaço sanguíneo: policromasia, anisocitose, aumento das contagens de neutrófilos banda e esferocitose marcada; Teste de aglutinação em lâmina (SAT): positiva para aglutinação; Urianálise (por cistocentese) (Anexo V, Tab.2): urina vermelha, DU=1.008, pH=7, 3+ proteinúria, bilirrubinúria, 3+ hemoglobínúria, leucócitos ocasionais, e bactérias raras. **Exames complementares realizados durante o internamento (Anexo V):** Cultura urinária: negativa. Radiografias (RX) torácicas: sem alterações. RX abdominais: bexiga distendida com 2 urólitos de grandes dimensões. Ecografia abdominal (Anexo V, Fig.1): existência de 2 urólitos vesicais (3 cm de diâmetro). Perfil de coagulação (Anexo V, Tab.1): dentro dos valores de referência; Serologias para *Ehrlichia* por Imunofluorescência Indirecta (IFA), doença de Lyme por IFA e anticorpos (Ac) anti-*Rickettsia rickettsii*: título elevado de Ac

anti-Borrelia (640). **Diagnóstico definitivo:** Anemia hemolítica imunomediada (IMHA).

**Tratamento e evolução:** A Aurora foi hospitalizada durante 2 dias. Recebeu uma transfusão de 304 mL de *Packed Red Blood Cells* (PRBC) a 88 mL/h ao longo de 3,5 horas, sem realização de *cross-match* prévio, administrando-se previamente a esta difenidramina (2 mg/kg) como medicação anti-anafilática. Foram administrados 0,2 mg/kg dexametasona IV uma vez durante a transfusão. Após este procedimento, iniciou-se fluidoterapia (Plasmalyte A; 2 mL/kg/h), assim como Prednisona (1mg/kg PO BID), Azatioprina (2mg/kg PO SID), Ácido Acetilsalicílico (AAS 0,4 mg/kg PO SID) e Famotidina (0,5 mg/kg IV BID), medicação que foi mantida até ao momento da alta. Como os resultados do sedimento urinário sugeriram a presença de uma ITU, ainda sem o resultado da cultura bacteriológica, foi-lhe instituído tratamento com amoxicilina (24 mg/kg) PO BID durante 10 dias. A esta foi associada, aquando da recepção dos resultados da serologia para hemoparasitoses, doxiciclina (6 mg/kg PO BID por 20 dias) de modo a descartar doença de Lyme. O Hto/PT após a transfusão evoluiu da seguinte forma: 2h: 30%/7.0g/dL (ligeiramente ictérico); 12h: 31%/6.6g/dL; 24h: 28%/7.0g/dL; 36h: 25%/6.4g/dL. Dois dias após o internamento a Aurora tinha mucosas rosa pálido, sem icterícia, e a actividade e o apetite tinham melhorado. Foi realizado um hemograma (Anexo V, Tab.4), com as seguintes alterações: anemia macrocítica hipocrómica marcadamente regenerativa, leucocitose moderada, neutrofilia com desvio à esquerda, monocitose e trombocitopenia ligeira. Na observação do esfregaço estava também presente anisocitose (2+), policromasia (1+), esferócitos (2+) e *rouleaux* de eritrócitos. A Aurora teve alta, findos 2 dias de internamento, mantendo-se a medicação realizada durante o internamento e nas mesmas doses, com excepção da famotidina, que passou a ser administrada PO 0,8 mg/kg BID. Dois dias depois a Aurora foi novamente avaliada. Apresentava-se menos letárgica mas só comia quando estimulada e as mucosas estavam pálidas e ligeiramente ictéricas. O Hto/PT era de 23%/6.6mg/dL (com plasma rosado). Nesse dia foram efetuados hemograma (Anexo V, Tab.4), bioquímica e eletrólitos de modo a avaliar a evolução da anemia e trombocitopenia, assim como avaliar sinais de efeitos secundários da medicação. As alterações incluíam as mesmas descritas no hemograma no 2º dia de internamento, aumento da ALP (503u/L; V.R.15-164), AST (256u/L; V.R.15-51), aumento da bilirrubina total (3,2mg/dL; V.R.0,2–0,5), plasma ictérico (2+) e hemólise. A dose de prednisona foi mantida e a frequência de administração de azatioprina diminuída 3 dias mais tarde para 50 mg QOD. A Aurora começou a desenvolver sinais de hiperadrenocorticismismo iatrogénico, mas também ficou gradualmente mais ativa. O desmame da prednisona foi efetuado em 20 dias, findos os quais se interrompeu o fármaco. O Hto/PT foi avaliado nos dias subsequentes (Anexo V, Tab.3), tendo atingido a normalidade aos 16 dias após a alta. A administração de azatioprina deveria ser mantida durante pelo menos um mês, após o qual se deveria tentar diminuir a sua dose e, eventualmente, parar a sua utilização.

**Discussão:** A anemia hemolítica imunomediada (IMHA), ou auto-imune, é consequente a

fenómenos de citotoxicidade mediada por anticorpos (Ac) e a uma reação de hipersensibilidade de tipo II que pode resultar na ativação do sistema do complemento (hemólise intravascular, mediada por IgM) ou na opsonização por macrófagos no sistema reticulo-endotelial (hemólise extravascular, mediada por IgG).<sup>1,2,3,4</sup> A IMHA pode ser primária ou idiopática, sendo este um diagnóstico de exclusão, ou secundária (20-25% dos casos) a diversos factores como vacinação, hemoparasitas, neoplasia, infeção (piómetra, abscessos, ITU, discospondilite), etc.<sup>1,2,3</sup> A IMHA secundária pode não ser auto-imune, mas uma hipersensibilidade a modificações dos auto-antígenos (induzidas por fármacos ou patogénios) ou a antígenos não próprios ligados inespecificamente aos eritrócitos. A associação da IMHA a trombocitopenia e a neutropenia imunomediada pode acontecer.<sup>4</sup> Como a Aurora tinha uma trombocitopenia ligeira, era possível que viesse a desenvolver síndrome de Evans (IMHA associada a Trombocitopenia Imunomediada), o que constitui um fator de prognóstico negativo, razão pela se reavaliou a doente 2 dias mais tarde, tendo essa situação normalizado. A IMHA ocorre, geralmente, em cães jovens a de meia-idade, com existência de predisposição racial e genética e maior incidência em fêmeas. Os sinais clínicos são, na maior parte dos casos, agudos (em menos de 3 dias) e incluem vômitos, diarreia, letargia, inapetência, febre, sinais de anemia (taquicardia, taquipneia, mucosas pálidas, sopro sistólico) e de hemólise (urina vermelha, fezes alaranjadas).<sup>3</sup> No caso da Aurora, o sinal que denunciou a doença, foi a existência de urina vermelha certamente devida maioritariamente a hemoglobinúria (hemólise), mas para a qual também poderia contribuir hematúria secundária a inflamação do TU, a ITU, ou a ambas. A urianálise apresentava sinais de inflamação do TU, provavelmente devida à presença dos urólitos, mas a ausência de GV permitiu confirmar que a urina vermelha se devia a hemoglobinúria. O resultado da cultura urinária permitiu descartar uma ITU.<sup>1</sup> Na Aurora estava ainda presente icterícia, a qual deveria ser o resultado do aumento da produção de bilirrubina (consequente à hemólise) e/ou da diminuição da sua clearance devido a hipotética hipóxia hepática com secundárias necrose centrolobular e redução da função (na realidade no presente caso não foi avaliada na abordagem inicial).<sup>3,4,5</sup> O diagnóstico de IMHA deve ser baseado num hemograma onde se irá observar anemia regenerativa ou não regenerativa (esta presente no início da doença ou por afeção da medula óssea) e outras anomalias comuns, como leucocitose marcada e neutrofilia com desvio à esquerda e monocitose.<sup>3,5</sup> Deve ser realizado um painel de coagulação para exclusão de síndrome de Evans (contagem de plaquetas deve ser superior a  $32 \times 10^9/L$ ) e como fator prognóstico, já que o aumento de PT e APTT, verificado em cerca de 50% dos casos, em conjunto com trombocitopenia (20% dos casos), sugere o desenvolvimento de CID em muitos cães.<sup>3,5</sup> No presente caso, a realização do painel de coagulação permitiu também excluir parte dos diagnósticos diferenciais (distúrbios da coagulação como intoxicação por rodenticidas e disseminação intravascular disseminada). A bioquímica sérica pode mostrar aumento das enzimas hepáticas (secundária a hipóxia hepática

ou administração de glucocorticóides) e hiperbilirrubinemia pré-hepática (secundária a hemólise excessiva, comprovada por elevada bilirrubina indireta/não conjugada e bilirrubina direta/conjugada normal).<sup>1</sup> Para além do descrito, e muito importante é a realização de 2 lâminas, uma para inspeção visual da macroaglutinação (adicionando uma gota de NaCl 0,9% a uma gota de sangue) e outra para realização de esfregaço e avaliação da eventual presença de esferócitos, corpos de Heinz, hemoparasitas e microaglutinação. A esferocitose é um forte indicador de hemólise imunomediada extravascular (presente em 89% dos pacientes com IMHA), uma vez que resulta da remoção de uma porção da membrana eritrocitária revestida por Ac e/ou complemento por macrófagos, embora também se observe em casos de hipofosfatemia, toxicidade por Zinco e hemólise microangiopática.<sup>5</sup> A hemólise extravascular tem melhor prognóstico do que a intravascular.<sup>5</sup> A presença de aglutinação (rouleaux) e de policromasia verificadas no caso da Aurora são sinais de doença imunomediada, ou artefacto, e de anemia regenerativa, respetivamente. O teste de Coombs direto (ou teste de antiglobulina direta) deve ser usado para o diagnóstico de IMHA quando não é visualizada autoaglutinação. Baseia-se na reação de antiglobulinas (anti IgG, IgM e C3) com imunoglobulinas e/ou complemento aderidos às membranas dos eritrócitos.<sup>1</sup> As suas desvantagens são não distinguir IMHA idiopática de secundária, apresentar falsos positivos associados a doenças concomitantes (neoplasia, infeção, condições inflamatórias) e à administração de fármacos, e ter baixa sensibilidade (50-80%).<sup>3</sup> Uma vez suspeita a IMHA, as causas de IMHA secundária devem ser investigadas utilizando RX torácicas em cães de meia-idade a velhos (neoplasia), RX abdominais e/ou ecografia (corpos estranhos ricos em Zinco, neoplasia) e serologia para doenças infecciosas (especialmente transmitidas por carrças e dirofilariose).<sup>1,2,3</sup> O teste de anticorpos antinucleares (ANA) é utilizado para descartar LES, especialmente quando há outras manifestações de autoimunidade (dermatomiosite, vasculite, poliartropatia) que devem estar presentes para o diagnóstico desta patologia.<sup>1</sup> Como tal não era o caso na Aurora, não se realizou este teste, mas os restantes exames complementares foram realizados, permitindo que se suspeitasse de uma IMHA secundária à vacinação contra *Bordetella bronchiseptica*, doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), ITU (mais tarde descartada) ou inflamação do tracto urinário (por urolitíase) pelo que tratamento específico para as patologias suspeitadas foi instituído,<sup>1,2</sup> com excepção do tratamento da urolitíase que foi adiado devido à gravidade dos sinais clínicos e prognóstico reservado da patologia diagnosticada. Neste quadro clínico pode ainda ser realizada uma citologia de aspiração de medula óssea quando está presente uma anemia não regenerativa crónica e refratária ao tratamento, sobretudo para descartar aplasia pura de células vermelhas,<sup>1,3</sup> situação que não se verificou na Aurora. A IMHA pode ser uma doença ligeira a fatal, pelo que o tratamento varia de acordo com cada paciente.<sup>1</sup> Os quatro princípios do tratamento da IMHA são: prevenção da hemólise com imunossuppressores, tratamento da hipóxia tecidual, prevenção de tromboembolismo e tratamento de suporte.<sup>1</sup>

Recentemente foi demonstrado que o tratamento (Tx) imunossupressor da IMHA idiopática por apenas 3 meses pode ser suficiente (*versus* tratamento para toda a vida), apesar da possibilidade de recorrências até 4 anos mais tarde.<sup>3,5</sup> O Tx imunossupressor de primeira linha são os glucocorticóides (GC): prednisona/prednisolona 2 mg/kg PO SID/BID ou dexametasona 0.1-0.3 mg/kg IV SID/BID, se a medicação PO não for tolerada. Os GC têm interações com receptores citosólicos e membranares que levam à estabilização das membranas das células inflamatórias, inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias e redução da fagocitose de eritrócitos e plaquetas, pensando-se, por isso, que são eficazes contra IMHA e trombocitopenia imunomediada. Também reduzem o processamento e apresentação antigênicos, suprimem a função dos linfócitos T e reduzem a afinidade dos Ac para os epítomos das membranas celulares.<sup>4</sup> A azatioprina (AZA) é um antimetabolito análogo das purinas que altera a síntese de DNA e RNA e suprime a função das células T, constituindo o fármaco de segunda linha no Tx da IMHA severa, usado PO a 2 mg/kg SID/QOD. Os seus principais efeitos colaterais são alterações GI e supressão da MO, toxicidade em gatos e carcinogênese em humanos, pelo que deve ser administrado com uso de luvas. Estudos feitos no passado sugerem que há benefícios na associação de GC com AZA, mas um estudo retrospectivo recente usando 222 cães sugere que esta associação não é benéfica, devendo a AZA ser reservada para casos refratários ao Tx com GC.<sup>4,6</sup> O micofenolato mofetil tem um mecanismo de ação semelhante ao da AZA, suprime células B e T e pode ser administrado PO ou IV, mas é mais caro e tem efeitos GI marcados. A leflunomida é um inibidor da síntese das pirimidinas usado PO com efeitos GI mínimos. Sendo estes últimos fármacos recentes, torna-se necessária uma avaliação mais aprofundada da sua eficácia, bem como de outros Tx (ciclosporina, Ig IV humana, danazol, clodronato lipossomal) na IMHA.<sup>3,4</sup> O tratamento cirúrgico - esplenectomia - poderá aumentar a sobrevivência por remoção de uma fonte de células B e macrófagos, mas por ser invasivo e aumentar os riscos de infeção, deve ser um Tx de última escolha, considerado apenas em pacientes refratários ao Tx médico, com altas doses de medicamentos ou efeitos secundários severos.<sup>1,3</sup> A hipóxia tecidual verificada devido à anemia pode ser evitada com administração de oxigénio (benéfica sobretudo em casos de TE) ou de fluidos transportadores de oxigénio (dependendo do grau de anemia e severidade dos sinais clínicos) como PRBC, sangue inteiro, hemoglobina sintética e oxiglobina (OPK BioTech®), sendo a escolha controversa e dependente de cada instituição.<sup>1,3,6</sup> A Aurora recebeu PRBC devido à anemia aguda e letargia marcada. Como a autoaglutinação pode interferir com a serotipagem e *cross-matching*, na Aurora não foi realizada esta avaliação, utilizando-se um dador universal (DEA 1-7 negativo), como recomendado.<sup>1,2,6</sup> Neste procedimento está estabelecido que 2 mL/kg de PRBC aumentam o Hto de um paciente em 2%. A Aurora recebeu 12 mL/kg pelo que deveria ter aumentado o seu Hto de 20 para 32%, o que não ficou longe do sucedido (Hto=30% 2h pós-transfusão)<sup>6</sup>, embora se viesse posteriormente a assistir a um decréscimo deste muito

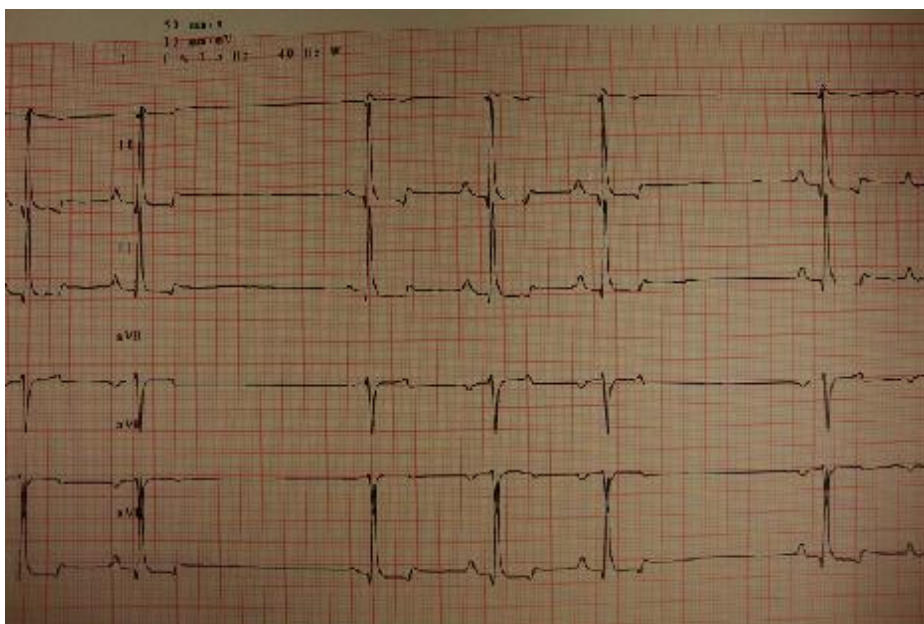
possivelmente devido à perpetuação de alguma hemólise. Pelo facto de a sintomatologia ter melhorado significativamente, apesar da manutenção de um grau moderado de anemia, foi considerado que não era necessário repetir a transfusão. As maiores complicações de IMHA são o tromboembolismo e a DIC, que devem ser prevenidas com terapia anticoagulante, ou seja, heparina de baixo-peso-molecular, warfarina, plasma fresco-congelado ou doses-ultra-baixas de AAS.<sup>3</sup> Para tratar a Aurora, escolheu-se o AAS (0.5 mg/kg PO SID) uma vez que está provado que aumenta a sobrevivência em casos de IMHA e por ser de administração prática, segura e mais barata do que outras opções (que inclusive estão menos estudadas).<sup>3</sup> O tratamento de suporte inclui a fluidoterapia IV (aumenta a perfusão tecidual e pode prevenir nefrose por hemoglobina, especialmente em hemólise intravascular), o início de antibioterapia desde o diagnóstico de IMHA e enquanto se aguarda os resultados das serologias, e o tratamento das doenças subjacentes que possam despoletar IMHA (como neoplasias), o que aumenta a eficácia do tratamento imunossupressor.<sup>1,2</sup> Os fatores prognósticos são úteis para a tomada de decisões e foram estudados na IMHA idiopática. Os fatores de prognóstico (Px) negativo da Aurora incluíam a presença de aglutinação, neutrofilia com desvio à esquerda, trombocitopenia (ligeira) e hiperbilirrubinemia. Um mau Px está, também, associado a febre, petéquias, anemia severa (em alguns estudos), aumento do BUN e PT e um título de IgM positivo. A leucocitose poderá não alterar o Px.<sup>5</sup> A Aurora tinha esferocitose e plasma rosado nos tubos de microhematócrito, o que faz suspeitar da ocorrência de ambas as hemólises extravascular (HE) e intravascular (HI). A HE está associada a hemólise menos severa, melhor resposta ao Tx com GC e melhor Px, pelo que a presença de esferocitose é um fator de Px positivo. O Px geral de IMHA é reservado devido a taxas de mortalidade de até 80% nas primeiras 2 semanas, mas as taxas de sobrevivência a 6-meses após as semanas iniciais são elevadas (92,5%).<sup>5</sup> Deste modo, e tendo a Aurora sobrevivido cerca de 1 mês, sem sinais de recorrência, apenas com sinais de efeitos secundários aos GC, o seu Px era favorável para a manutenção de uma boa qualidade de vida e reservado a bom para a possibilidade de interrupção de toda a medicação (a recorrência poderia ocorrer. Pelo facto de se tratar de IMHA secundária, o prognóstico, provavelmente, era melhor, mas não há estudos que o comprovem.

**Bibliografia:** 1. Giger U (2004) "Section XIX – Hematology and Immunology, Chapter 270: Regenerative Anemias Caused by Blood Loss or Hemolysis", Bartges JW "Section XVIII – Urinary System, Chapter 262: Urinary Tract Infections" in Ettinger SJ & Feldman EC, **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Vol. 2, 6ªEd., Saunders, 1886-1907 2. Couto GC (2006) "Part 12: Hematology – Chapter 83: Anemia" in Nelson RW, Couto GC **Small Animal Internal Medicine**, 3ªEd., Saunders, 1209-1224 3. Piek CJ (2011) "Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia: a review with recommendation for future research" *In Veterinary Quarterly* 31:3, 129-141 4. Whitley NT, Day MJ (2011) "Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease" *In Journal of Small Animal Practice* 52, 70-85 5. Piek CJ, Junius G, Dekker A, Schrauwen E, Slappendel RJ, Teske E (2008) "Idiopathic Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Treatment Outcome and Prognostic Factors in 149 Dogs" *In J Vet Intern Med* 22, 366-373 6. Helm J, Knottenbelt C "Blood transfusion in dogs and cats 1. Indications" *In In Practice* 32:5, 184-189 7. Piek CJ, Ever van Spil W, Junius G, Dekker A (2011) "Lack of evidence of a beneficial effect of azathioprine in dogs treated with prednisolone for idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective cohort study" *In BMC Veterinary Research* 7:15, 1-9

## ANEXO I – Caso de Linfoma Multicêntrico Canino

**Texto 1. Relatório da citologia de gânglios linfáticos do Orson:** 3 lâminas dos gânglios linfáticos mandibular esquerdo e poplíteos direito e esquerdo, corados com Hematoxilina-Eosina: As três lâminas são semelhantes. Apresentam elevada celularidade e um plano de fundo contendo vários corpos linfoglandulares, alguns eritrócitos e vacúolos lipídicos, núcleos livres ocasionais e pequenas quantidades de *streaming* nuclear. Existe uma população predominante de linfócitos grandes; estas células apresentam frequentemente nucléolos proeminentes e/ou múltiplos. Estão presentes poucos linfócitos pequenos.

**Texto 2. Resultados da imunofenotipagem por citometria de fluxo:** 97% dos eventos são CD21<sup>+</sup> e menos de 5% dos eventos são positivos para CD4, CD5 ou CD8. Os achados são compatíveis com linfoma de células B.



**Figura 1.** Electrocardiograma (ECG) no último dia de quimioterapia (semana #25). Interpretação: traçado normal, com presença de arritmia respiratória sinusal.

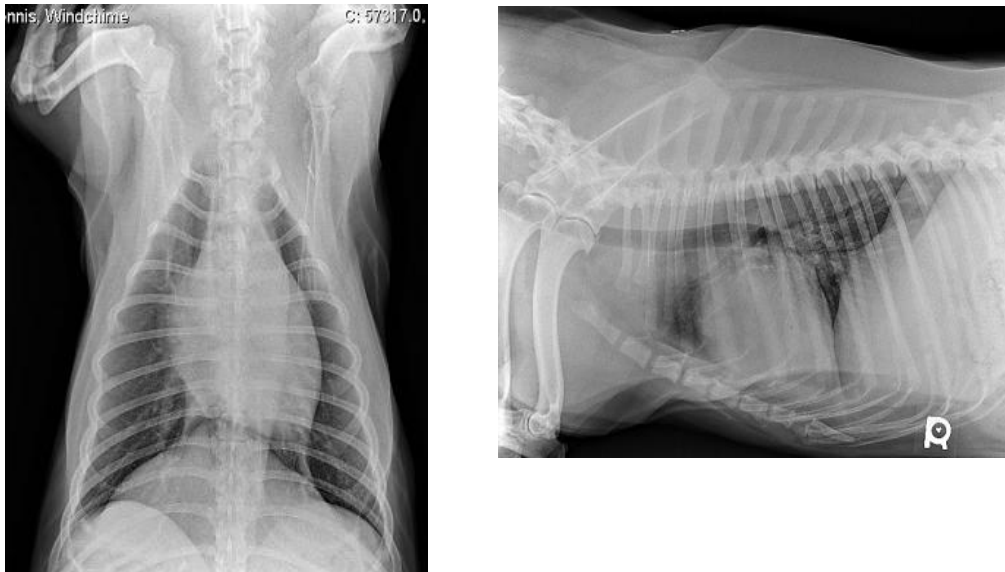
**Tabela 1. (Ver página seguinte)** Evolução clínica, principais evoluções dos exames complementares e tratamentos do Orson.

**Legenda:** GL=Gânglios Linfáticos; M=Mandibular; Ps=Pré-escapular; Ax=Axilar; Pop=Poplíteo.

Valores de Referência
Hematócrito(Hto): 41-60%
Neutrófilos seg.(Neut.): 2,65-9,8x10E3/ $\mu$ L
Leucócitos: 5,1-14x10E3/ $\mu$ L
Proteínas totais: 5,4-6,8 g/dL
Globulinas (Glob.): 2-3,2 g/dL
Albumina(Alb.): 3,2-4,1g/dL

Semana	Anamnese	Exame Físico (GL)	Exames Complementares	Tratamento
# 1	OK	M.esq= 24x26mm M.dir=23x25mm Ps.esq=27x27mm Ps.dir=21x21mm Ax.esq e dto=15x15mm Pop.esq=17x22mm Pop.dir=15x20mm	CAAF + Imunofenotipagem Hemograma+Bioquímica OK Hto=40,4% Neut.=2.69x10E3/µL Leucopenia=4,3x10E3/µL Hiperproteinemia=8,0g/dL Hiperglobulinemia.=4,6g/dL Albuminemia=3,4g/dL	Trimetoprim-sulfa 32mg/Kg PO BID Prednisona 0,8mg/Kg PO SID Vincristina 0,7mg/m2 IV
#2	OK	GL aumentados	Anemia ligeira (Hto= 35,1%) Neut.= 7,84x10E3/µL	Trimetoprim-sulfa 32mg/Kg PO BID Prednisona 0,4mg/Kg SID Ciclofosfamida 200mg/m2 + Furosemida 1mg/kg IV
# 3	OK	M.esq e dto= 20x20mm Ps.esq e dto=25x25mm Ax.esq e dto=10x10mm Pop.esq e dto=15x17mm (Doença estável)	Hto=36,2% Neut=5,3x10E3/µL	Prednisona 0,4mg/Kg SID Vincristina 0,7mg/m2 IV
#4	Diarreia com sangue – consulta adiada 24 horas.	-	-	Metronidazol 16mg/Kg PO BID 5 dias
#4	OK	SM 36x12 AX aumentados PS 20x20 Ing aumentados Pop. 25x19	Hto=37,3% Neut=3,17x10E3/µL Leucopenia=4,6x10E3/µL ECG normal	Prednisona 0,4mg/Kg SID Doxorrubicina 30mg/m2 IV Difenidramina 1mg/kg IM
#5	Consulta de acompanhamento. Ok. Sem diarreia.	GL normais (RC)	Hto=35,9% Neut=6,22x10E3/µL	-
#6	Inapetência sábado e domingo de manhã	GL normais (RC)	Hto=38,8% Neut=5,27x10E3/µL	Vincristina 0,7mg/m2 IV
#7	OK	GL normais (RC)	Hto=35,1% Neut=4,76x10E3/µL	Ciclofosfamida 200mg/m2 Furosemida 1mg/kg IV
#8	OK	GL normais (RC)	Hto=35,6% Neut=2,66x10E3/µL Leucopenia=4,2	Vincristina 0,7mg/m2 IV
#9	Diarreia após episódio de indiscrição alimentar	GL normais (RC)	Hemograma OK (Hto=39,6%; Neut=3,38x10E3/µL) ECG normal	Doxorrubicina 30mg/m2 IV Difenidramina 1mg/kg IM
#11	OK	GL normais (RC)	Hto=38,7% Neut=4,6x10E3/µL	Vincristina 0,7mg/m2 IV
#13	Piodermite superficial focal (região inguinal esquerda)	GL normais (RC)	Hemograma OK	Ciclofosfamida 200mg/m2 Furosemida 1mg/kg IV Cefalexina 22mg/kg PO
#15	Piodermite superficial focal (região inguinal esquerda)	GL normais (RC)	Hemograma OK	Vincristina 0,7mg/m2 IV Cefalexina 22mg/kg PO
#17	Tosse. Resolução da piodermite.	GL normais (RC); Auscultação torácica normal	Hemograma OK ECG normal	Doxorrubicina 30mg/m2 IV Difenidramina 1mg/kg IM
#19	OK	GL normais (RC)	Hemograma OK	Vincristina 0,7mg/m2 IV
#21	OK	GL normais (RC)	Hemograma OK	Ciclofosfamida 200mg/m2 Furosemida 1mg/kg IV
#23	OK	GL normais (RC)	Hemograma OK	Vincristina 0,7mg/m2 IV
#25	OK	GL normais (RC)	Hemograma OK	Doxorrubicina 30mg/m2 IV Difenidramina 1mg/kg IM
#29	OK	GL normais (RC)	-	-
#33	OK	GL normais (RC)	-	-

## ANEXO II – Caso de Esofagite e Estritura Esofágica



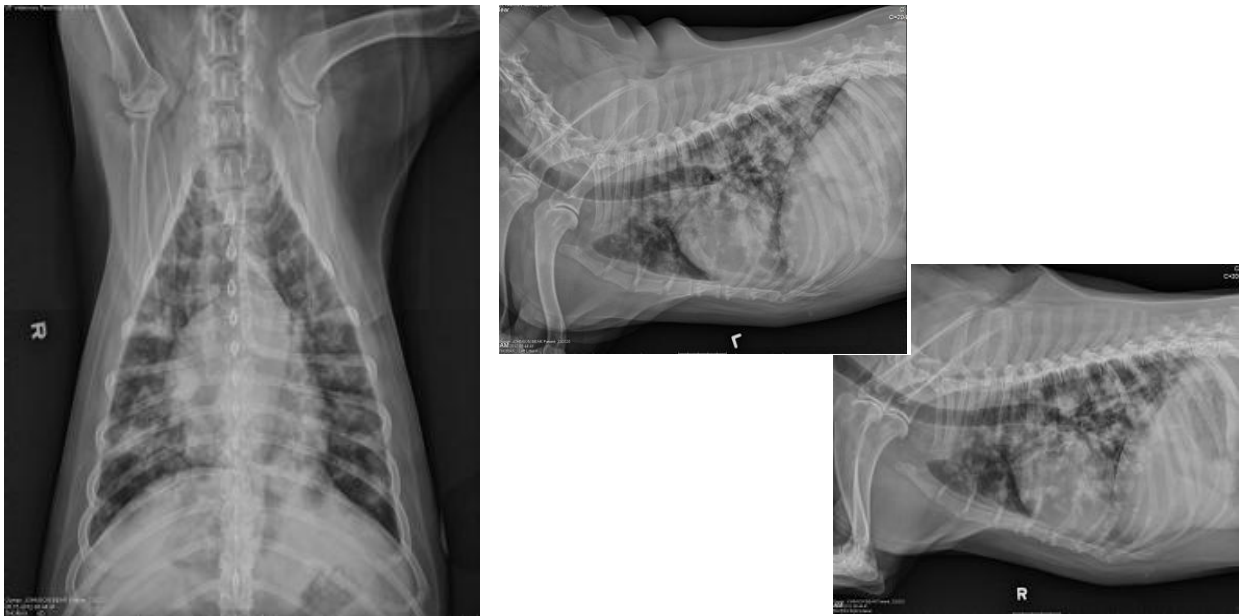
**Figura 1.** Radiografias torácicas da Windchime nas projecções VD (à esquerda) e LL direita (à direita).



**Figura 2.** Imagens da esofagoscopia da Windchime (à esquerda), com estritura esofágica e esofagite moderada antes do Balonamento Esofágico (BE), da fluoroscopia (no centro) durante o BE, destacando-se a presença do cateter de balonamento insuflado com 10 mm de água, e da injeção intralésional de triamcinolona (à direita), após BE, com consequentes hemorragias da mucosa esofágica.

## ANEXO III – Caso de Blastomicose Pulmonar

**Texto 1. Relatório da citologia de aspiração transtorácica de um nódulo do lobo pulmonar caudal direito:** Três lâminas de celularidade moderada foram revistas. Está presente um plano de fundo arroxeado claro contendo números moderados de eritrócitos e moderada quantidade de restos celulares e *streaming* nuclear. Predomina a presença de neutrófilos degenerados e fracamente preservados. Números moderados de macrófagos, incluindo células gigantes multinucleadas raras, são também observadas. Várias leveduras de 8-14 µm extracelulares, circulares e basofílicas, com parede celular distinta. *Broad-based budding* é um achado frequente. Interpretação: compatível com *Blastomyces dermatitidis* e inflamação piogranulomatosa secundária.



**Figura 1.** Radiografias torácicas nas projeções VD (à esquerda), LL esquerda (em cima à direita) e LL direita (em baixo à direita) do Bear, evidenciando um padrão pulmonar nodular difuso grave.

Hemograma	Resultados 1º dia	Resultado 5º dia	Valores de Referência
Eritrócitos	4.53 x10E6/µL	4.16 x10E6/µL	5.6 - 8.7
Hematócrito	34.0 %	30.8 %	41 - 60
Hemoglobina	11.2 g/d	9.8 g/d	14.7 - 21.6
VCM	75.0 fL	74.0 fL	62 - 74
HCM	24.6 pg	23.5 pg	22 - 26.2
CHCM	32.8 g/dL	31.8 g/dL	34.5 - 36.3
Reticulócitos	82.1 x10E3/µL	83.8 x10E3/µL	12.5 - 93.0
Leucócitos	12.6 x10E3/µL	17.9 x10E3/µL	5.1 - 14.0
Neutrófilos segmentados	10.08 x10E3/µL	16.10 x10E3/µL	2.65 - 9.8
Neutrófilos banda	0 x10E3/µL	0.1 x10E3/µL	0 - .3
Linfócitos	0.88 x10E3/µL	0.70 x10E3/µL	1.1 - 4.6
Monócitos	1.13 x10E3/µL	0.92 x10E3/µL	.165 - .85
Contagem de Plaquetas	285 x10E3/µL	517 x10E3/µL	147 - 423
Prot. Plasmáticas Totais	8.2 g/dL	7.6 g/dL	5.7 - 7.9
Hipocromasia		1+	
Anisocitose	1+		

**Tabela 1.** Resultados dos hemogramas do Bear.

Bioquímica sérica	Resultados 1º dia	Resultados 5º dia	Valores de Referência
BUN	30.0 mg/dL	28.0 mg/dL	8.0 – 32.0
Creatinina	1.0 mg/dL	0.9 mg/dL	.4 - 1.2
Prot. Totais	6.8 g/dL	6.2 g/dL	5.4 - 6.8
<b>Albumina</b>	<b>2.4 g/dL</b>	<b>2.1 g/dL</b>	3.2 - 4.1
<b>Globulina</b>	<b>4.4 g/dL</b>	<b>4.1 g/dL</b>	2.0 - 3.2
Glucose	85 mg/dL	108 mg/dL	84 - 120
<b>ALP</b>	<b>617 u/L</b>	<b>405 u/L</b>	15 - 164
<b>ALT</b>	<b>102 u/L</b>	80 u/L	21 - 97
AST	33 u/L	33 u/L	15 - 51
Creatinina Kinase	285 u/L	190 u/L	49 - 324
Bilirrubina total	0.2 mg/dL	0.2 mg/dL	.2 - .5
Coolesterol	322 mg/dL	323 mg/dL	148 - 337
<b>Electrólitos</b>			
<b>Bicarbonato</b>	<b>11.0 mmol/L</b>	16.0 mmol/L	14 - 22
<b>Anion Gap</b>	<b>24.0</b>	20.0	13 - 22
Cálcio	10.1 mEq/L	10.0 mEq/L	10.0 - 11.9
Sódio	144 mEq/L	146 mEq/L	142 - 149
Cloro	113 mEq/L	115 mEq/L	109 - 117
Potássio	4.1 mEq/L	4.7 mEq/L	3.1 - 4.8

Urianálise (cistocentese)	Resultados	Valores de Referência
Cor	Amarelo	
Turbidez	Transp.	
DU	1,012	
pH	6	5 – 9
Proteínas	2+	
Glucose	Neg	Negativo
Cetonas	Neg	Negativo
Bilirrubina	Neg	Negativo
Sangue/HGB	Neg	
Urobilinogénio	0,2	0,1 – 1
Leucócitos	Raros	0 – 5
Eritrócitos	Ocasionais	0 – 5
Céls. epiteliais	0	
Cilindros	0	
Cristais	Neg	
Bactérias	0	

Tabela 3. Urianálise do Bear.

Tabela 2. Resultados da bioquímica sérica do Bear.

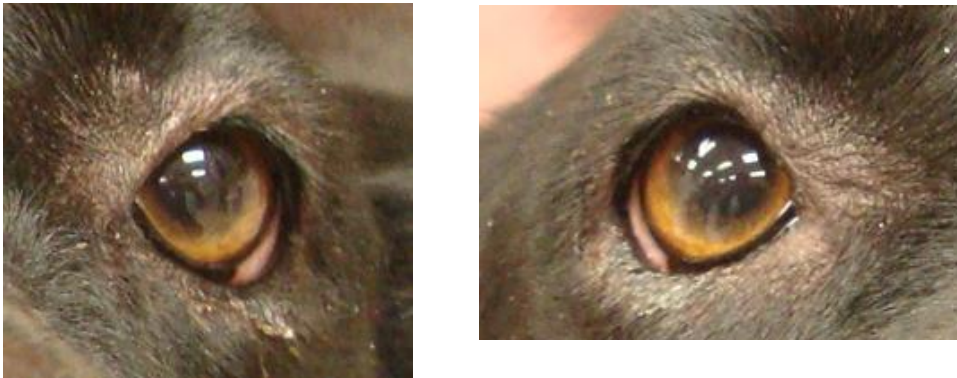
## ANEXO IV – Caso de Dermatite Atópica Canina

Antigénio/Teste alérgico	Resultados		Antigénio/Teste alérgico	Resultados	
	IVAT	IDAT		IVAT	IDAT
NaCl		0	Red top	+++	4
Histamine		4	Timothy	+++	4
Feather mix		0	Sweet vernal		4
Sheep wool		0	Meadow fescue	+++	4
Cat epithelium		0	Rye	+++	4
Pecan	+++	4	Ragweed mix	+++	4
Ash mix	+	2	Lambs quarter	+++	3
Maple mix		4	Rough pigweed	+++	4
Elm mix	+++	0	Yellow dock/sorrel mix	+++	2
Eastern sycamore	+++	4	English plantain	+++	0
Eastern oak mix	+++	4	Cocklebur	+++	4
Hickory mix	+++	3	Wormwood		4
Birch mix	+++	4	Goldenrod	+++	4
Black walnut		0	Dandelion	+++	4
Box elder	+++	2	Pulgas (1:1000)	+	0
Cottonwood, eastern	+	0	Vários bolores testados	+	0
Hackberry	+++	2	Penicillium	+++	0
Pine	+++	0	Aspergillus	+++	0
Red cedar / juniper	+++	0	Cockroach		0
Mulberry, white		2	D. farinae	+++	3
Sweet gum		3	D. pteronyssinus	+++	0
Bermuda	+++	3	T. putrescentiae	+++	0

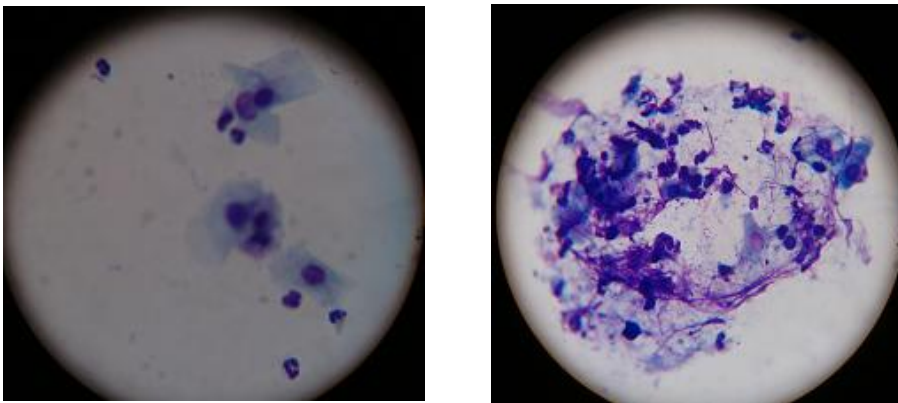
  

Legenda		
Negativo	0 – 1	Neg
Duvidoso	2	+
Positivo	3 – 4	+++

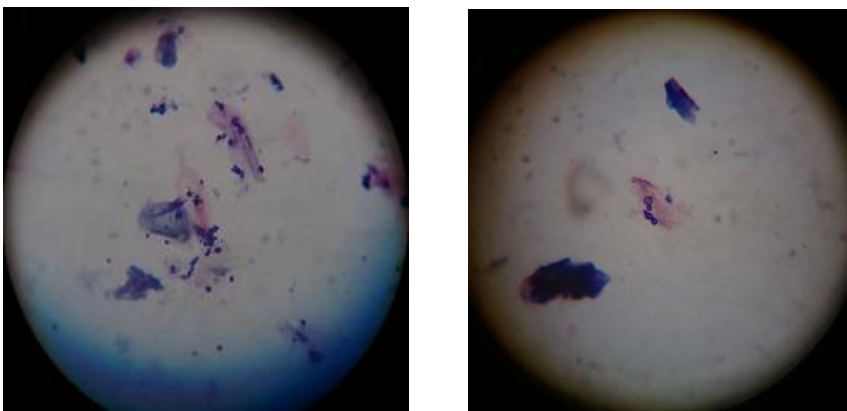
Tabela 1. Resultados dos testes alérgicos serológico (IVAT) e intradérmico (IDAT) da Gracie Mae.



**Figura 1.** Fotografia das lesões perioculares da Gracie Mae (alopécia, crostas e escoriações).



**Figura 2.** Citologia por fita adesiva da região periocular da Gracie Mae com neutrófilos e células de descamação.



**Figura 3.** Citologia por zaragatoa dos canais auriculares esquerdo e direito da Gracie Mae (à esquerda e à direita, respetivamente) com leveduras (*Malassezia pachydermatis*) e células de descamação.



**Figura 4.** Fotografia da região torácica lateral esquerda da Gracie Mae após a realização do Teste Alérgico Intradérmico (IDAT).

## ANEXO V – Caso de Anemia Hemolítica Imunomediada

Teste	Resultado	V. R.
Contagem de plaquetas	151 x10E3/ $\mu$ L	147 - 423
Tempo de Protrombina	8,2 segundos	6,8 – 8,7
Tempo de Tromboplastina Parcial	22,9 segundos	14,5 - 25,6

**Tabela 1.** Resultados do perfil de coagulação da Aurora.

Urianálise	Resultados	Valores de Referência
(cistocentese)		
Cor	Vermelha	
Turbidez	Transparente	
DU	1,008	
pH	7	5 – 9
Proteínas	3+	
Glucose	Neg	Negativo
Cetonas	Neg	Negativo
Bilirrubina	1+	Negativo
Sangue/HGB	3+ (HGB)	
Urobilinogênio	1	0,1 – 1
Leucócitos	Ocasionais	0 – 5
Eritrócitos	Raros	0 – 5
Céls. epiteliais	Raras	
Cilindros	0	
Cristais	Neg	
Bactérias	Raras	

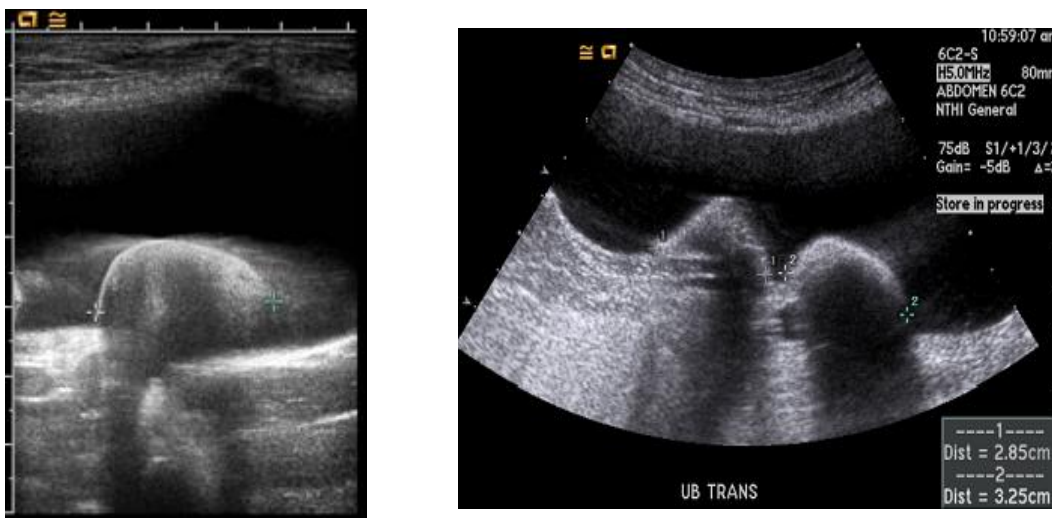
**Tabela 2.** Resultados da urianálise da Aurora.

Horas	Hto (%)	PT (g/dL)	Cor do plasma
Entrada	20	6,8	ictérico
0h – Transfusão			
2h	30	7	ictérico
12h	31	6,6	
24h	28	7	
36h	25	6,4	
Dia 0 – Alta			
Dia 2	23	6,6	rosado
Dia 6	29	6	
Dia 11	37	6,9	
Dia 16	46	6,1	
Dia 20	43	6,3	
Dia 24	46	6,4	
Dia 30	45	6,6	

**Tabela 3.** Evolução do Hematócrito (Hto) e Proteínas Totais (PT) da Aurora desde a entrada até ao 30º dia após a alta.

Hemograma	Resultados 2º dia de internamento	Resultados 2º dia após a alta	Valores de Referência
Eritrócitos	2.87 x10E6/µL	2.35 x10E6/µL	5.6 - 8.7
Hematócrito	20.9 %	18.9 %	41 - 60
Hemoglobina	7.1 g/dL	6.0 g/dL	14.7 - 21.6
VCM	72.7 fL	80.5 fL	62 - 74
HCM	24.6 pg	25.5 pg	22 - 26.2
CHCM	33.9 g/dL	31.7 g/dL	34.5 - 36.3
Reticulócitos	269.4 x10E3/µL	418.6 x10E3/µL	12.5 - 93.0
Leucócitos	35.2 x10E3/µL	36.0 x10E3/µL	5.1 - 14.0
Neutrófilos segmentados	26.75 x10E3/µL	25.92 x10E3/µL	2.65 - 9.8
Neutrófilos banda	1.41 x10E3/µL	3.96 x10E3/µL	0 - .3
Linfócitos	2.11 x10E3/µL	2.32 x10E3/µL	1.1 - 4.6
Monócitos	4.93 x10E3/µL	4.32 x10E3/µL	.165 - .85
Contagem de Plaquetas	113 x10E3/µL	149 x10E3/µL	147 - 423
VPM	27.60 fL	24.70 fL	7.8 - 12.4
Proteínas Plasmáticas Totais	7.0 g/dL	7.0 g/dL	5.7 - 7.9
Eritrócitos nucleados/100 leucócitos	17 #/100 leucócitos	36 #/100 leucócitos	
Anisocitose	2+	3+	
Policromasia	1	2+	
Hipocromasia	1+		
Macrocitose	1	2	
Esferocitose	2+	3+	
Outros achados	Rouleaux	Hemólise, macroaglutinação e corpos de Howell Jolly	

**Tabela 4.** Resultados do hemograma da Aurora no segundo dia de internamento (imediatamente antes da alta) e dois dias após a alta.



**Figura 1.** Imagens ecográficas dos cálculos urinários presentes na bexiga da Aurora.