



Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

PATOLOGIA ADRENAL NO FURÃO (*Mustela putorius furo*)

Miguel Santiago Ferreira Fernando

Orientador

Professor Doutor Paulo Manuel Rodrigues Vaz-Pires

Co-Orientador

Mestre Joel Tsou Ferraz

Porto 2014



Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

PATOLOGIA ADRENAL NO FURÃO (*Mustela putorius furo*)

Miguel Santiago Ferreira Fernando

Orientador

Professor Doutor Paulo Manuel Rodrigues Vaz-Pires

Co-Orientador

Mestre Joel Tsou Ferraz

Porto 2014

Resumo

O primeiro mês de estágio curricular foi cumprido no Centro Veterinário de Exóticos do Porto (CVEP), na área de medicina e cirurgia de animais exóticos e os restantes três meses foram cumpridos no Ashlands Veterinary Centre & Animal Hospital em Ilkley e Glusburn, em Inglaterra, na área de medicina e cirurgia de animais de companhia e de animais exóticos.

Antes do estágio curricular foi realizado um estágio extra-curricular durante dois meses na Clínica Veterinária Exotics, em Barcelona, no qual foi desenvolvido interesse pela medicina de furões e particularmente pela patologia adrenal.

A popularidade dos furões como animais de estimação tem aumentado em Portugal nos últimos anos, pelo que é importante que os veterinários portugueses se familiarizarem com esta espécie. Em Inglaterra foi verificado que os animais exóticos são levados à clínica de modo rotineiro tal como o cão e o gato, o que não acontecia há uns anos atrás, pelo que os veterinários procuram formação de modo a servir esta nova demanda do mercado e só em casos complicados é que referem um animal exótico para uma clínica especializada. É provável que algo semelhante se vá passar em Portugal, já que os animais exóticos cada vez são mais comuns na prática clínica.

A patologia adrenal é das patologias mais comuns em furões e, em alguns países, mais de metade dos furões são afetados por esta patologia durante a vida. A patologia adrenal pode ser causada por hiperplasia da glândula adrenal, adenoma ou adenocarcinoma das adrenais. Existem várias teorias relativamente aos factores predisponentes que serão exploradas ao longo do texto. Também serão explorados os sinais clínicos, a fisiopatologia, o diagnóstico e os tratamentos possíveis, com quatro casos clínicos de suporte no final.

Para melhor contextualização e compreensão da patologia será explicado o ciclo reprodutivo dos furões antes do tema da patologia adrenal.

Agradecimentos

Antes de tudo queria agradecer à minha Mãe e ao meu Pai por me terem permitido estudar e pelo apoio incondicional que me deram durante toda a minha vida. Também queria agradecer ao meu Irmão por ter estado sempre presente.

Queria deixar um humilde obrigado ao Vasquinho por toda a companhia que me fez e por toda a força que me deu durante a realização do curso.

Queria também agradecer à minha namorada Marta Rangel toda a força que me dá e todo o apoio que me deu nos últimos tempos de faculdade.

Um obrigado especial ao Professor Manuel Vaz-Pires pela ajuda preciosa que me deu na elaboração da tese e por ter aceitado ser meu orientador.

Estou extremamente grato ao Dr. Joel por todas as oportunidades que me deu durante o curso e por todo o apoio que me deu na elaboração da tese assim como à Dra. Rute. Também estou extremamente grato a todo o pessoal do Centro Veterinário de Exóticos do Porto por tudo o que me ensinaram e pelo quão bem sempre me receberam. Muito obrigado pela vossa amizade.

Também desejo agradecer a simpatia e ensinamentos de todas as pessoas que conheci na Clínica Veterinária Exóticos, e em especial agradecer ao Dr. Xavier Valls, por todo o material que me disponibilizou e por me ter autorizado a utilizar as fotos e os casos que acompanhei durante a minha estadia na sua clínica. Do mesmo modo expresso imensa gratidão a todo o pessoal do Ashlands Veterinary Centre pela sua extrema simpatia e por tudo o que me ensinaram.

Gostava de agradecer à Luzia Rodrigues o forte apoio que me deu durante a maior parte do meu percurso. Também desejo expressar gratidão ao Luís Carmo pela sua importância na minha adaptação inicial no curso, à Jordana Lopes e à Paula Susana Ribeiro por terem tornado os meus últimos anos de curso tão agradáveis, e um especial obrigado ao João David pela sua amizade por sempre me ter feito sentir feliz ao longo de todo o curso.

Muito obrigado.

Índice

Resumo.....	i
Agradecimentos	ii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	1
Introdução	1
Biologia do furão	1
Maneio do furão	2
Hiperestrogenismo	3
A glândula adrenal no furão	4
PATOLOGIA ADRENAL	5
Introdução	5
Patogenia	6
Diagnóstico	10
Imagiologia	12
Diagnóstico diferencial	13
Patologias concomitantes	14
Tratamento	15
Tratamento médico	15
Profilaxia	18
Tratamento cirúrgico	18
Maneio dos quistos para-prostáticos	22
Monitorização	23
Prognóstico	24
DISCUSSÃO E CASOS CLÍNICOS	26
NOTA FINAL.....	29
Bibliografia	30
ANEXO – Figuras da discussão e dos casos clínicos	I

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

dl - Decilitro

EUA - Estados Unidos da América

FSH - Hormona folículo-estimulante

g - Grama

GnRH - Hormona secretora de gonadotropina

hCG - Gonadotrofina coriônica humana

IBD - Inflammatory Bowel Disease

ICNF- Instituto de Conservação da Natureza e das Florestas

kg - Quilograma

L - Litro

LH - Hormona luteinizante

mg - Miligrama

ml - Mililitro

mm - Milímetro

nmol - nanomole

UI - Unidades Internacionais

α -MSH - Hormona estimuladora de melanócitos alfa

μ g - Micrograma

μ mol - micromole

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Introdução

O furão (*Mustela putorius furo*) pertence à ordem Carnivora e à família Mustelidae. O furão é provavelmente descendente do toirão europeu (*Mustela putorius putorius*) ou da doninha-das-estepes (*Mustela eversmanni*) (Fox 1998, Lewington 2007).

O furão foi domesticado há mais de 2000 anos, para ajudar na caça menor, na Europa (Fox 1998). Historicamente foi um animal de estimação pouco comum e foi mantido em jaulas no exterior (Hoppmann & Barron 2007). Atualmente é um animal doméstico muito comum de interior (“indoor”), nos EUA e Europa (Hammond & Wolf 2010), com crescente popularidade em Portugal, já que atualmente este é legal como animal de estimação se registado no ICNF e caso não esteja em áreas cinegéticas. Nos EUA é estimado haver 8 milhões de furões, sendo portanto o 3º animal de estimação “indoor” mais comum, depois do cão e do gato (Bixler & Ellis 2004). Cerca de 78 % dos proprietários americanos vêem os seus furões como crianças, exigindo medicina de excelência (Antinoff & Hahn 2004). Tem havido um aumento nos furões de estimação no Reino Unido, podendo mesmo atingir atualmente milhões. Na Holanda, o furão tornou-se muito popular há cerca de 20 anos. Foi selecionado para pelagem lustrosa e tamanho, tendo sido importados vários exemplares dos EUA, o que se julga ter provocado uma elevada incidência de patologia adrenal e insulínoma na Holanda, por suspeita de fatores genéticos poderem estar na origem destas patologias. Em Espanha e Portugal o furão foi usado na caça de coelhos durante muitos séculos, tal como no Reino-Unido. Os furões na Península Ibérica provêm de criadores locais, sendo tipicamente esterilizados depois dos 6 meses de idade, ou podem ser importados, sendo precocemente esterilizados no criador. No Japão, os furões são maioritariamente importados dos EUA, sendo estes designados por “super ferrets” e mais valorizados. Outros são importados da Europa, os “non-super ferrets”, que são tipicamente menos corpulentos e não são esterilizados. Atualmente, os veterinários japoneses estão conscientes de que os furões importados da América têm maior risco de desenvolverem linfoma, insulínoma e patologia adrenal. Na Austrália, os furões domésticos provieram do Reino Unido (Lewington 2007). Hoje em dia é muito comum encontrarmos estes animais como pacientes em clínicas veterinárias de pequenos animais na Europa (Beeber 2011, Hoppmann & Barron 2007).

Biologia do furão

O furão macho tem o dobro do peso da fêmea (Bixler & Ellis 2004). A esperança média de vida é de 5 a 8 anos e a maturidade sexual é atingida entre os 4 e os 8 meses de idade (Badia &

Bueno 2012). Apesar de haver registos de furões viverem até 10 anos em cativeiro (Fox & Bell 1998), na prática clínica nos EUA os furões já são considerados geriátricos com 3 anos de idade, principalmente devido à ocorrência de patologia adrenal e de insulinoma, e a maioria não vive mais que 7 anos de idade (Hoppes 2010). Os furões mudam a pelagem naturalmente no Outono e na Primavera, revelando alopecia sazonal, principalmente na cauda ou base da cauda. A pelagem de Verão é mais curta e a de Inverno mais densa. À medida que envelhecem a pelagem torna-se menos densa (Bixler & Ellis 2004).

Maneio do furão

O furão, como animal de estimação, pode ser mantido dentro ou fora de casa, dependendo do clima. Não se adaptam bem à humidade relativa elevada, nem a temperaturas ambientais superiores a 32°C ou inferiores a -7°C (Hoppman & Barron 2007). Furões mantidos no exterior devem ser protegidos de mosquitos devido à dirofilariose, e o ambiente deve ser seguro e atrativo para impedir o desejo e tentativas de fuga. Os furões são carnívoros estritos, necessitando de uma dieta com alta percentagem de proteína de elevada qualidade e gordura, e baixa percentagem de hidratos de carbono e fibra. A opção ideal é comerem diferentes carnes frescas e cruas, porque quando cozinhadas perdem valor nutricional e enzimas biologicamente ativas sobrecarregando o pâncreas (Lewington 2007). Podem também comer ração de gato ou de furão de elevada qualidade, da qual as 3 principais matérias-primas sejam carne fresca, e não farinhas proteicas com elevado conteúdo de tecido conjuntivo e cartilagem (Bixler & Ellis 2004). Uma ração de fraca qualidade, com ingredientes vegetais, leva o furão, a longo prazo, a desenvolver pelagem de fraca qualidade, pancreatite, insulinoma, cálculos urinários, problemas dermatológicos, de reprodução e de desenvolvimento, IBD e gastroenterite eosinofílica (Bixler & Ellis 2004, Hoppes 2010, Hoppman & Barron 2007, Lewington 2007). Nos EUA, diferentes rações são utilizadas para alimentar furões. Na Inglaterra e Austrália, estes são tendencialmente alimentados com carne fresca crua diversa, uma a duas vezes por dia, sendo a incidência de insulinoma e de patologia adrenal baixa comparativamente à dos EUA. Na Holanda e no Japão os furões são maioritariamente alimentados com ração de gato ou ração de furão importada (Bixler & Ellis 2004, Lewington 2007), tal como em Espanha e Portugal.

Reprodução no furão

Os furões são sexualmente ativos até aos 3 anos de idade (Fox & Bell 1998), sendo o cio controlado pelo fotoperíodo (Brown 2004), entrando em cio com o aumento da duração do dia. A época de acasalamento no hemisfério norte é de Março a Agosto, o que coincide com o cio da fêmea. Com iluminação artificial, o furão pode estar fértil em qualquer época do ano. Os machos entram em cio na natureza de Dezembro a Julho, durante a espermatogénese (Fox & Bell, 1998). Ambos os sexos, durante o cio, apresentam um odor mais intenso na urina e a pelagem adquire um odor almiscarado intenso, tornando-se amarelada, devido à secreção das glândulas sebáceas (Hammond & Wolf 2010).

A ovulação é induzida por estimulação do cérvix e ocorre 30 a 40 horas após a cópula (Fox & Bell 1998). Com a cópula surge o pico de LH nas fêmeas, após o qual ocorre ovulação (Johnson-Delaney 2006). Se a fêmea não for fertilizada, desenvolve pseudogestação, com a duração de uma gestação normal (41 a 43 dias). Não havendo cópula, a fêmea pode ficar em estro até 6 meses. O estro pode ser interrompido por estimulação artificial do cérvix ou farmacologicamente (Fox & Bell 1998).

As fêmeas, sendo poliéstricas sazonais de dias longos na natureza, ao viverem no interior como animais de estimação, têm cios mais frequentes e de maior duração. Na prática clínica, podemos ver fêmeas em cio em qualquer época do ano. O principal sinal de cio é o edema vulvar, ficando esta rosada. O edema é máximo após um mês em estro e regride 1 a 3 semanas após a ovulação. Durante o estro as fêmeas reduzem a ingestão voluntária, as horas de sono e são mais irritáveis. Outros sinais possíveis são alopecia simétrica prurítica do tronco e cauda, tal como acontece em furões com patologia adrenal (Fox & Bell 1998).

Hiperestrogenismo

Aproximadamente 50 % das fêmeas que não copulam permanecem em estro, o que resulta numa elevação dos níveis de estrogénio circulante. O estrogénio inibe a formação celular a partir dos precursores da linhagem mieloide, linfoide e dos megacariócitos. Após um mês em estro contínuo há sérias possibilidades de hemorragia fatal ou anemia severa. Após dois meses a morte é eminente (Oglesbee 2006).

O córtex adrenal dos furões tem a capacidade de produzir estrogénio, logo, tanto furões macho como fêmea que apresentem patologia adrenal, apesar de esterilizados, podem apresentar hiperestrogenismo.

Neste caso, porém, os danos na medula óssea não são tão marcados. A prevalência do hiperestrogenismo, embora seja de 50 % em fêmeas inteiras sem atividade sexual, é muito

mais reduzido na patologia adrenal (Oglesbee 2006). No hiperestrogenismo, o hematócrito usualmente é inferior a 25 % devido a anemia não regenerativa, podendo ser irreversível quando o hematócrito se torna inferior a 15 %. Na natureza, fêmeas que não são cobertas na época do cio, frequentemente morrem (Lewington & O'Malley 2005).

A glândula adrenal no furão

As glândulas adrenais encontram-se situadas cranialmente aos rins. Estão rodeadas de tecido adiposo e são recobertas por uma fina camada de peritoneu (An & Evans 1998). As glândulas adrenais encontram-se ventralmente à respetiva artéria frénico-abdominal (adrenolombar) (Powers & Brown 2012). A glândula adrenal esquerda tem aproximadamente 6 a 8 mm de comprimento (Brown 2004). Está situada numa posição ventrolateral à aorta abdominal, ao nível ou ligeiramente caudal à origem da artéria mesentérica cranial (Lewington & O'Malley 2005, Schoemaker 2009). A glândula adrenal direita está situada mais cranialmente do que a esquerda, na origem ou ligeiramente cranial em relação à artéria mesentérica cranial, intimamente ligada à veia cava caudal, que passa ventromedialmente à glândula (Lewington & O'Malley 2005, Shoemaker 2009). Tem aproximadamente 8 a 11 mm de comprimento e está coberta craniolateralmente pelo processo caudal do lobo caudado hepático (Brown 2004, Schoemaker 2009).

O aporte sanguíneo em ambas as adrenais é da responsabilidade, no polo caudal, de ramificações das artérias renais. No polo cranial da adrenal direita, é da responsabilidade da artéria frénico-abdominal (adrenolombar) direita e, no polo cranial da adrenal esquerda, por ramificações diretas da aorta (An & Evans 1998, Powers & Brown 2012, Simone-Freilicher 2008). Existem variações nas ramificações responsáveis pelo aporte sanguíneo de indivíduo para indivíduo, podendo a artéria mesentérica cranial estar envolvida (Lewington & O'Malley 2005). Os vasos frénico-abdominais (adrenolombares) correm latero-medialmente, na superfície ventral das glândulas. Este conhecimento é útil durante a cirurgia da glândula adrenal (Simone-Freilicher 2008).

A glândula adrenal pode apresentar nódulos corticais acessórios. Num estudo levado a cabo em 135 furões, 11 apresentavam tecido adrenal acessório (An & Evans 1998).

O córtex da glândula adrenal, no furão, apresenta 5 zonas histológicas distintas, 3 das quais ocorrem na generalidade dos mamíferos (zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular), e duas das quais encontramos nesta espécie (zona intermédia e zona justamedular) (Andrews & Whary 1998, Simone-Freilicher 2008).

Tal como acontece noutros mamíferos, o córtex adrenal liberta cortisol na corrente sanguínea sob estímulo da ACTH. Porém, a zona reticular do córtex adrenal nos furões tem a capacidade

de produzir hormonas sexuais como estradiol, dehidroepiandrosterona, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona (Brown 2004).

PATOLOGIA ADRENAL

Introdução

A neoplasia é muito comum em furões-domésticos, sendo as neoplasias endócrinas as mais comuns, com uma incidência de pelo menos 53 % nos EUA (Antinoff & Hahn 2004). Os tumores mais comumente diagnosticados são o tumor adrenocortical, seguido do tumor das células β das ilhotas de Langerhans (insulinoma) (Chen 2010). O primeiro caso de patologia adrenal reconhecido mundialmente num furão foi em 1987: um adenocarcinoma cortical, num furão macho (Fox & Marini 1998) e, atualmente, é reconhecida como uma doença muito comum nos furões em diversos países (Rosenthal & Wyre 2012). Num estudo realizado com 1525 furões, a incidência de tumores adrenais foi de 25 % e de hiperplasia adrenal de 29 %, perfazendo uma incidência total de patologia adrenal de 54 % (Williams & Weiss 2003). Afeta igualmente ambos os sexos (Hammond & Wolf 2010). A idade média de surgimento da patologia é entre os 3,5 e os 4,5 anos de idade, podendo surgir desde os 8 meses até ao fim da vida (Simone-Freilicher 2008). Na Holanda, os furões afetados geralmente têm mais de 3 anos, 80 % dos quais mais de 5 anos. Já nos EUA, há inúmeros furões afetados apenas com 2 anos de idade (Schoemaker 2009). A incidência de patologia adrenal em furões aumentou de 30 % em 1993 para 70 % em 2003 nos EUA (Lewington & O'Malley 2005).

Há muitas especulações acerca dos fatores predisponentes para esta patologia, desde alterações no fotoperíodo, na dieta natural, esterilização precoce e fatores genéticos (Oglesbee 2006, Rosenthal & Wyre 2012). Esta patologia é mais frequente nos EUA do que no Reino Unido, possivelmente por os animais viverem no interior, serem esterilizados com cerca de 6 semanas de idade e comerem dietas comerciais, enquanto que no Reino Unido muitos furões ainda são mantidos no exterior, são esterilizados mais tarde e são alimentados à base de carne crua ao invés de ração (Bixler & Ellis 2004, Schoemaker 2009). Na Austrália, os furões são esterilizados por volta dos 5-6 meses de idade, e frequentemente são mantidos no jardim, à semelhança do que acontece no Reino Unido, sendo a incidência desta patologia também reduzida (Lewington & O'Malley 2005). Os furões usualmente padecem de patologia adrenal na Austrália depois dos 5 anos de idade, como na Holanda (Lewington 2007). Um estudo de Schoemaker sugere que a esterilização precoce não é um fator mais predisponente do que a esterilização noutra idade qualquer. Os furões na Holanda, geralmente, são esterilizados depois dos 6 meses de idade, por volta do ano de idade; no entanto, o estudo revelou uma elevada prevalência desta patologia, semelhante à verificada nos EUA. O estudo, porém,

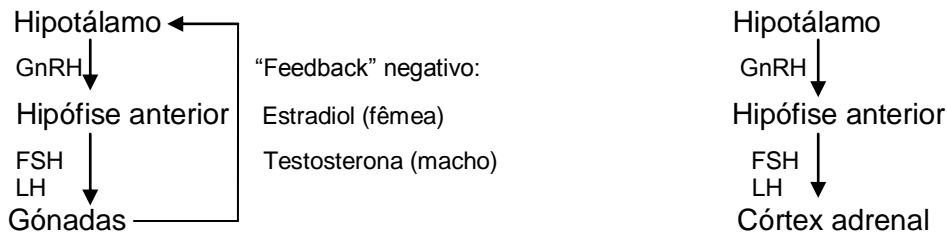
revelou uma correlação temporal linear entre a idade de esterilização e o surgimento da patologia; assim, a principal diferença entre a incidência desta patologia nos EUA e na Holanda é a idade do furão, surgindo em idades mais precoces nos EUA (Schoemaker 2009). Pode também haver predisposição genética. Os furões nos EUA foram inicialmente selecionados para aumentarem o seu tamanho, cruzando-se exemplares do Reino Unido com o toirão (Lewington 2007). Proprietários de furões nos EUA culpam particularmente um criador americano (Marshall Farms®, em Nova-York) de onde provêm 80 % dos furões, pelo que há elevada consanguinidade. No entanto, a prevalência na Holanda é semelhante e os furões não provêm do mesmo criador (Schoemaker 2009); porém, também pode haver consanguinidade na Holanda, e muitos furões foram inicialmente importados dos EUA, quando o furão se tornou popular na Holanda (Lewington 2007). Nos países onde esta doença é mais prevalente, os furões provêm de grandes estabelecimentos de criação ou de criadores privados que importaram ou ainda importam linhagens americanas (Holanda, Espanha, Japão). No Reino Unido e na Austrália, os furões são de menores dimensões, menos selecionados e, na Austrália, só provêm de pequenos criadores privados (Lewington 2007, Simone-Freilicher 2008).

Patogenia

A causa exata do surgimento da patologia é desconhecida (Simone-Freilicher 2008). Os sinais clínicos encontrados nos furões são devidos a níveis elevados de hormonas sexuais em circulação, ou hiperandrogenismo, ao contrário do que se verifica nos cães, nos quais são devidos ao excesso de cortisol circulante (Fox & Marini 1998). Nos furões, os níveis de cortisol na circulação raramente estão aumentados (Wolf 2009), estando aumentados os níveis de uma ou mais hormonas sexuais: androstenediona (50-60 %), dehidroepiandrosterona, estradiol (90 %) ou 17-hidroxiprogesterona (50-60 %) (Hammond & Wolf 2010, Johnson-Delaney 2007). A produção de histamina também está aumentada (Johnson-Delaney 2004). O estradiol encontra-se elevado na maioria dos casos, provocando edema vulvar nas fêmeas e metaplasia escamosa dos ductos prostáticos com formação de quistos para-prostáticos nos machos. O estradiol pode ainda provocar anemia em ambos os sexos, como já discutido antes. O excesso de androgénios circulantes prolongam a fase de anageno do crescimento folicular, favorecendo a queda do pelo (Fox & Marini 1998, Simone-Freilicher 2008).

Nos furões, as glândulas adrenais e as gónadas têm origem embrionária comum, pelo que podem existir restícios de tecido gonadal no córtex adrenal de furões adultos. A estimulação do tecido gonadal presente no córtex adrenal e da zona reticular cortical de furões esterilizados, devido à ausência de “feedback” negativo do estradiol e da testosterona no hipotálamo, leva ao

surgimento da patologia, como esquematizado a seguir (Fox & Marini 1998, Schoemaker 2010, Simone-Freilicher 2008):



Esquema 1: Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal em furões intactos (à esq.) e ausência de “feedback” negativo em furões esterilizados (à dir.)

A ausência de feedback negativo hipotalâmico leva a um aumento da produção de GnRH, que estimula a produção de LH e de FSH pela hipófise anterior. Os níveis aumentados de FSH e LH circulantes levam a hiperplasia e desenvolvimento tumoral das glândulas adrenais. Um estudo revelou que a hormona LH é a principal responsável na etiologia desta patologia. Neste estudo foram detetados recetores de LH funcionais no córtex adrenal de furões com patologia adrenal (Schoemaker *et al.* 2002), embora também existam recetores corticais de FSH (Lighfoot *et al.* 2012). Nos furões esterilizados as hormonas sexuais em circulação também apresentam ciclicidade, tal como nos ciclos reprodutivos dos intactos. A ciclicidade pode não coincidir com a época reprodutiva, devido à iluminação artificial dentro de casa (Johnson-Delaney 2006). Aquando da esterilização de furões na puberdade, ocorre um pico de LH, após o qual os níveis de GnRH em circulação se tornam elevados permanentemente. Os níveis permanentemente aumentados de GnRH inibem a produção de LH e FSH, já que fisiologicamente a hipófise é estimulada por picos de GnRH na época reprodutiva. Pelo contrário, furões esterilizados com 4 a 6 semanas de idade apresentam níveis de hormonas sexuais em circulação semelhantes aos de furões intactos em época reprodutiva todo o ano. Assim, aparentemente, furões esterilizados precocemente são os únicos com risco acrescido de desenvolver patologia adrenal, no entanto, furões esterilizados na puberdade ou em idade adulta, também podem desenvolver a doença. Os tumores adrenais nos furões continuam a desenvolver-se mesmo que não sejam estimulados por LH ou FSH, sendo necessário apenas um pico inicial de LH para provocar hiperplasia adrenal. Posteriormente, ocorre desenvolvimento tumoral provavelmente devido a um ou mais genes supressores tumorais aberrantes que inicialmente provocam, hipoteticamente, a formação de adenoma e, finalmente, adenocarcinoma (Johnson-Delaney 2006). Tanto ratos de laboratório como furões, após esterilização, podem desenvolver tumores adrenais que expressam o fator de transcrição GATA-4 (Peterson *et al.* 2004). Porém, o gene supressor tumoral *sfrp1* alterado envolvido na patogénia dos tumores adrenais em ratos de laboratório, não parece ter envolvimento na patogénia dos tumores adrenais em furões (Jong *et al.* 2013). As hormonas sexuais em circulação são fundamentais na implementação dos sinais clínicos (Johnson-Delaney 2006).

Nos furões, não há registo de hiperadrenocorticismo secundário a patologia hipofisária, como o tumor hipofisário canino (Rosenthal & Wyre 2012), nem secundário a corticoterapia exógena prolongada (iatrogénico) (Oglesbee 2006), sendo sempre primário (Rosenthal & Wyre 2012).

Os furões, quando vivem dentro de casa, estão expostos a mais horas de luz às quais estariam se vivessem na natureza. Este excesso de fotoperíodo diminui os níveis de melatonina, o que leva o hipotálamo a produzir mais GnRH e, conseqüentemente, mais FSH e LH são libertados pela hipófise-anterior. As hormonas FSH e LH em excesso estimulam assim o córtex adrenal (Lewington & O'Malley 2005). Os furões são extremamente sensíveis ao fotoperíodo e com fotoperíodos superiores a 8 horas de luz aumentam a produção de GnRH e LH (Simone-Freilicher 2008).

Patologia

Na patologia adrenal, a zona do córtex afetada é a zona reticular. Histopatologicamente, a patologia adrenal divide-se em 3 tipos: hiperplasia adrenocortical (56%), adenoma cortical (16%) ou adenocarcinoma cortical (26%) (Simone-Freilicher 2008), no entanto, todas as formas patológicas podem surgir simultaneamente na mesma glândula (Lightfoot *et al.* 2012). Em 85% dos casos, a patologia é unilateral e, ao contrário do que se verifica no Cushing canino, a glândula contralateral raramente está atrofiada, porque a glândula alterada raramente produz cortisol em excesso (Chen 2010, Lewington & O'Malley 2005, Schoemaker 2009). A glândula esquerda parece ser mais afetada ou simplesmente é mais facilmente detetada com alterações (Lewington 2007, Simone-Freilicher 2008). A metastização é rara, porém, os carcinomas são invasivos localmente, tornando-se particularmente graves quando surgem na adrenal direita, devido ao íntimo contacto desta com a veia cava caudal e com o fígado (Fox & Marini 1998, Quesenberry & Rosenthal 2004). Muito raramente há metastização pulmonar e hepática (Rosenthal & Wyre 2012). As fêmeas parecem ser mais resistentes a níveis hormonais elevados em circulação, antes de os tumores adrenais se desenvolverem e metastizarem (Lewington 2007).

Raramente, pode ocorrer depleção de linfócitos nos linfonodos e atrofia muscular e cutânea, apresentando-se o colagénio irregularmente distribuído (Fox & Marini 1998, Simone-Freilicher 2008). Na maioria dos casos, a espessura cutânea é normal, ao contrário da “pele fina” característica do Cushing canino (Oglesbee 2006, Schoemaker 2009).

Sinais clínicos e outras manifestações clínicas

A patologia adrenal é a causa mais comum de alopecia em furões esterilizados (Hoppmann & Barron 2007). Os quatro sinais proeminentes são: alopecia simétrica, edema vulvar em fêmeas esterilizadas, recorrência do comportamento sexual em machos castrados e prurido (Schoemaker 2009). Os furões podem ter “pot-bellied appearance”, similarmente à síndrome de Cushing em cães, atrofia muscular e “pele fina”, que só surgem em casos crônicos, arrastados no tempo (Hammond & Wolf 2010, Lewington 2007, Oglesbee 2006). Um sinal raro, nos machos é desenvolvimento mamário, sendo mais comum nas fêmeas (Simone-Freilicher 2008). Outros sinais possíveis são fraqueza dos membros posteriores, à semelhança do que ocorre no insulínismo (Beeber 2011), anemia (raramente), letargia, poliúria e polidipsia, que pode ser causado por insuficiência renal concomitante, por os furões serem idosos, ao invés de ser causado pelas alterações hormonais (Fox & Marini 1998, Oglesbee 2006, Schoemaker 2009) e perda de peso (que dá um aspeto esquelético juntamente com a alopecia) (Lewington 2007, Simone-Freilicher 2008). Quando a anemia é grave, podem observar-se petéquias e equimoses tanto em machos como em fêmeas (Chen 2010).

Alterações comportamentais são comuns. As fêmeas podem ficar mais carinhosas ou agressivas com os donos e os machos podem marcar território urinando. Ambos os sexos podem apresentar comportamentos de monta e podem lambear os proprietários (Badia & Bueno 2012, Lewington 2007, Simone-Freilicher 2008). Por vezes não ocorre alopecia tornando-se o sinal mais característico o edema vulvar nas fêmeas e o comportamento sexual nos machos castrados (Fox & Marini 1998). O comportamento agressivo nos machos está associado a adenocarcinoma adrenal (Simone-Freilicher 2008). Os machos usualmente apresentam um odor almiscarado característico, como os furões não castrados no cio, já que na patologia adrenal pode haver ativação das glândulas sebáceas (Lighfoot *et al.* 2012).

A alopecia é o sinal mais característico, geralmente simétrica, bilateral e progressiva, e surge em mais de 90 % dos furões com esta patologia (Quesenberry & Rosenthal 2004). Mais de 95 % dos furões que aparecem na consulta por alopecia progressiva bilateral simétrica têm patologia adrenal (Oglesbee 2006). O grau de alopecia não está relacionado com a severidade da patologia (Lewington 2007). Esta alopecia inicia-se tipicamente na cauda ou na base da cauda, na Primavera (Fox & Marini 1998, Rosenthal 2003) ou final do Inverno (Quesenberry & Rosenthal 2004). O furão pode recuperar da alopecia no Outono, mas esta volta na Primavera seguinte (Fox & Marini 1998). Depois de 2 ou 3 destes ciclos de perda de pelo e recuperação deste, a alopecia torna-se permanente (Bensignor 2010, Hammond & Wolf 2010). Inicialmente o pelo torna-se seco e pouco lustroso (Hoppmann & Barron 2007) e a alopecia progride da cauda para a anca e flancos e posteriormente estende-se ao tronco, dorso e ventre. A sua progressão pode levar à completa ausência de pelo (Quesenberry & Rosenthal 2004), no

entanto, o mais comum é não afetar a cabeça e as extremidades (Bensignor 2010). O prurido aparece em 40 % dos casos (Simone-Freilicher 2008) estando associado à alopecia em 30 % a 35 % dos casos (Bensignor 2010, Jiménez 2009). Este prurido é de origem desconhecida (Schoemaker 2010), embora se assuma que seja devido a um aumento na produção de histamina nesta patologia (Johnson-Delaney 2004). Surge frequentemente na zona interescapular (Quesenberry & Rosenthal 2004), e na região cervical dorsal, podendo causar eritema e pápulas (Hammond & Wolf 2010), ocasionalmente com pioderma secundária (Oglesbee 2006). O arrancamento do pelo está facilitado nesta patologia. Em alguns casos atípicos, vemos prurido sem alopecia (5 a 10 % dos casos de patologia adrenal) (Rosenthal & Wyre 2012). O prurido pode ser intenso e não responder a anti-histamínicos nem a córticosteróides (Simone-Freilicher 2008). Normalmente são usados anti-histamínicos como a difenidramina para tratar o prurido, devido à sua suposta origem num aumento dos níveis de histamina (Johnson-Delaney 2004). Um novo fármaco promissor no tratamento do prurido é o oclacitinib (Apoquel®).

O edema vulvar surge em mais de 70 % das fêmeas. A vulva apresenta-se aumentada, edematosa e túrgida, como acontece no cio (Rosenthal & Wyre 2012). Pode surgir corrimento mucoso, mucopurulento ou sanguinolento, e a citologia vaginal diagnosticar vaginite (Quesenberry & Rosenthal 2004). Pode, raramente, ocorrer piómetra do colo uterino devido ao excesso de estrogénios (Beeber 2011, Lewington 2007). A pele peri-vulvar pode apresentar-se escura e inflamada (Rosenthal & Wyre 2012).

Nos furões machos, pode ocorrer estrangúria e cistite, devido a quistos para-prostáticos provocados pela patologia adrenal (Fox & Marini 1998), ou hiperplasia prostática com prostatomegália (Hammond & Wolf 2010). Castração precoce também pode levar a subdesenvolvimento da uretra com diâmetro reduzido (Lewington 2007). Alguns donos também reportam tenesmo (Simone-Freilicher 2008). Os quistos para-prostáticos provavelmente têm origem em células prostáticas responsivas a androgénios (Lewington 2007, Quesenberry & Rosenthal 2004). Quando estes quistos estão numa localização peri-uretral, se provocarem obstrução uretral completa, o furão corre risco de vida, sendo invariavelmente uma emergência (Hammond & Wolf 2010, Quesenberry & Rosenthal 2004). Nestes casos, a bexiga surge facilmente distendida à palpação (Simone-Freilicher 2008). Nas fêmeas, raramente, podem surgir quistos urogenitais (Oglesbee 2006).

Diagnóstico

Um diagnóstico presuntivo é feito com base na história clínica, sinais clínicos, medição de hormonas circulantes e imagiologia. O diagnóstico definitivo só é feito com biópsia cirúrgica ou histopatologia após adrenalectomia (Jiménez 2009, Quesenberry & Rosenthal 2004). A

laparotomia exploratória é o método definitivo para avaliar glândulas adrenais anormais (Hammond & Wolf 2010).

No exame físico, adrenais aumentadas de tamanho podem ser detetadas à palpação abdominal, principalmente a adrenal esquerda, como uma pequena massa firme e redonda (Rosenthal & Wyre 2012). A palpação da glândula adrenal direita é muito difícil (Wolf 2009). O baço geralmente é regular e indolor, ocasionalmente irregular e nodoso e frequentemente aumentado (Quesenberry & Rosenthal 2004). Quistos para-prostáticos de grandes dimensões podem ser palpados nos machos (Oglesbee 2006).

O hemograma não costuma revelar alterações (Hammond & Wolf 2010). Em casos crônicos, quando há toxicidade da medula óssea por estrogénios, podemos encontrar anemia não-regenerativa, trombocitopenia e, em casos graves, panleucopénia (Oglesbee 2006). Quando o hematócrito é inferior a 15 %, o prognóstico é grave. (Quesenberry & Rosenthal 2004). No entanto, estes sinais característicos de hiperestrogenismo, são raros na patologia adrenal, surgindo em menos de 15 % dos casos. (Chen 2010, Simone-Freilicher 2008). Com hiperestrogenismo, o furão não responde a tratamento médico, e há elevado risco cirúrgico, sendo necessário múltiplas transfusões sanguíneas (Chen 2010).

Encontramos leucocitose quando há piómetra do coto uterino ou quistos para-prostáticos infectados com formação de abscessos concomitantemente (Oglesbee 2006).

Analítica e Bioquímica

Medições de cortisol sérico, teste de estimulação com ACTH e teste de supressão com dexametasona, em furões, são inúteis (Fox & Marini 1998). As concentrações plasmáticas de ACTH e de α -MSH são idênticas em furões saudáveis e em furões com patologia adrenal (Schoemaker 2002). O rácio cortisol/creatinina urinário está aumentado em furões com patologia adrenal (Gould *et al.* 1995), e continua aumentado após testes de supressão com dexametasona (Simone-Freilicher 2008), mas também está aumentado em fêmeas com remanescentes ováricos e nos furões em geral na época de acasalamento, pelo que não é específico. (Rosenthal & Wyre 2012, Schoemaker 2009).

A medição sérica ou plasmática de hormonas sexuais é um bom meio auxiliar de diagnóstico desta patologia e, segundo alguns autores, o mais útil e o mais sensível (Oglesbee 2006, Schoemaker 2010). Medir os níveis de dehidroepiandrosterona não é útil (Lewington 2007). Os valores de referência em furões esterilizados saudáveis encontram-se na tabela 1:

Estradiol ($\mu\text{mol/L}$)	106 (30-180)
17-hidroxiprogesterona (nmol/L)	0.4 (0-0.8)
Androstenediona (nmol/L)	6.6 (0-15)

Tabela 1: Valores séricos de referência de hormonas sexuais em furões esterilizados saudáveis.

Basta uma hormona estar elevada para ser diagnóstico; no entanto, temos de considerar a época do ano em que foram medidos os níveis hormonais, já que furões esterilizados também têm ciclos hormonais sazonais. Por exemplo, uma fêmea esterilizada saudável, entre Fevereiro e Abril, pode ter 200 $\mu\text{mol/L}$ de estradiol em circulação, enquanto um macho esterilizado saudável, entre Dezembro e Março, pode ter 25 nmol/L de androstenediona em circulação (Lewington 2007). Ainda assim, apesar de a medição de hormonas sexuais não ser específico sem interpretação, é preferível à medição do rácio cortisol/creatinina urinário. O estradiol está elevado em mais de 90 % dos casos (Hoppmann & Barron 2007). O estradiol em fêmeas intactas em cio é semelhante ao de fêmeas com patologia adrenal ou com remanescentes ováricos ativos (Schoemaker 2009), pelo que estas situações têm de ser descartadas para o diagnóstico (quesenberry & Rosenthal 2004). Nos machos, estradiol elevado é diagnóstico (Oglesbee 2006). Em 8 % dos casos de patologia adrenal, os níveis hormonais estão normais (Lewington 2007).

A alanina aminotransferase está ocasionalmente elevada, embora se desconheça a causa. (Hammond & Wolf 2010, Quesenberry & Rosenthal 2004).

Imagiologia

O raio-x não é um meio auxiliar de diagnóstico útil nesta patologia (Fox & Marini 1998) e raramente existem metástases pulmonares.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm potencial diagnóstico, porém, por razões económicas, raramente são utilizados (Quesenberry & Rosenthal 2004).

A ecografia é muito útil na deteção de adrenais anormais (Schoemaker 2009) e, segundo alguns autores, tem valor diagnóstico semelhante ou ainda superior aos painéis hormonais (figura 1) (Simone-Freilicher 2008). Num estudo, a espessura normal da glândula adrenal direita no furão foi considerada ser de 2,2 a 3,8 mm. Já na esquerda foi de 2,3 a 3,6 mm (Kujiten *et al.* 2007). A ecografia geralmente permite ver se a afeção é uni ou bilateral, se existirem remanescentes ováricos e, ainda, avaliar outros órgãos (Schoemaker 2009). Permite avaliar a arquitetura, tamanho e neovascularização da adrenal (Simone-Freilicher 2008). Geralmente, quando as glândulas são anormais, ecograficamente apresentam-se arredondadas com os polos aumentados e assimétricos, heterogénicas e com maior ecogenicidade, com ou sem sinais de mineralização (Rosenthal & Wyre 2012, Schoemaker 2009). Como a espessura das glândulas adrenais normais não varia muito, um indicador muito útil para determinar a presença de patologia é a medição da espessura dos pólos cranial e caudal da glândula, havendo patologia se um dos polos tiver espessura superior a 3,9 mm (Schoemaker 2009, Simone-Freilicher 2008). No entanto, glândulas adrenais ecograficamente normais não excluem a patologia (Hammond & Wolf 2010), já que hiperplasias e adenomas

podem ser ecograficamente normais (Simone-Freilicher 2008). A ecografia também permite avaliar a próstata, o coto uterino, detectar insulinomas ou gânglios aumentados (linfoma) (Rosenthal & Wyre 2012).



Figura 1: Ecografia num furão (*Mustela putorius furo*). Dar papa “convalescence support” durante o procedimento é muito útil para facilitar a contenção e a colaboração do furão (Autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).

Temos de ter presente as referências anatómicas para localizar as glândulas adrenais, para as distinguir de linfonodos. Se o ecografista tiver presente as referências anatómicas para localizar as glândulas, encontra-as em 100 % dos casos (Schoemaker 2009). No entanto, tecido adrenal acessório pode não ser detectado ecograficamente (Simone-Freilicher 2008). Na ecografia, podemos usar o “doppler” com coloração para determinar o fluxo sanguíneo na veia cava caudal e, assim, o grau de invasão tumoral desta (Lightfoot *et al.* 2012).

Diagnóstico diferencial

Como diagnósticos diferenciais mais importantes, devemos considerar fêmeas não esterilizadas em estro ou com hiperestrogenismo (Oglesbee 2006, Schoemaker 2009) ou fêmeas esterilizadas com remanescentes ováricos (Fox & Marini 1998, Schoemaker 2009), já que fêmeas normalmente em cio ou com hiperestrogenismo apresentam edema vulvar e podem apresentar alopecia e prurido (Oglesbee 2006). No entanto, é raro encontrar fêmeas com remanescentes ováricos e, nesta situação, adquirem edema vulvar precocemente após esterilização (na primeira época reprodutiva após esterilização) o que não acontece na patologia adrenal (Rosenthal & Wyre 2012). Para distinguir a patologia adrenal do cio e de remanescentes ováricos, administra-se 100 UI de hCG im, repetindo a mesma dose após 7 a 10 dias. Na patologia adrenal, não ocorre redução do edema vulvar (Hammond & Wolf 2010, Quesenberry & Rosenthal 2004), enquanto que numa fêmea em cio ou com remanescentes ováricos, a vulva reduz o tamanho 3 a 4 dias após a primeira injeção (Oglesbee 2006). A ecografia e a medição de hormonas sexuais em circulação também ajudam na distinção destas

situações. Quando todas as hormonas sexuais esteroides em circulação aumentam, em fêmeas, só pode ser por patologia adrenal, enquanto que se só o estrogénio estiver aumentado, pode não ser patologia adrenal (Simone-Freilicher 2008). Na ecografia, podemos distinguir entre patologia adrenal e uma fêmea inteira, quando a história é insuficiente (Rosenthal & Wyre 2012). O método definitivo para distinguir remanescente ovárico de patologia adrenal é laparotomia exploratória (Hammond & Wolf 2010, Rosenthal & Wyre 2012). Principalmente os furões macho exibem alopecia sazonal da cauda, na época de acasalamento, não relacionada com a patologia adrenal, que pode ser persistente mesmo após a época de acasalamento (Bensignor 2010, Lewington 2007, Quesenberry & Rosenthal 2004), embora usualmente resolva no máximo após um mês (figura 2). Deste modo, alopecia no dorso do furão é um indicador útil de patologia adrenal que o dono pode detetar em casa, já que alopecia sazonal não se estende ao dorso (figura 3) (Beeber 2011).



Figura 2 (à esq.): Alopecia sazonal da cauda num furão saudável (também pode surgir na patologia adrenal).
Figura 3 (à dir.): Alopecia simétrica dorsal do tronco não fisiológica, indicativa de patologia adrenal.

Patologias concomitantes

“Adrenal gland neoplasia and insulinoma, the terrible twins of disease”

John H. Lewington, 2000

As glândulas adrenais e o pâncreas são os órgãos com maior incidência de neoplasia no furão-doméstico (Lewington & O’Malley 2005). Nos seres humanos existe uma síndrome hereditária na qual surgem diversas neoplasias endócrinas: “MEN”. Nos furões, como os tumores adrenais surgem frequentemente associados a insulinomas, é possível existir uma síndrome semelhante (Schoemaker 2009). Cerca de 25 % dos furões com tumor adrenal apresentam insulinoma (Quesenberry & Rosenthal 2004).

Esplenomegália surge frequentemente associada à patologia adrenal devido ao baço realizar hematopoiese extramedular, ou associado a linfoma (Quesenberry & Rosenthal 2004).

Tratamento

As opções terapêuticas são tratamento médico, tratamento cirúrgico, ou ambos. O alvo do tratamento médico é controlar os sinais ao invés de curar. O tratamento médico não tem o risco da cirurgia (Quesenberry & Rosenthal 2004) e em furões com patologias concomitantes é mais indicado que o tratamento cirúrgico (Lewington 2007). O tratamento cirúrgico é de eleição para a maioria dos casos e é com frequência curativo (Oglesbee 2006), mas requer um cirurgião experiente, principalmente na adrenalectomia direita. Na ausência de um cirurgião experiente ou por razões económicas, é preferível o tratamento médico que, embora não impeça o crescimento tumoral, elimina com sucesso os sinais clínicos na maioria das vezes, temporariamente ou permanentemente (Rosenthal & Wyre 2012). Estudos recentes revelam que agonistas da GnRH bloqueiam a produção de LH, eliminando a estimulação adrenal e os sinais clínicos, e previnem eficazmente o surgimento da patologia na glândula contralateral. Assim, alguns autores elegem cirurgia só quando o animal é jovem (por volta dos 3 anos), e se a patologia for na adrenal esquerda, com medicação associada para prevenir a doença na adrenal direita, caso contrário, elegem o tratamento médico (Schoemaker 2010). Também foi concluído que a sobrevida com tratamento médico com agonistas da GnRH ou com cirurgia é semelhante, pelo que cada vez mais autores elegem o tratamento médico e são contra a necessidade de expor o furão ao risco cirúrgico (Johnson-Delaney 2005).

Tratamento médico

É de eleição quando o furão tem patologias concomitantes ou quando apresenta tumores adrenais bilaterais que não podem ser totalmente removidos (Rosenthal & Wyre 2012). O tratamento médico tem de ser administrado por toda a vida, porque não é curativo. Não impede o desenvolvimento tumoral e pode não impedir a formação de quistos para-prostáticos (Oglesbee 2006). Ainda assim, cada vez mais autores elegem o tratamento médico na maioria dos casos com agonistas “depot” da GnRH, evitando o risco cirúrgico (Schoemaker 2010). Vários fármacos podem ser usados na tentativa do controlo dos sinais clínicos, contudo, a terapia farmacológica nem sempre é bem-sucedida, e há variação da resposta individual nos furões a diferentes grupos de fármacos, pelo que numerosas tentativas podem ser necessárias para determinar o fármaco ideal para um determinado furão (Rosenthal & Wyre 2012):

Mitotano	Atualmente não é recomendado, porque existem alternativas mais seguras e eficazes.
Ketoconazole	Ineficaz em furões.
Bloqueadores dos recetores androgénicos	Flutamida (Eulexin®) e a bicalutamida (Casodex®): impedem a ação das hormonas sexuais em circulação, ligando-se aos recetores androgénicos. Podem ser usados na patologia adrenal quando há problemas prostáticos em conjunto com análogos da GnRH ou com cirurgia. Flutamida: 10 mg/kg po SID ou BID por toda a vida. Biclutamida: 5 mg/kg SID, po, sempre em conjunto com agonistas “depot” da GnRH.
Antiandrogénicos Finasteride	Inibe a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona. Pode ser usado na dose de 5 mg po SID em conjunto com agonistas “depot” da GnRH, quando há problemas prostáticos.
Inibidores da aromatase Anastrozole (Arimidex®)	Inibe a aromatase, enzima que cataboliza a formação dos estrogénios. Pode ser usado na dose de 0,1 mg/kg po SID por vida. Útil em conjunto com análogos da GnRH “depot” para prostatomegália, quando o estradiol está elevado em circulação. Não usar quando a androstenediona está elevada.
Melatonina	0,5 a 1 mg/furão po SID, 7 a 9 horas após exposição a luz. Implante 5,4 mg (Ferretonin®, da Melatek, Middleton, WI). Não usar em furões com menos de 600 g. Controla a agressividade, alopecia, prurido, prostatomegália e edema vulvar apenas 4 a 8 meses, após os quais o furão cria habituação e deixa de responder (Johnson-Delaney 2005).

Tabela 2: Fármacos de segunda linha ou em desuso na patologia adrenal.

Análogos da GnRH “Depot”: São atualmente os fármacos mais efetivos para o tratamento da patologia adrenal em furões (Schoemaker 2009).

Os agonistas da GnRH atuam do mesmo modo que esta hormona em terapia intermitente ou de curta duração, estimulando a libertação de FSH e LH, pelo que o seu uso é um contrassenso para muitos proprietários e veterinários (Schoemaker 2009). Porém, em terapia prolongada, acabam suprimindo a produção e a libertação endógena de GnRH e provocam a dessensibilização dos recetores hipofisários (Rosenthal & Wyre 2012). Isto ocorre porque o hipotálamo fisiologicamente liberta GnRH de forma pulsátil, e não contínua, pelo que, a FSH e a LH são produzidas na hipófise sob um estímulo pulsátil. Se administrarmos um agonista da GnRH, este estimula a hipófise de modo contínuo, não fisiológico, o que provoca uma única libertação de FSH e LH, após a qual os níveis destas hormonas descem para concentrações basais (Schoemaker 2009). Com os agonistas da GnRH, os tumores adrenais geralmente não reduzem o tamanho (Schoemaker 2009), segundo alguns autores continuam a crescer

(Wagner *et al.* 2005) e, segundo outros, alguns tumores adrenais diminuem de tamanho após tratamento com acetato de leuprolide (Lewington 2007). A maioria dos furões responde positivamente aos agonistas da GnRH e normalmente morrem por outra causa distinta da patologia adrenal (Schoemaker 2009).

Exemplo de agonistas “depot” sintéticos da GnRH utilizados amplamente na terapia da patologia adrenal em furões, são o acetato de deslorrelina (Suprelorin® da Virbac®), o acetato de leuprolide (Lupron Depot®) e o acetato de leuprorrelina (Ginecrin Depot®) (Jiménez 2009, Rosenthal & Wyre 2012).

Acetato de leuprolide: foi o primeiro a ser amplamente usado na terapia da patologia adrenal em furões (Rosenthal & Wyre 2012). Existem diferentes formulações “depot” disponíveis: com duração de 1, 3 ou 4 meses (Chen 2010). A formulação mensal é mais consistente (Rosenthal & Wyre 2012) e suprime o córtex adrenal durante 1 a 3 meses (Schoemaker 2009). As formulações de 3 e 4 meses não parecem suprimir eficazmente a produção de hormonas sexuais nem os sinais clínicos durante o tempo mencionado (Johnson-Delaney 2004), enquanto que com uma única administração da formulação mensal, os sinais ressurgem em média após 3 meses (Chen 2010), e os níveis hormonais são reduzidos eficazmente durante pelo menos 30 dias (Johnson-Delaney 2004). A formulação mensal é de 3,75 mg é preparada à semelhança de uma vacina com soluto e solvente, podendo o excedente ser armazenado congelado, caso contrário tem de ser descartado (Wolf 2009). A dose terapêutica é 100 µg im cada 30 dias, para furões com menos de 1 kg, e 200 µg im cada 30 dias, para furões com mais de 1 kg (Hammond & Wolf 2010, Schoemaker 2009). Uma melhoria nos sinais clínicos deve ser notada em 2 semanas. O crescimento do pelo ocorre dentro de 1 a 2 meses e a disúria em machos é aliviada em poucos dias (Chen 2010). Raramente, os furões tornam-se refratários ao tratamento após 2 anos (Antinoff & Hahn 2004).

Acetato de leuprorrelina: também existe em formulações “depot” de 3,75 mg. Depois de preparado só pode ser armazenado se congelado (Jiménez 2009), tal como o acetato de leuprolide. A dose também é de 100 µg im em furões com menos de 1kg e de 200 µg im em furões com mais de 1 kg, cada 30 dias. (Badia & Bueno 2012).

Deslorrelina: é o fármaco de eleição atualmente, porque tem uma ação mais duradoura que o leuprolide, podendo um implante de 4,7 mg ter uma ação de 8 a 30 meses, em média de 14 meses. (Johnson-Delaney 2007, Rosenthal & Wyre 2012, Schoemaker 2009). Os sinais clínicos começam a regredir dentro de 2 semanas (Chen 2010) e as hormonas sexuais atingem níveis basais em 4 semanas (Lewington 2007). O implante pode ser colocado na zona interescapular sob anestesia com isoflurano ou sevoflurano, após pré-anestesia, por exemplo, com 1-3 mg/kg

de midazolam im. Uma percentagem reduzida de fêmeas pode desenvolver piómetra ou hidrometra do coto uterino. Tanto o acetato de leuprorrelina como de leuprolide, como são de administração mensal, a médio-longo termo ficam mais caros que o implante de deslorrelina (Badia & Bueno 2012).

Profilaxia

Estão a ser sugeridos diversos protocolos com agonistas da GnRH para prevenção do surgimento da patologia adrenal após esterilização, já que esta é frequentemente aconselhada devido ao hiperestrogenismo nas fêmeas, e ao mau odor e comportamento agressivo nos machos (Figura 4). Estes protocolos não têm eficácia comprovada (Badia & Bueno 2012). A idade ideal para esterilização é após o primeiro ciclo reprodutivo. Um protocolo profilático possível é fazer uma única administração, na dose terapêutica, da formulação “depot” de 30 dias de acetato de leuprorrelina, entre finais de Dezembro e Janeiro nos machos, e entre Fevereiro e inícios de Março nas fêmeas, ou seja, na época reprodutiva. Este protocolo deve ser repetido anualmente (Johnson-Delaney 2006). A melhor profilaxia após esterilização é o implante de deslorrelina (Figura 5). O implante sem esterilização cirúrgica parece ser a opção ideal para prevenir a patologia adrenal nos furões, mas mais estudos são necessários para garantir um efeito comparável à esterilização cirúrgica de fêmeas na fertilidade e prevenção de hiperestrogenismo. A eficácia na supressão do mau odor e da agressividade também é questionável, embora seja eficaz a provocar infertilidade temporária no macho (12 a 24 meses). Além da profilaxia farmacológica, devem ser realizadas ecografias abdominais a partir dos 2-3 anos de idade (Badia & Bueno 2012).



Figura 4 (à esq.): Castração pré-escrotal aberta de um furão macho.
Figura 5 (à dir.): Implante de deslorrelina, o melhor tratamento médico e profilático para a patologia adrenal.

Tratamento cirúrgico

Segundo alguns autores o tratamento cirúrgico é indubitavelmente de eleição (Beeber 2011). Se só a glândula adrenal esquerda estiver afetada, realiza-se adrenalectomia dessa glândula.

Se ambas as glândulas estiverem afetadas, deve-se realizar adrenalectomia total bilateral (Beeber 2011), porém, também é realizada adrenalectomia subtotal bilateral, técnica menos difícil, na qual é realizada adrenalectomia total da adrenal esquerda e adrenalectomia parcial da adrenal direita. Em 15 a 20 % dos casos de patologia adrenal, é necessário realizar adrenalectomia parcial direita, se o tratamento elegido for cirúrgico. (Quesenberry & Rosenthal 2004). Adrenalectomia total bilateral acarreta um elevado risco cirúrgico e de necessidade de terapia glucocorticoide e mineralocorticoide (Capello 2009, Rosenthal & Wyre 2012), pelo que muitas vezes é evitada (Capello 2009, Hammond & Wolf 2010). O furão deve estar em jejum de 4 a 5 horas antes da cirurgia, e 2 a 3 horas se tiver insulinoma. Os níveis de glicémia devem ser medidos antes da cirurgia para detetar insulinoma concomitante (Figura 6) e o coração deve ser examinado para patologia cardíaca (Beeber 2011). Furões com insulinoma concomitante necessitam de fluidoterapia, na cirurgia, com dextrose 5 % por exemplo (Figura 7) e, durante a cirurgia, mesmo que a glicémia seja normal, o pâncreas deve ser sempre palpado, para detetar nódulos típicos de insulinoma. (Beeber 2011, Lightfoot *et al.* 2012, Quesenberry & Rosenthal 2004).

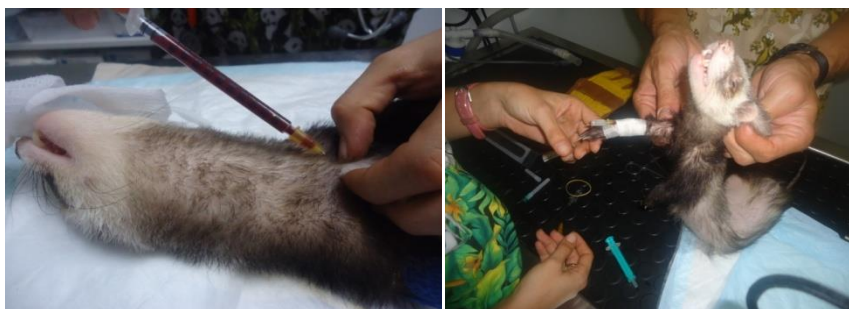


Figura 6 (à esq.): Nos furões a melhor via para recolher sangue é a veia cava cranial. Pode ser recolhido sob anestesia volátil ou erguendo-o por uma boa contenção do cachaço (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).
Figura 7 (à dir.): Cateterização da veia cefálica num furão para fluidoterapia.

Técnica cirúrgica

A incisão na linha média ventral pode ser estendida do processo xifóide caudalmente o suficiente até permitir ao cirurgião avaliar os órgãos abdominais, como o fígado, os rins, o pâncreas, o baço e os linfonodos mesentéricos (Rosenthal & Wyre 2012). É comum encontrar esplenomegália, insulinoma e por vezes linfoma, linfosarcoma ou corpos estranhos. Nos machos, a próstata deve ser explorada (Aiken & Ludwig 2004). Nos casos de esplenomegália, é aconselhado esplenectomia concomitante, devido à elevada incidência de linfoma em furões (Figura 8) (Johnson-Delaney 2007).

As glândulas adrenais encontram-se envoltas de tecido adiposo no polo cranial do respetivo rim. Ambas as glândulas têm de ser inspecionadas, palpadas e comparadas (Rosenthal & Wyre 2012). A inspeção começa pela adrenal esquerda, que pode ser difícil por estar envolta em tecido adiposo (Capello 2009). Pinças hemostáticas mosquito ou tesouras de ponta redonda e

cotonetes estéreis são usados para dissecar a fina camada de peritoneu e o tecido adiposo ao redor da glândula adrenal esquerda (Figura 9) (Aiken & Ludwig 2004, Capello 2009). A glândula adrenal direita não costuma estar envolta em gordura mas tem que ser gentilmente retraída medialmente e ventralmente para inspeção adequada (Capello 2009). Na adrenalectomia parcial direita, o ligamento hepatorrenal é incisado e retraído cranialmente, afastando o lobo caudado do fígado, para expor a glândula adrenal direita (Aiken & Ludwig 2004). A manipulação das glândulas adrenais pode provocar taquicardia e aumento da pressão arterial devido a libertação de catecolaminas na corrente sanguínea. Um “bolus” iv lento de 0,25-0,5 mg/kg de esmolol pode ser usado para reverter estes efeitos (Lightfoot *et al.* 2012).

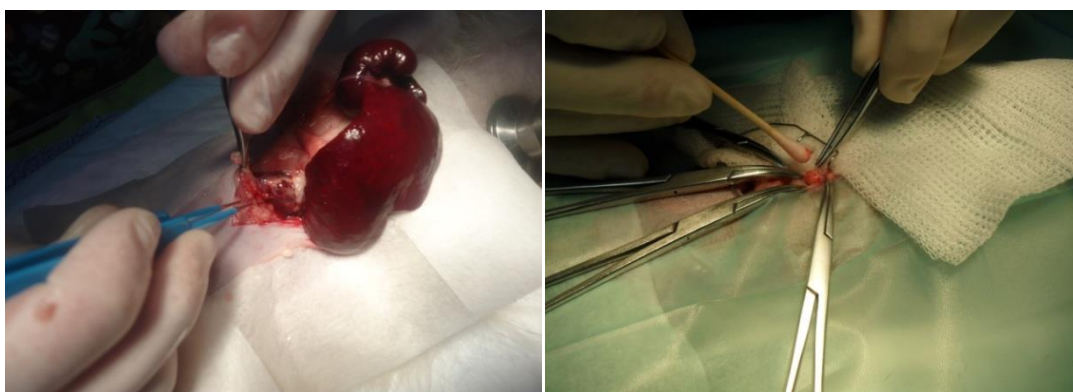


Figura 8 (à esq.): adrenalectomia esquerda. Notar glândula adrenal evidentemente alterada e baço congestionado de grandes dimensões (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).

Figura 9 (à dir.): Dissecção com pinças hemostáticas mosquito e zaragatoa estéril em adrenalectomia num furão.

O aspeto normal da glândula é rosa-esbranquiçado (Figura 10) (Lightfoot *et al.* 2012). Todas as características como coloração amarelada, presença de quistos ou simplesmente aumento do tamanho, são indicação para remoção da glândula (Figura 11) (Aiken & Ludwig 2004). Por vezes, o único sinal de que a glândula adrenal está anormal é um aumento na sua vascularização, não estando esta aumentada de tamanho (Capello 2009). Uma inspeção adequada também requer palpação para avaliar a textura da glândula (Lightfoot *et al.* 2012).

A adrenalectomia esquerda é um procedimento relativamente simples, porque só a veia frénico-abdominal (adrenolombar) esquerda e ramos da aorta e artéria renal esquerda têm de ser ligados (Schoemaker 2009, Simone-Freilicher 2008). A veia frénico-abdominal (adrenolombar) esquerda e os outros ramos são ligados com sutura absorvível de tamanho 1 do sistema métrico (5/0) ou clipados com clips hemostáticos, antes da remoção da glândula (Aiken & Ludwig 2004, Capello 2009). A veia frénico-abdominal (adrenolombar) esquerda surge craniolateralmente na glândula, e corre ventralmente a esta, pelo que, a dissecção do tecido adiposo deve ser feita primeiro caudalmente à glândula, depois lateral e por último cranialmente, e nunca ventralmente, até encontrar o vaso (Lightfoot *et al.* 2012).

A remoção total da glândula adrenal direita é um procedimento de elevado risco (Oglesbee 2006), porque a adrenal direita está intimamente ligada à veia cava caudal e junto ao fígado

(Schoemaker 2009), além de que, frequentemente há invasão tumoral por parte desta, tornando-se extremamente friável (Aiken & Ludwig 2004). Porém, é frequentemente realizada com sucesso (Lightfoot *et al.* 2012). No entanto, muitas vezes, é realizado adrenalectomia parcial direita, quando o risco é elevado (Oglesbee 2006). Nesta técnica 50 a 75 % da glândula é removida. A remoção cirúrgica, para ser bem-sucedida, requer lupas ampliadoras de visão, instrumentos de microcirurgia e, inevitavelmente, um cirurgião experiente e competente (Aiken & Ludwig 2004). Podem ser utilizados clips hemostáticos diretamente na glândula adrenal e, após a aplicação destes, efetua-se a extração através de uma incisão longitudinal tangencial aos clips. Outra alternativa, é incidir a cápsula adrenal e remover 50 a 75% do conteúdo com pinças hemostáticas (Capello 2009, Lightfoot *et al.* 2012). Adrenalectomia direita total pode ser feita com dissecação extremamente cuidadosa e ligação da veia frénicoabdominal (adrenolumbar) direita, situada no polo cranial da glândula (Beeber 2011). Após ligação desta, devem ser colocados clips hemostáticos tangenciais entre a adrenal direita e a veia cava caudal, antes da extração (Capello 2009). Quando há invasão tumoral da veia cava caudal, é utilizada uma pinça hemostática neonatal “Satinsky” ou uma pinça cardiovascular “DeBakey”, para ocluir a porção da veia afectada, para que possa ser removida juntamente com a adrenal (Simone-Freilicher 2008). A veia cava é depois suturada com fio de sutura “nylon” 9/0 ou 10/0, com padrão simples contínuo. A oclusão parcial da veia cava não deve ser prolongada no tempo sob pena de poder causar tromboembolismo ou insuficiência renal. Depois de suturar, deve ser aplicado pó de colagénio na linha de sutura ou gelatina esponjosa (Surgicel® ou Gelfoam®), antes de remover a pinça “Satinsky”. É normal sangrar ligeiramente através na sutura da veia cava inicialmente, pelo que pode ser feito pressão durante uns minutos, porém, se não parar ou se o sangramento for abundante, a pinça “Satinsky” deve ser recolocada e a sutura reforçada (Lightfoot *et al.* 2012, Simone-Freilicher 2008). Quando a invasão é extensa e afeta todo o diâmetro da veia cava caudal, é necessário recessão e anastomose desta (Aiken & Ludwig 2004). Alguns autores afirmam que com oclusão e remoção sem anastomose da veia cava caudal, tiveram sucesso (Weiss *et al.* 1999), porém, se ligarmos a veia cava caudal, há elevado risco de hipertensão distal à ligação, que pode levar a insuficiência renal aguda em 30% dos casos (Lightfoot *et al.* 2012, Schoemaker 2009), estando associado a uma elevada taxa de mortalidade (Aiken & Ludwig 2004).

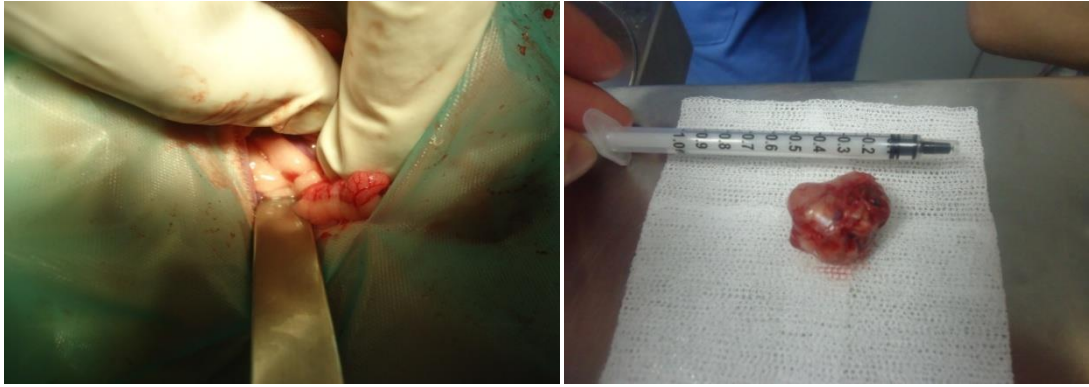


Figura 10 (à esq.): glândula adrenal saudável, rosada, homogênea de pequenas dimensões, embebida pelo tecido adiposo no polo cranial do rim (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).

Figura 11 (à dir.): adrenal de aspeto anormal e aumentada de tamanho, compatível com adenocarcinoma, após adrenalectomia esquerda (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).

Atualmente pode ser realizada venografia antes da cirurgia para determinar a extensão da circulação colateral à veia cava caudal, o que pode ajudar a avaliar o risco da ligação desta sem anastomose (Lightfoot *et al.* 2012). Com adrenalectomia parcial direita ou adrenalectomia bilateral subtotal é aconselhado tratamento médico concomitante, porque não são 100% curativos, já que a adrenal afetada não é totalmente removida (Oglesbee 2006). No entanto, na adrenalectomia bilateral subtotal, embora 25 a 50% da adrenal direita seja conservada, não há diferença significativa no prognóstico comparativamente a adrenalectomia bilateral total (Swiderski *et al.* 2008).

Manejo dos quistos para-prostáticos

Os furões não têm próstata definida, mas têm tecido prostático que, na patologia adrenal, pode hipertrofiar e formar quistos para-uretrais, caudolaterais à bexiga (Beeber 2011). Quando há obstrução uretral, é uma situação de emergência. A algaliação e a compressão manual frequentemente são difíceis, porque os quistos provocam estreitamento da uretra, porém, são preferíveis à cistocentese devido ao risco de ruptura da bexiga (Hammond & Wolf 2010, Simone-Freilicher 2008). A algaliação é o indicado e usualmente requer anestesia volátil (Figura 12). O pénis deve ser exteriorizado do prepúcio e mantido fora deste com recurso a uma gaze ancorada na sua ponta curvada. A uretra encontra-se lateralmente à ponta curvada do pénis (Chen 2010). O cateter deve ser mantido por 1 ou 2 dias para aliviar a obstrução (Simone-Freilicher 2008) sendo que, quando a sua manutenção falha, está descrita aplicação de um tubo temporário de cistotomia durante duas semanas (Chen 2010). Os quistos regridem com adrenalectomia após algumas semanas, sendo a cirurgia uma boa opção, podendo estes ser aspirados ou drenados durante a cirurgia se existir obstrução urinária. Quando o material dos cistos é muito espesso, a aspiração é difícil, sendo preferível incisão com posterior omentalização (Beeber 2011). Está descrito aspiração transcutânea para alívio imediato

(Simone-Freilicher 2008). Nos casos de infecção prostática secundária é necessário drenagem cirúrgica agressiva juntamente com antibiótico e corticoterapia (Rosenthal & Wyre 2012) e a integridade da uretra pélvica deve ser avaliada através de compressão da bexiga. Caso a uretra esteja danificada é necessário algaliação durante 1 a 2 dias, até que a uretra cicatrize por segunda intenção (Beeber 2011).



Figura 12: máscaras podem ser usadas para anestesia volátil em furões, no entanto, para manutenção anestésica cirúrgica, é recomendado entubação endotraqueal (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).

Agonistas da GnRH “depot” podem aliviar a obstrução urinária em furões macho com quistos para-prostáticos, em poucos dias, sem necessidade de cirurgia (Hammond & Wolf 2010). Alguns autores recorrem a bloqueadores dos recetores adrenérgicos para acelerar a regressão dos quistos enquanto esperam o efeito dos agonistas da GnHR “depot”, embora não esteja provado que esta associação seja vantajosa (Chen 2010).

Monitorização

Na maioria dos casos, não há complicações pós-cirúrgicas, e o furão deve ser alimentado o mais cedo possível, entre 2 a 6 horas após a cirurgia (Oglesbee 2006). A complicação mais comum é recuperação lenta devido a hipoglicémia provocada por um insulinooma não diagnosticado (Beeber 2011). Deve ser efetuada fluidoterapia conforme necessidade e analgesia durante 2 a 3 dias (Simone-Freilicher 2008). Na patologia adrenal, como o cortisol raramente está aumentado, a ferida cirúrgica cicatriza sem atrasos (Johnson-Delaney 2007). Os furões não necessitam de corticoterapia após adrenalectomia unilateral. Após adrenalectomia bilateral total, subtotal ou em furões com insulinooma concomitante, devem ser administrados 0,2 (dose fisiológica) a 0,5 mg/kg de dexametasona ou prednisona SID ou BID, com posterior redução da dose em uma ou duas semanas para uma dose de manutenção perto da fisiológica (0,1 a 0,2 mg/kg SID) (Aiken & Ludwig 2004, Oglesbee 2006). A corticoterapia pode posteriormente ser interrompida na maioria dos furões, mesmo após adrenalectomia bilateral total, porque muitos furões têm tecido adrenal acessório (Beeber 2011, Oglesbee

2006). Também devem ser monitorizados os electrólitos circulantes, com atenção para potencial hipercalémia e hiponatremia, monitorização do hematócrito e da glicémia, assim como realizados exames físicos regulares para avaliar a necessidade da continuação de córtico e mineralocorticoterapia. Se o furão estiver letárgico após a cirurgia sem causa aparente, devem ser administrados 2 a 4 mg/kg iv de dexametasona (Simone-Freilicher 2008). Para mineralocorticoterapia pode ser usado pivalato de desoxicorticosterona (Percortin® da Novartis, Greensboro, NC), numa dose de 2mg/kg im cada 21 dias, ou acetato de fludrocortisona (Florinef® da Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg po SID ou dividido em BID (Oglesbee 2006, Rosenthal & Wyre 2012). A fludrocortisona é preferível porque pode ser interrompida após 2 a 3 semanas na maioria dos casos (Beeber 2011), sendo a cortico e a mineralocorticoterapia de curta duração suficiente para prevenção de crises addisonianas (Schoemaker 2009). Os electrólitos devem ser medidos e corrigidos nos casos de obstrução urinária (Simone-Freilicher 2008).

Nas fêmeas, o edema vulvar regride em dois dias a duas semanas, após a cirurgia (Aiken & Ludwig 2004, Oglesbee 2006). Nos machos com quistos para-prostáticos, drenagem destes juntamente com cirurgia adrenal, resolve a obstrução urinária dentro de 2 a 3 dias (Hammond & Wolf 2010, Rosenthal & Wyre 2012). O surgimento da pelagem ocorre nos primeiros 6 meses, (Aiken & Ludwig 2004), porém, na maioria dos casos, a alopecia desaparece em menos de um mês (Bensignor 2010).

Morte pós-cirúrgica após adrenalectomia subtotal bilateral ocorre numa taxa de 2 a 13 % sendo a causa de morte perioperatória mais comum a patologia cardíaca (Aiken & Ludwig 2004, Simone-Freilicher 2008). As complicações mais comuns são hipotermia, taquicardia, hipotensão, insuficiência renal aguda, hemorragia e deficiências corticoides e mineralocorticoides (Lightfoot *et al.* 2012).

Prognóstico

O prognóstico para sobrevivência geralmente é excelente, com o tratamento adequado (Rosenthal 2003). O prognóstico para sobrevida após adrenalectomia é excelente (Beeber 2011), mas requer um cirurgião experiente e competente. A complicação tardia pós-cirúrgica mais comum é o surgimento de patologia adrenal na glândula contralateral, com o tempo (Quesenberry & Rosenthal 2004), sendo necessária nova cirurgia (Beeber 2011). Num estudo de 130 furões, 98 % estavam vivos um ano após cirurgia e 88 % após 2 anos, independentemente do tipo de tumor, do tipo de cirurgia ser total ou subtotal e do facto de ser uni ou bilateral (Swiderski *et al.* 2008). Após adrenalectomia unilateral ou bilateral subtotal, é comum haver recidiva tumoral após um ano ou mais da cirurgia (Oglesbee 2006). Num estudo,

recorrência dos sinais clínicos ocorreu em 15 % dos furões após adrenalectomia bilateral subtotal, num período de 7 até 30 meses após cirurgia (Weiss *et al.* 1999). Num outro estudo, a incidência de recorrência da patologia na adrenal contralateral, após adrenalectomia unilateral, foi de 17 % (Ramer *et al.* 2006).

O prognóstico com tratamento médico é menos previsível. Geralmente é bom para sobrevida e é bom para estética (regressão da alopecia). O prognóstico piora quando há obstrução uretral, hiperestrogenismo, invasão tumoral local ou metastização (raro) (Quesenberry & Rosenthal 2004), sendo invariavelmente grave para sobrevida sem tratamento (Hammond & Wolf 2010). Com hiperestrogenismo o tratamento médico falha e é necessário remoção cirúrgica da adrenal para tentar salvar o furão, sendo o prognóstico para sobrevivência pobre (Chen 2010). Um estudo revelou que o prognóstico para sobrevida com agonistas de GnRH “depot” é melhor do que com adrenalectomia parcial da adrenal afetada sendo, o ideal, conjugar os 2 tratamentos (Johnson-Delaney 2006).

Quando o único sinal clínico da patologia adrenal é a alopecia, o prognóstico de sobrevida é bom sem tratamento médico nem cirúrgico (Hammond & Wolf 2010). Sem qualquer tratamento, o prognóstico de sobrevida para furões com patologia adrenal é de 2 a 3 anos, porém, com mau estado geral (Lewington 2007, Oglesbee 2006).

DISCUSSÃO E CASOS CLÍNICOS

Durante a estadia na Clínica Veterinária Exotics – Barcelona, foi possível assistir a consultas de furões numa base quase diária, pelo que durante o estágio de 60 dias foram vistos pessoalmente cerca de 30 furões, 9 dos quais com patologia adrenal confirmada, ou seja, uma prevalência de cerca de 30 %. Já no Centro Veterinário de Exóticos do Porto, até à data do estágio, o centro tinha examinado 59 furões, dos quais 2 apresentavam patologia adrenal confirmada, o que mostra uma prevalência de 3,4 %. Em Inglaterra, no Ashlands Veterinary Center and Animal Hospital – Glusburn, o veterinário Stephen Kirby dá apoio ao Colne Ferret Rescue, também em Glusburn, um centro de reabilitação de furões, chegando a ver 400 furões anualmente, dos quais apenas uns 5 padecerão de patologia adrenal, dando uma prevalência de cerca de 1 %. No total dos 3 meses passados em Inglaterra, apesar do apoio da clínica ao centro de recuperação de furões, não foi observado nenhum caso de patologia adrenal, enquanto que em Espanha, em menos tempo, foram vistos 9 casos. Sobre este assunto, o Dr. Stephen Kirby teve uma opinião curiosa: “não tenho como prová-lo, mas julgo ser genético. Julgo que furões de grandes dimensões como os americanos (Figura 13) estão predispostos e furões como os ingleses, de pequenas dimensões, não estão (Figura 14).” A bibliografia não suporta esta teoria, já que os furões na Rússia são de grandes dimensões e não apresentam elevada incidência de patologia adrenal. Assim, reformula-se a hipótese: furões que foram artificialmente selecionados para tamanho e pelagem lustrosa e que sofreram “inbreeding”, tal como os furões americanos, são predispostos a patologia adrenal, o mesmo ocorrendo noutros países como a Holanda, Japão e Espanha, onde também existem grandes criadores que selecionam os seus furões e importam ou importaram furões dos EUA para ajudar nessa seleção. Não foi encontrada bibliografia que refute esta teoria, já que os furões russos são naturalmente de maiores dimensões, não tendo sido selecionados para tal. Os furões no centro de recuperação em Inglaterra são alimentados com ração e mantidos “indoor” com fotoperíodos artificiais, tal como em Espanha. São todos esterilizados com cerca de 5 a 6 meses de idade e, por motivos económicos, a nenhum é colocado implante de deslorrelina profilático, por ser um centro de recuperação. Ainda assim, a prevalência de patologia adrenal é muito menor do que observada na Clínica Veterinária Exotics em Barcelona, onde muitos dos furões têm proprietários preocupados e alertados, pelo que requerem colocação de implantes profiláticos de deslorrelina ou injeções profiláticas anuais de acetato de leuprorrelina.

Caso clínico 1:

Nome: Rantamplam

História: macho castrado, com 5 anos de idade, vacinado e desparasitado. Come ração de furão (Marshall®) e não faz prevenção de patologia adrenal.

Passado médico: estomatite em 2011 e enterite em Maio de 2013.

1 de Outubro de 2013:

Exame físico: alopecia simétrica na zona interescapular e cabeça com prurido associado (figura 15). Não foram detetadas mais alterações.

Ecografia: adrenal direita aumentada de tamanho e heterogénica (figura 16). Um dos polos da glândula tem 4,8 mm de espessura, sendo o limite 3,9 mm para a glândula ser considerada normal.

Tratamento: Implante de deslorrelina 4,7 mg da Virbac®, com repetição da eco em 2 meses.

Caso clínico 2:

Nome: Hamlet

História: Macho, castrado antes do ano de idade, com 5 anos e meio de idade.

1ª consulta em Setembro de 2013: alopecia inicial na cauda, sem outras alterações.

2ª consulta Outubro de 2013: alopecia progressiva na base da cauda e orelhas. Não foram detetadas outras alterações.

Ecografia: adrenal esquerda aumentada de tamanho e tipicamente arredondada (figura 17). Ambos os polos estão aumentados com 5,5 mm de espessura.

Tratamento: Implante de deslorrelina 4,7 mg da Virbac. Este furão encontrava-se num protocolo preventivo com injeções de 200 µg de acetato de leuprorrelina (Ginecrin®), im, anualmente, em inícios de Janeiro, desde a altura em que foi castrado.

Caso clínico 3:

Nome: Tuli

História: macho, castrado, com 5 anos e meio de idade, com 792 g e não faz prevenção de patologia adrenal.

Outubro de 2013:

Exame físico: alerta, alopecia simétrica do tronco, perda de peso e “pot-bellied appearance”. Não foram detetadas outras alterações.

Ecografia: adrenal direita com formato irregular, claramente aumentada de tamanho, hiperecogénica e heterogénica (figura 18). A adrenal esquerda está ecograficamente normal (figura 19).

Tratamento: Implante de deslorrelina de 4,7 mg.

Caso clínico 4:

Nome: Tutxa

História: fêmea, esterilizada, com 7 anos e meio de idade, que come ração comercial para furão (Marshall®). 1025 gramas de peso vivo. Vacinada mas não desparasitada. Não faz prevenção de patologia adrenal.

Passado Médico: Glaucoma em 2012

15 de Junho de 2013:

Exame físico: vulva muito edemaciada, massa abdominal evidente à visualização e palpação, estrangúria, fraqueza generalizada e letargia.

Exames complementares:

Glucómetro: 56 mg/dL sem jejum (o normal é ser superior a 70 após 4 horas de jejum).

Citologia vaginal: muitos neutrófilos e células basais, compatível com vaginite.

Ecografia: Imagem compatível com massa, heterogénica, que ocupa toda a cavidade abdominal (figura 20).

Diagnóstico: Adenocarcinoma adrenal com insulinoma concomitante (figura 21).

Tratamento: Não foi candidata a cirurgia devido à idade e ao tamanho do tumor. Tentou-se tratamento conservativo com 0,5 mg/kg de prednisolona po (Estilsona®), BID, para tentar controlar a sintomatologia provocada pelo insulinoma e injeções mensais de 200 µg de acetato de leuprorrelina (Ginecrin®), im, na tentativa de controlar a sintomatologia da patologia adrenal. Os donos foram instruídos a dividir a alimentação várias vezes ao dia para impedir crises hipoglicémicas. Em caso de crise foram instruídos a dar mel po em casa e a aumentar a dose de prednisolona para 2 mg/kg BID. Os sintomas de ambas as patologias não foram controlados com sucesso e em Novembro de 2013 fez-se eutanásia.

NOTA FINAL

Com esterilização precoce, o córtex adrenal do furão na puberdade é estimulado a produzir hormonas sexuais, mas o “feedback” negativo não é eficaz, pelo que as hormonas se encontram permanentemente elevadas em circulação. Assim, podem desenvolver a doença precocemente, com cerca de 2-3 anos de idade, tendo sido documentado em furões com apenas 8 meses de idade. Assim, caso se opte por esterilização, esta deve ser realizada após a primeira época reprodutiva e, os furões esterilizados devem entrar num programa preventivo, recorrendo a implantes de deslorrelina, porque ainda têm risco elevado de desenvolver a doença. Assim, o ideal é deixar o furão intacto. Esterilização química com implante de deslorrelina de 4,7 mg provoca infertilidade no furão macho que pode durar de 12 a 24 meses, e pode controlar a agressividade, o comportamento sexual e o mau odor, segundo estudos da empresa fabricante (Virbac®). Nas fêmeas, segundo a mesma empresa, há prevenção do cio e do hiperestrogenismo, além de controlo do mau odor. No entanto, o implante geralmente induz um estro de uma a duas semanas em fêmeas intactas antes de inibição completa, pelo que nesse período a fêmea não pode estar junto com machos. O implante deve ser colocado na puberdade assim que o furão adquire odor almiscarado e um indicador de que é necessário um novo implante é o reaparecimento do mau odor. Em fêmeas, nunca deve ser introduzido um implante quando esta já se encontra em estro, sob pena de poder provocar hiperestrogenismo iatrogénico. A principal desvantagem do implante é provocar uma inibição do cio somente temporária, não sendo um método definitivo.

A prevenção é a chave atualmente, evitando manter furões com a doença medicados toda a vida. Nos EUA, os furões com 3 a 4 anos de idade já entram num programa geriátrico onde são examinados duas vezes por ano, com análises sanguíneas e ecografias abdominais. Os furões geriátricos frequentemente padecem de patologia adrenal, insulinoma, linfoma e cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, sendo comum nos EUA as neoplasias endócrinas surgirem quando o furão tem apenas 2 a 3 anos. A prevenção ideal atualmente é o implante de deslorrelina sem esterilização cirúrgica, porém, é prática comum a introdução de implante após esterilização, por esta ainda ser uma prática recomendada, como verificado tanto na Clínica Veterinária Exóticos em Barcelona, como no Ashlands Veterinary Center & Animal Hospital em Glusburn.

Atualmente o tratamento ideal continua a ser adrenalectomia. Na ausência de um bom cirurgião e se o proprietário não desejar que o caso seja referido para um por motivos económicos, a segunda melhor opção é o implante de deslorrelina, que na prática clínica leva a resultados semelhantes aos da adrenalectomia na maioria das vezes.

Bibliografía

Antinoff N, Hahn K (2004) "Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics" **Veterinary Clinics of Exotic Animals** 7, 579-625

Badia X, Bueno J (2012) "Caso clínico 7: Celo persistente y enfermedad adrenal en Hurón (*Mustela putorius furo*)" *In* Badia X, Bueno J (Eds.) **Casos clínicos de animales exóticos**, Servet editorial, 44-49

Beeber N (2011) "Surgical Management of Adrenal Tumors and Insulinomas in Ferrets" **Journal of Exotic Pet Medicine** 20(3), 206-216

Bensignor E (2010) "Carnívoros domésticos: el hurón" *in* Bensignor E (Ed.) **Dermatología de los NAC Nuevos Animales de Compañía**, Servet, 18-19

Bixler H, Ellis C (2004) "Ferret Care and Husbandry" *in* Schulte M, Rupley A (Eds.) **VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA, Exotic Animal Practice**, Elsevier Saunders, 227-253

Brown S (2004) "Basic Anatomy, Physiology and Husbandry" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 2º Ed, Saunders Elsevier, 8-10

Capello V (2009) "Ferrets: common surgical procedures" *in* Keeble E, Meredith A (Eds.) **BSAVA Manual of Rodents and Ferrets**, BSAVA, 259-261

Chen S (2010) "Advanced Diagnostic Approaches and Current Medical Management of Insulinomas and Adrenocortical Disease in Ferrets (*Mustela putorius furo*)" **Veterinary Clinics of Exotic Animals** 13, 439-452

Evans H, An N (1998) "Anatomy of the Ferret" *in* Fox J (Ed.) **Biology and Diseases of the FERRET**, 2º Ed, Williams & Wilkins, 59

Fox J (1998) "Taxonomy, History and Use" *in* Fox J (Ed.) **Biology and Diseases of the FERRET**, 2º Ed, Williams & Wilkins, 3

Fox J, Bell J (1998) "Growth, Reproduction and Breeding" in Fox J (Ed.) **Biology and Diseases of the FERRET**, 2º Ed, Williams & Wilkins, 211-220

Fox J, Marini R (1998) "Diseases of the Endocrine System" in Fox J (Ed.) **Biology and Diseases of the FERRET**, 2º Ed, Williams & Wilkins, 291-297

Gould W, Reimers T, Bell J *et al.* (1995) "Evaluation of urinary cortisol: creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets" **Journal of American Veterinary Medicine Association** 206, 42-46

Hammond E, Wolf T (2010) "Hurones" in Aguilar R, Hernández S, Divers S, Perpiñán D (Eds.) **Atlas de Medicina de ANIMALES EXÓTICOS**, 2º Ed, Editorial Inter-Médica, 413-415

Hoppes S (2010) "The Senior Ferret (*Mustela Putorius Furo*)" **Veterinary Clinics of Exotic Animals** 13, 107-122

Hoppmann E, Barron H (2007) "Topics in Medicine and Surgery Ferret and Rabbit Dermatology" **Journal of Exotic Pet Medicine** 16(4), 225-237

Jiménez J (2009) "Hurones" in Jiménez J, Domingo R, Crosta L, Martínez-Silvestre A (Eds.) **Manual Clínico De Animales Exóticos**, Multimédica Ediciones Veterinarias, 59-60

Johnson-Delaney C (2004) "Medical Therapies for Ferret Adrenal Disease" **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine** 13(1), 3-7

Johnson-Delaney C (2005) "Melatonin study with 4 intact adult male ferrets and 2 adrenal disease ferrets" **Exotic Mammal Medicine and Surgery** 3, 7-10

Johnson-Delaney C (2006) "Ferret Adrenal Disease: 2006 Prespective" **SELECTED PAPERS FROM THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON EXOTICS 2006** 8(3), 31-34

Jong M, Schoemaker N, Mol J (2013) "Expression of sfrp1 and activation of the Wnt pathway in the adrenal glands of healthy ferrets and neutered ferrets with hyperadrenocorticism" **Veterinary Journal** 196(2), 176-80

Kujiten A, Schoemaker N, Voorhout G (2007) "Ultrasonographic visualization of the adrenal glands of healthy ferrets and ferrets with hyperadrenocorticism" **Journal of American Animal Hospital Association** 43, 78-84

Lewington J (2007) "Classification, history and current status of ferrets" *in* Lewington J (Ed.) **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**, 2º Ed, SAUNDERS ELSEVIER, 3-14

Lewington J (2007) "Accommodation" *in* Lewington J (Ed.) **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**, 2º Ed, SAUNDERS ELSEVIER, 34-56

Lewington J (2007) "Nutrition" *in* Lewington J (Ed.) **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**, 2º Ed, SAUNDERS ELSEVIER, 57-84

Lewington J (2007) "Reproduction and genetics" *in* Lewington J (Ed.) **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**, 2º Ed, SAUNDERS ELSEVIER, 86

Lewington (2007) "Endocrine diseases" *in* Lewington J (Ed.) **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**, 2º Ed, SAUNDERS ELSEVIER, 346-364

Lightfoot T, Rubinstein J, Aiken S *et al.* (2012) "Soft Tissue Surgery" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 3º Ed, ELSEVIER SAUNDERS, 145-150

Ludwig L, Aiken S (2004) "Soft Tissue Surgery" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 2º Ed, Saunders Elsevier, 126-129

Murray J (2005) "Melatonin implants: na option for use in the treatment of adrenal disease in ferrets" **Exotic Mammal Medicine and Surgery** 3, 1-6

Oglesbee B (2006) "Enfermedad Adrenal" *in* Oglesbee B (Ed.) **La Consulta Veterinaria en 5 Minutos Hurones Y Conejos**, Blackwell Publishing, 43-45

O'Malley B, Lewington J (2005) "Hurones" *in* O'Malley (Ed.) **ANATOMIA Y FISIOLÓGÍA CLÍNICA DE ANIMALES EXÓTICOS**, Elsevier Limited, 309-312

Paul-Murphy J, O'Brien R, Ramer J (2001) "Melatonin use in ferret adrenal gland disease" **Procedures of North America Veterinary Conference** 15, 897

Peterson R 2nd, Kiupel M, Bielinska M *et al.* (2004) "Transcription factor GATA-4 is a marker of anaplasia in adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*)" **Veterinary pathology** 41(4), 446-9

Powers L, Brown S (2012) "Basic Anatomy, Physiology, and Husbandry" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 3^o Ed, ELSEVIER SAUNDERS, 4-8

Quesenberry K, Rosenthal K (2004) "Endocrine Diseases" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 2^o Ed, Saunders Elsevier, 83-87

Ramer J, Benson K, Morrisey J *et al.* (2006) "Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets" **Journal of American Veterinary Medicine Association** 229, 1743-8

Rosenthal K (2003) "Ferrets" *in* Foster A, Foil C (Eds.) **BSAVA Manual of Small Animal Dermatology**, 2^o Ed, BSAVA, 255

Rosenthal K, Wyre N (2012) "Endocrine Diseases" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 3^o Ed, ELSEVIER SAUNDERS, 86-91

Schoemaker N (2009) "Ferrets: endocrine and neoplastic diseases" *in* Keeble E, Meredith A (Eds.) **BSAVA Manual of Rodents and Ferrets**, BSAVA, 322-325

Schoemaker N (2010) "Ferrets, skunks and otters" *in* Meredith A, Johnson-Delaney C (Eds.) **BSAVA Manual of Exotic Pets**, 5^o Ed, BSAVA, 134-135

Schoemaker N, Teerds K, Mol J *et al.* (2002) "The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets" **Molecular Cell Endocrinology** 197(1-2), 117-25

Simone-Freilicher E (2008) "Adrenal Gland Disease in Ferrets" **VETERINARY CLINICS Exotic Animal Practice** 11, 125-137

Swiderski J, Seim III H, MacPhail C *et al.* (2008) "Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004)" **Journal of American Veterinary Medicine Association** 232(9), 1338-1343

Wagner R, Piché C, Jöchle W *et al.* (2005) "Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease" **American Journal of Veterinary Research** 66, 910-914

Weiss C, Williams B, Scott J *et al.* (1999) "Surgical treatment and long-term outcome of ferrets with bilateral adrenal tumor or adrenal hyperplasia: 56 cases (1994-1997)" **Journal of American Veterinary Medicine Association** 215, 820-823

Williams B, Weiss C (2003) "Ferret neoplasia" *in* Quesenberry K, Carpenter J (Eds.) **Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery**, 2^o Ed, Saunders Elsevier, 91-106

Wolf T (2009) "Ferrets" *in* Mitchell M, Tully T (Eds.) **Manual of Exotic Pet Practice**, 1^o Ed, Saunders Elsevier, 362-363

ANEXO – Figuras da discussão e dos casos clínicos



Figura 13: Furão espanhol macho com características de linhagens americanas, de grandes dimensões, pelagem lustrosa, com 1,5 kg de peso vivo.



Figura 14: Furão inglês, sem seleção artificial para tamanho e pelagem, fêmea, com 0,5 kg de peso vivo (autorizado pelo Ashlands Veterinary Centre & Animal Hospital).



Figura 15: alopecia na zona interescapular e cabeça. Notar ligeiro eritema devido ao prurido associado (autorizado pela Clínica Veterinária Exóticos).



Figura 16: Glândula adrenal ecograficamente heterogênea, com um polo de 4,8 mm de espessura, sendo o limite normal 3,9 mm (cedido pela Clínica Veterinária Exóticos).

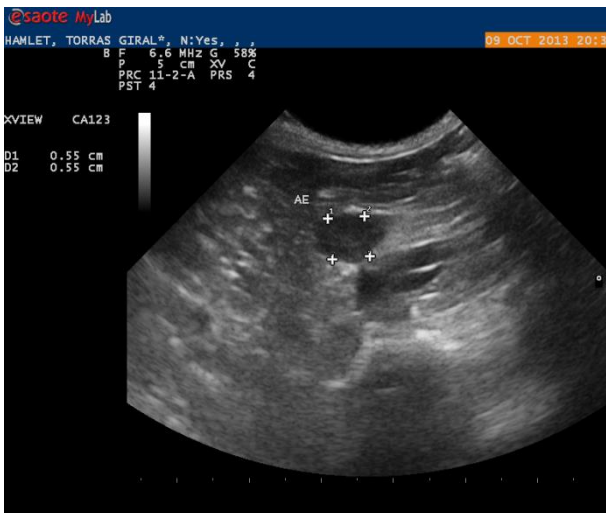


Figura 17: glândula adrenal com aparência tipicamente arredondada característica da patologia adrenal, aumentada de tamanho (cedido pela Clínica Veterinária Exóticos).

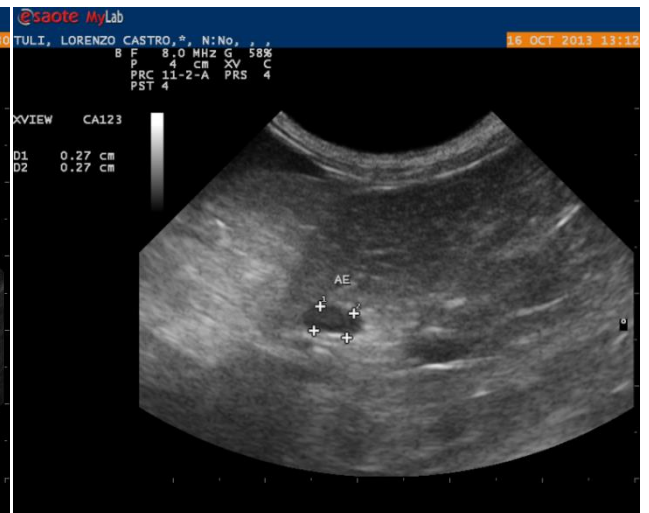


Figura 18: glândula adrenal ecograficamente normal (cedido pela Clínica Veterinária Exóticos).

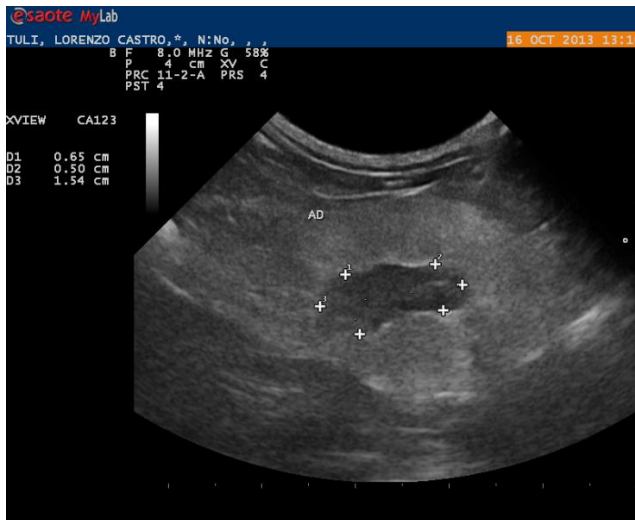


Figura 19: Glândula adrenal muito irregular e aumentada de tamanho (cedido pela Clínica Veterinària Exòtics).



Figura 20: Imagem ecogràfica compatível com massa que ocupa toda a cavidade abdominal do furão (cedido pela Clínica Veterinària Exòtics).



Figura 21: necròpsia do furão da figura 20. Massa abdominal compatível com adenocarcinoma adrenal e insulínoma concomitante (autorizado pela Clínica Veterinària Exòtics).