



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

## **ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
VETERINÁRIA**

### **CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA: MASTOCITOMA INTESTINAL FELINO**

**Magda Filipa Lopes Fortuna**

Orientadora: Doutora Elsa Duarte

Orientador: Dr. Hélio Oliveira

**Mestrado integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

Évora, 2018



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

## **ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
VETERINÁRIA**

### **CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA: MASTOCITOMA INTESTINAL FELINO**

**Magda Filipa Lopes Fortuna**

Orientadora: Doutora Elsa Duarte

Orientador: Dr. Hélio Oliveira

**Mestrado integrado em Medicina Veterinária**

Relatório de Estágio

Évora, 2018

*Para o meu avô Edgar, que chorou ao ver-me partir e choraria hoje, ao ver-me voltar.*

## **Agradecimentos**

Foi uma grande jornada, ingressar e concluir o curso de Medicina Veterinária, mas foi um caminho que não percorri sozinha e por isso, fica aqui um reconhecimento e agradecimento a todos aqueles que me querem bem e me são queridos.

À Doutora Elsa Duarte, um grande obrigado por me ter aceiteado como sua orientanda, pela ajuda, paciência, dedicação e conselhos. Obrigada por ter cativado a minha atenção para a beleza da medicina, em todas as aulas e ensinamentos transmitidos.

Ao Dr. Hélio Oliveira, orientador externo de estágio e amigo, agradeço a oportunidade de estagiar num hospital de referência, onde cresci como profissional e pessoa. Obrigada pela boa disposição, pelo fascínio pela medicina e pela vida, por todos os conselhos e votos de confiança.

É imperativo agradecer a toda a equipa do HVBV, por me mostrarem que o ambiente de trabalho é valioso, obrigada também a vós pelo voto de confiança e pela tranquilidade, humildade e sinceridade com que sempre me abordaram. Um agradecimento especial à Dr<sup>a</sup>. Carla Marrinhas e ao Dr. Hélder Craveiro, que disponibilizaram muito do seu tempo para me ajudarem em tudo o que eu precisasse, na elaboração deste trabalho final.

À equipa maravilha de estagiários, da qual tive o prazer de fazer parte, obrigada por me lembrarem que este ramo não precisa de ser competitivo e que tudo é mais fácil quando nos entreejudamos. Obrigada por descomplicarem todas as tarefas e por todas as gargalhadas partilhadas, levo-vos comigo para a vida.

À equipa da CVD qualquer agradecimento é sempre pouco, vocês são fantásticos. Obrigada por todas as oportunidades de estágio e votos de confiança, que me fazem crescer todos os dias. Obrigada por me receberem sempre de braços abertos.

Obrigada à cidade e Universidade de Évora, que me acolheu e presenciou grandiosas transformações, que me tornaram no que sou hoje. Um muito obrigado à minha família de praxe.

Obrigada à Nádía Ferreira, amiga de todos os momentos, desde que me lembro. Obrigada por esta amizade intemporal e incondicional, que me proporcionou incontáveis momentos para sorrir e um ombro para chorar quando é preciso.

À minha família, um agradecimento do tamanho do mundo, por me permitirem ingressar neste curso e superarem, comigo, todas as dificuldades que se atravessaram no caminho. Obrigada pela educação que me deram, da qual sou muito orgulhosa.

Renato Ferreira, obrigada por teres acreditado em mim quando nem eu acreditava em mim própria, por me dares motivos intermináveis para eu sorrir e por todas as quedas, que incansavelmente, me continuas a amparar. Obrigada por olhares para mim e gostares sempre do que vêes, obrigada pela amizade e amor que me demonstras todos os dias e por me conheceres como a palma da tua mão. A ti devo-te a minha felicidade diária, obrigada.

À Estrelinha, à Hachi e à Darky, as meninas que conquistaram o meu coração e me lembram todos os dias do meu amor pelos amigos de quatro patas, obrigada por essa felicidade tão genuína com que sempre me receberam e continuam a receber.

## **Resumo**

Este relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular, decorrido no Hospital Veterinário do Baixo Vouga, durante cinco meses. Encontra-se dividido em duas partes. A primeira componente é referente à casuística acompanhada ao longo do estágio, enquanto que a segunda consiste na revisão bibliográfica de mastocitoma intestinal felino, complementada com um caso clínico acompanhado durante o estágio. O mastocitoma intestinal felino é uma neoplasia maligna rara na prática clínica, constituindo, porém, o terceiro tumor intestinal mais frequente em gatos. Acomete, especialmente, gatos com uma idade média de treze anos. O seu diagnóstico envolve a associação entre vários exames, nomeadamente citológicos, histopatológicos, imunohistoquímicos e imagiológicos. O tratamento recomendado implica a resseção cirúrgica da massa tumoral, contudo, o tempo de sobrevivência pós-cirúrgico é relativamente curto. O prognóstico é reservado.

Palavras-chave: Clínica de animais de companhia, Gastroenterologia veterinária, Oncologia veterinária, Mastocitoma.

## **Abstract**

### **Small animals clinical practice: Feline intestinal mast cell tumor**

This report was elaborated following the traineeship at the Hospital Veterinário do Baixo Vouga, for five months. It is divided into two distinct parts. The first component covers the casuistry accompanied during traineeship, while the second component consists of a literature review of feline intestinal mast cell tumor, along with a case report followed during the internship. Feline intestinal mast cell tumor is a rare malignant neoplasm in the clinical practice. However, it is the third most frequent intestinal tumor in cats. It especially affects cats with an average of thirteen years. Its diagnosis involves the association between several exams, namely cytological, histopathological, immunohistochemical and imaging. The recommended treatment implicates surgical resection of the tumor, however, the postoperative survival time is relatively short and the prognosis is poor.

Keywords: Small animal practice, Veterinary gastroenterology, Veterinary oncology, Mast cell tumor.

## Índice de conteúdos

Índice de Gráficos .....	vii
Índice de Tabelas .....	vii
Índice de Esquemas .....	viii
Índice de Quadros .....	viii
Índice de Figuras .....	ix
Lista de siglas e abreviaturas .....	xi
Introdução.....	1
I. Relatório de casuística .....	1
1. Caracterização do local de estágio e equipa clínica .....	1
2. Descrição da casuística .....	2
2.1 Áreas clínicas e espécies contempladas .....	2
2.1.1 Clínica Médica .....	3
2.1.1.1 Ortopedia .....	4
2.1.1.2 Infeciologia e parasitologia .....	5
2.1.1.3 Gastroenterologia e glândulas anexas .....	7
2.1.1.4 Dermatologia e alergologia .....	8
2.1.1.5 Oncologia .....	9
2.1.1.6 Toxicologia .....	11
2.1.1.7 Teriogenologia e Neonatologia .....	12
2.1.1.8 Nefrologia e Urologia.....	13
2.1.1.9 Traumatologia e Urgência .....	15
2.1.1.10 Pneumologia e otorrinolaringologia.....	15
2.1.1.11 Cardiologia .....	17
2.1.1.12 Oftalmologia .....	18
2.1.1.13 Neurologia .....	19
2.1.1.14 Endocrinologia .....	20
2.1.1.15 Hematologia .....	22
2.1.1.16 Estomatologia.....	22
2.1.2 Clínica cirúrgica .....	23
2.1.2.1 Cirurgia de tecidos moles .....	23
2.1.2.2 Cirurgia ortopédica e neurocirurgia .....	24
2.1.2.3 Outros procedimentos cirúrgicos.....	25
2.1.2.4 Endocirurgia .....	26
2.1.3 Outros procedimentos .....	27
2.1.3.1 Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia .....	27

2.1.3.2	Meios complementares de diagnóstico laboratoriais .....	27
2.1.4	Medicina preventiva.....	29
II.	Monografia: Mastocitoma intestinal felino .....	32
1.	Características gerais dos mastócitos.....	32
2.	Mastocitomas felinos .....	35
3.1	Mastocitoma intestinal felino .....	37
3.1.1	Sintomatologia .....	37
3.1.2	Síndromes paraneoplásicas .....	38
3.1.2.1	Ulceração gastroduodenal .....	39
3.1.2.2	Atraso na cicatrização .....	39
3.1.2.3	Coagulopatias.....	39
3.1.2.4	Anemia .....	40
3.1.2.5	Reação anafilática .....	40
3.1.2.6	Febre .....	40
3.1.3	Diagnóstico .....	41
3.1.3.1	Exame de estado geral.....	41
3.1.3.2	CAAF e avaliação citológica.....	42
3.1.3.3	Histopatologia.....	44
3.1.3.4	Imunohistoquímica .....	48
3.1.3.5	Imagiologia .....	51
3.1.4	Estadiamento.....	52
3.1.5	Diagnósticos diferenciais.....	54
3.1.6	Terapêutica.....	55
3.1.6.1	Cirurgia .....	55
3.1.6.2	Radioterapia .....	56
3.1.6.3	Quimioterapia .....	56
3.1.6.3.1	Protocolos quimioterápicos .....	57
3.1.6.3.2	Efeitos adversos associados com a quimioterapia .....	59
3.1.6.3.3	Nutrição no paciente oncológico .....	60
3.1.6.3.4	Medidas de segurança em quimioterapia veterinária .....	61
3.1.6.4	Corticoterapia .....	62
3.1.6.5	Inibidores de tirosina cinase .....	62
3.1.6.5.1	Mesilato de masitinib (Masivet®) .....	64
3.1.6.5.2	Mesilato de Imatinib (Glivec®) .....	65
3.1.6.5.3	Fosfato de toceranib (Palladia®).....	65
3.1.6.6	Terapia de suporte .....	66
3.1.7	Prognóstico.....	67

3.1.7.1	Indicadores de prognóstico .....	68
3.1.7.1.1	Índice mitótico.....	68
3.1.7.2	Avaliação da atividade proliferativa .....	69
3.1.7.3	Expressão de Kit e mutações em cKit .....	69
4.	Aspetos comparativos com mastocitomas em canídeos .....	70
4.1	Mastocitomas viscerais em canídeos.....	70
5.	Aspetos comparativos com a medicina humana.....	72
6.	Relato de Caso clínico .....	74
7.	Discussão do caso clínico .....	80
8.	Conclusão.....	84
9.	Bibliografia .....	85



## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos pacientes por espécie (n=742) .....	2
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição da casuística, segundo as áreas clínicas assistidas, expressa em frequência absoluta (Fi).....	3

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Distribuição da casuística, segundo as áreas clínicas assistidas, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	3
<b>Tabela 2:</b> Distribuição da casuística na área de clínica médica, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	4
<b>Tabela 3:</b> Distribuição da casuística de ortopedia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	5
<b>Tabela 4:</b> Distribuição da casuística de infeciologia e parasitologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	6
<b>Tabela 5:</b> Distribuição da casuística de gastroenterologia e glândulas anexas, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	8
<b>Tabela 6:</b> Distribuição da casuística de dermatologia e alergologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	9
<b>Tabela 7:</b> Distribuição da casuística de oncologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	10
<b>Tabela 8:</b> Distribuição da casuística de Toxicologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	11
<b>Tabela 9:</b> Distribuição da casuística de Teriogenologia e neonatologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	13
<b>Tabela 10:</b> Distribuição da casuística de Nefrologia e urologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	14
<b>Tabela 11:</b> Distribuição da casuística de Traumatologia e urgência, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	15
<b>Tabela 12:</b> Distribuição da casuística de Pneumologia e otorrinolaringologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	16
<b>Tabela 13:</b> Distribuição da casuística de Cardiologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	17
<b>Tabela 14:</b> Distribuição da casuística de Oftalmologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	18
<b>Tabela 15:</b> Distribuição da casuística de Neurologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. .....	19

<b>Tabela 16:</b> Distribuição da casuística de Endocrinologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	21
<b>Tabela 17:</b> Distribuição da casuística da clínica cirúrgica, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	23
<b>Tabela 18:</b> Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	24
<b>Tabela 19:</b> Distribuição da casuística de Cirurgia ortopédica e neurocirurgia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	25
<b>Tabela 20:</b> Distribuição da casuística dos restantes procedimentos cirúrgicos não endoscópicos, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	26
<b>Tabela 21:</b> Distribuição da casuística de Endocirurgia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	26
<b>Tabela 22:</b> Distribuição da casuística de procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos, expressa em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	27
<b>Tabela 23:</b> Distribuição da casuística de procedimentos complementares laboratoriais, expressa em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	28
<b>Tabela 24:</b> Distribuição da casuística de medicina preventiva, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].	29

## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1:</b> Regulação bidireccional da função mastócitos-eosinófilos (Adaptado de Shakoory <i>et al.</i> , 2004)	35
<b>Esquema 2:</b> Objetivos na abordagem diagnóstica ao paciente	52
<b>Esquema 3:</b> Elementos essenciais ao estadiamento dos pacientes	54

## Índice de Quadros

<b>Quadro 1:</b> Classificação anatómica do mastocitoma felino	36
<b>Quadro 2:</b> Vantagens e desvantagens da citologia	44
<b>Quadro 3:</b> Indicações de punção por agulha fina, com e sem aspiração	44
<b>Quadro 4:</b> Vantagens e desvantagens da histopatologia	46
<b>Quadro 5:</b> Classificação histopatológica de mastocitoma intestinal felino	47
<b>Quadro 6:</b> Padrões de expressão de Kit (Adaptado de Sabbatini & Bettini, 2010; Sabbatini <i>et al.</i> , 2015)	51
<b>Quadro 7:</b> Protocolo quimioterápico de Vimblastina e Prednisona estipulado para o tratamento de mastocitomas cutâneos em canídeos (Adaptado de De Nardi <i>et al.</i> , 2018).	59

<b>Quadro 8:</b> Protocolo de administração semanal de Toceranib, em gatos (Adaptado de Berger <i>et al.</i> , 2018).....	66
<b>Quadro 9:</b> Vantagens e desvantagens do índice mitótico, como fator prognóstico.....	68

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> CAAF de massa intestinal num gato. Diagnóstico de mastocitoma intestinal felino (imagem gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV). .....	43
<b>Figura 2:</b> CAAF de nódulo cutâneo num gato. Diagnóstico de mastocitoma cutâneo felino (imagem gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV). .....	43
<b>Figura 3:</b> Coloração Giemsa evidencia grânulos metacromáticos (Halsey <i>et al.</i> , 2010). O mesmo efeito é obtido com Azul de Toluidina. ....	46
<b>Figura 4:</b> Coloração histoquímica Tricrómio de Masson, evidenciando o colagénio estromal de azul (Halsey <i>et al.</i> , 2010).....	46
<b>Figura 5:</b> Tipos morfológicos de mastocitoma intestinal felino. a) e b) Mastocitoma intestinal felino bem diferenciado. c) e d) Mastocitoma intestinal felino moderadamente diferenciado. e) e f) Mastocitoma intestinal felino pouco diferenciado. Hematoxilina e eosina, a), c), e) x200 e b), d), f) x1000 (Sabattini <i>et al.</i> , 2015). .....	48
<b>Figura 6:</b> Estrutura de Kit. (Adaptado de Taylor & Metcalfe, 2000; Yarden & Ullrich, 1988; Sabattini <i>et al.</i> , 2013). .....	49
<b>Figura 7:</b> Padrões de expressão Kit em mastocitoma intestinal felino. a) fraca positividade membranosa de Kit (Padrão 1), b) positividade paranuclear focal de Kit (Padrão 2), c) Positividade citoplasmática difusa (Padrão 3). Hematoxilina (x1000) (Sabattini <i>et al.</i> , 2015)....	51
<b>Figura 8:</b> Localização do <i>buffy-coat</i> , após centrifugação de tubo de EDTA com amostra sanguínea.....	53
<b>Figura 9:</b> Imagem obtida durante a ressecção cirúrgica de massa intestinal, num gato com mastocitoma intestinal (Kim <i>et al.</i> , 2017). .....	55
<b>Figura 10:</b> Atividade dos TKI na inibição de Kit (Adaptado de Blackwood <i>et al.</i> , 2012). .....	63
<b>Figura 11:</b> Imagem de massas neoplásicas presentes no jejuno de um cão com mastocitoma intestinal, observadas durante a laparotomia exploratória (setas pretas). Linfonodos mesentéricos aumentados (setas vermelhas) (Takahashi <i>et al.</i> , 2000). .....	71
<b>Figura 12:</b> Esfregaço sanguíneo de um cão com mastocitoma visceral (Takahashi <i>et al.</i> , 2000). .....	71
<b>Figura 13:</b> Mastocitose cutânea difusa em placa, numa criança (Castells <i>et al.</i> , 2011). .....	72
<b>Figura 14:</b> Pápulas eritematosas difusas dispersas na região abdominal e inguinal de um gato Sphynx diagnosticado com urticaria pigmentosa felina (Vitale <i>et al.</i> , 1996). .....	72
<b>Figura 15:</b> Felídeo, Najó, 14 anos .....	74

<b>Figura 16:</b> Imagem ecográfica revelando a presença de nódulo a nível intestinal. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	75
<b>Figura 17:</b> Imagem ecográfica revelando hipocogenicidade pancreática, dimensões aumentadas, bordos arredondados e ducto pancreático dilatado. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	75
<b>Figura 18:</b> Imagem ecográfica revelando a presença de nódulo entre o baço e o pâncreas, com possível conexão ao baço. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	76
<b>Figura 19:</b> Imagem ecográfica, revelando o rim esquerdo, com boa diferenciação cortico-medular. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	76
<b>Figura 20:</b> Imagem ecográfica, revelando o rim direito, com boa diferenciação cortico-medular. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	76
<b>Figura 21:</b> CAAF massa intestinal, evidenciando uma população de células redondas (mastócitos) com escassa granulação e, portanto, pouco nível de diferenciação (imagem gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV). ....	77
<b>Figura 22:</b> Imagem ecográfica, revelando o pâncreas, de dimensões aumentadas e bordos irregulares. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	79
<b>Figura 23:</b> Imagem ecográfica, evidenciando o nódulo, com cerca de um centímetro de diâmetro, no corpo do pâncreas. Gentilmente cedida pela Dr <sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV. ....	79

## **Lista de siglas e abreviaturas**

**ACTH** - *Adrenocorticotropic hormone* (Hormona adrenocorticotrópica)

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AHIM** – Anemia hemolítica imunomediada

**AINE** – Antiinflamatório não-esteróide

**ALP** – *Alkaline phosphatase* (Fosfatase alcalina)

**ALT** – *Alanine transaminase* (Alanina aminotransferase)

**BID** – *Bis in die* (Duas vezes por dia)

**CAAF** – Citologia aspirativa por agulha fina

**CAV** – *Canine adenovirus* (Adenovírus canino)

**CDV** – *Canine distemper virus* (Vírus da esgana)

**CID** – Coagulação intravascular disseminada

**CIV** – *Canine influenza virus* (Vírus da influenza canina)

**cKit** – Proto-oncogene que codifica o recetor de tirosina cinase (Kit)

**CMD** – Cardiomiopatia dilatada

**CMH** – Cardiomiopatia hipertrófica

**CMR** – Cardiomiopatia restritiva

**CPiV** – *Canine parainfluenza virus* (Vírus da parainfluenza canina)

**CPV** – *Canine parvovirus* (Parvovírus canino)

**DAPP** – Dermatite alérgica à picada da pulga

**DM** – *Diabetes mellitus*

**DU** – Densidade urinária

**EEG** – Exame de estado geral

**ELISA** – *Enzyme-linked immunosorbent assay*

**FCV** – *Feline calicivirus* (Calicivírus felino)

**FeLV** – *Feline leukaemia virus* (Vírus da leucose felina)

**FGF** – *Fibroblast growth factor* (Fator de crescimento de fibroblastos)

**FHV-1** – *Feline herpesvirus* (Herpesvírus felino)

**Fi** – Frequência absoluta

**FIC** – *Feline idiopathic cystitis* (Cistite idiopática felina)

**Fip** – Frequência absoluta por família taxonómica ou grupo

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

**FLUTD** – *Feline low urinary tract disease* (Doença do trato urinário inferior felino)

**FPV** – *Feline panleukopenia virus* (Vírus da panleucopénia felina)

**fr(%)** – Frequência relativa

**GAG** - Glicosaminoglicanos

**G1** – Período do ciclo celular, durante a interfase

**HPF** – *High power field* (campos a alta ampliação)

**HTC** - Hematócrito

**HVBV** – Hospital Veterinário do Baixo Vouga

**HVUC** – Hospital Veterinário Universitário de Coimbra

**H1, H2, H3, H4** - Recetores de histamina

**IgD** – Imunoglobulina D

**IgE** – Imunoglobulina E

**IL** – Interleucinas

**IM** - Intramuscular

**IV** - Intravenoso

**Kit (CD117)** – Recetor de tirosina cinase

**Ki67** – Antígeno Ki67

**LPR** – *Late phase reactions* (Reações de fase tardia)

**M** – Fase mitótica do ciclo celular

**NaCl 0,9%** - Solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico)

**OVH** - Ovariohisterectomia

**PCR** – *Polymerase chain reaction*

**PDGFR** – Platelet-derived growth factor receptor (Recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas)

**PIF** – Peritonite infecciosa felina

**PNS** – Síndromes paraneoplásicas

**PU/PD** – Poliúria e polidipsia

**PT** – Proteínas totais

**RM** – Ressonância magnética

**SAMe** – S-adenosil-L-metionina

**SAT** – *Slide agglutination test*

**SC** - Subcutâneo

**SCF** – *Stem cell factor* (Fator de célula tronco)

**SID** – *Semel in die* (Uma vez por dia)

**SNAP** – teste comercial rápido baseado no método ELISA

**SOS** – Situação de necessidade de socorro

**TAC** – Tomografia axial computadorizada

**TID** – *Ter in die* (Três vezes por dia)

**TNF $\alpha$**  – *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (Fator de necrose tumoral  $\alpha$ )

**TPLO** – *Tibial plateau leveling osteotomy*

**TSH** – *Thyroid stimulating hormone* (Hormona estimulante da tiroide)

**TT3** – Triiodotironina total

**TT4** – Tiroxina total

**T4** - Tiroxina

**VEGFR** – *Vascular endothelial growth factor receptor* (Recetor do fator de crescimento endoteliovascular)

**v-Kit** – Oncogene presente no vírus do sarcoma felino

**$\mu$ -htc** – micro-hematócrito

## **Introdução**

O presente relatório incide sobre as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular, parte integrante do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O estágio decorreu no Hospital Veterinário do Baixo Vouga (HVBV), em Águeda, desde o dia 1 de setembro de 2017 até ao dia 31 de janeiro de 2018.

A realização do estágio curricular teve como principal objetivo a consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Mais do que isso, foi possível adquirir novas competências nas mais variadíssimas áreas clínicas, tal como ganhar cada vez mais experiência e confiança na realização de certos procedimentos médico-veterinários, essenciais ao bom desempenho futuro.

Este relatório é constituído por duas partes. A primeira envolve um relatório de casuística, onde são descritos dados referentes aos procedimentos e casos acompanhados ao longo do período de estágio. Na segunda parte é apresentado o estudo de uma entidade clínica acompanhada durante o estágio curricular, nomeadamente o mastocitoma intestinal felino. Inicialmente é feita uma revisão bibliográfica sobre o tema e, seguidamente, é relatado e discutido o caso acompanhado, a título de exemplo da matéria abordada.

### **I. Relatório de casuística**

#### **1. Caracterização do local de estágio e equipa clínica**

O HVBV é composto por dois consultórios gerais e um consultório específico para gatos, uma sala de visitas, uma sala de ecografia e outra de radiografia, uma sala de quimioterapia, uma sala de cirurgia e outra de endoscopia. A sala de cirurgia possui capacidade para a realização de duas cirurgias em simultâneo. Possui um internamento geral, amplo e que pode ser constantemente vigiado a partir de qualquer local do hospital, um internamento específico para gatos e outro para animais infectocontagiosos. Tem, ainda, uma maternidade, um laboratório de análises e uma sala de cuidados estéticos (banhos e tosquias).

O hospital oferece um serviço permanente de 24 horas por dia, durante todo o ano, englobando consultas, internamento, endoscopia, ecografia e radiografia, urgências e consultas ao domicílio. O corpo clínico é composto por uma equipa com cerca de 20 funcionários, dotada de médicos, enfermeiros e auxiliares veterinários, estando sempre presentes estagiários tanto de medicina como de enfermagem veterinária, em processo de estágio curricular ou extracurricular. Os estagiários desempenham as suas atividades segundo um sistema rotativo de tarefas, passando por todos os serviços e áreas clínicas, sendo os fins-de-semana alternadamente distribuídos. Em cada grupo de estagiários é nomeado um chefe de estagiários, que fica encarregue de que todas as tarefas são cumpridas em conformidade, sendo também



responsável pela execução dos horários do novo grupo de estagiários, adquirindo assim, não só competências clínicas, mas também de sentido de justiça e cidadania.

## 2. Descrição da casuística

O HVBV possui um elevado número de casuística, tendo inclusive este período de estágio sido considerado, pelos clínicos, como pouco habitual devido ao aumento da casuística face a anos anteriores. Este relatório encontra-se dividido em quatro grandes áreas, incluindo a medicina preventiva, a clínica médica, a clínica cirúrgica e outros procedimentos. Em cada uma delas são apresentadas, em tabelas, as entidades clínicas ou procedimentos em causa com as respetivas frequência absoluta de cada espécie (Fip), frequência absoluta (Fi), frequência relativa [fr(%)] e número total de casos observados. As áreas médicas apresentadas são acompanhadas de uma breve revisão bibliográfica, incidindo maioritariamente, sobre a afeção com maior expressão em cada uma delas. Apenas a área da traumatologia e urgência não possui revisão, devido à variabilidade da casuística, não havendo sobreexpressão clara de uma afeção.

### 2.1 Áreas clínicas e espécies contempladas

Tendo em conta a distribuição de espécies, a mais frequentemente encontrada durante o estágio foi a espécie canina (*Canis lupus familiaris*) com uma fr(%) de 71,16% (n=528). A segunda espécie mais frequente foi a espécie felina (*Felis catus*) com uma fr(%) de 24,8% (n=184). As espécies exóticas foram as menos frequentes em ambiente hospitalar, traduzindo-se numa fr(%) de 4,04% (n=30). O total de animais acompanhados foi, portanto, de 742 (Gráfico 1).

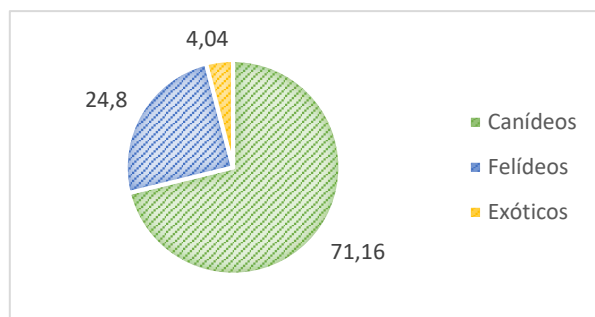


Gráfico 1: Distribuição dos pacientes por espécie (n=742)

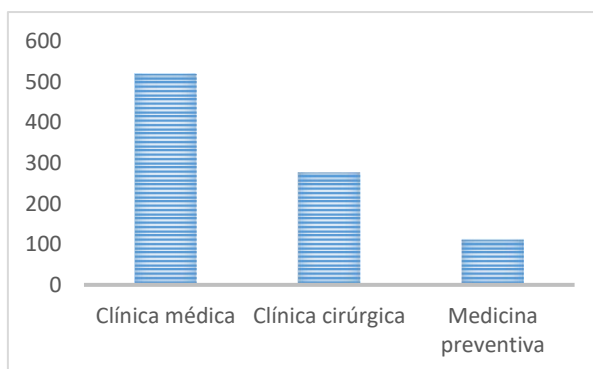
Ainda assim, o número de espécies exóticas consultadas, internadas e/ou sujeitas a outros procedimentos clínicos tem vindo a aumentar, sugerindo uma maior tendência da parte da população na escolha destes animais, como animais de companhia. Este total de espécies exóticas acompanhadas ao longo do período de estágio incluíram duas cobras-do-milho (*Pantherophis guttatus*), sete coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*), dois porquinhos-da-

índia (*Cavia porcellus*), um agapornis (*Agapornis nico*), três papagaios-de-frente-branca (*Amazona albifrons*), quatro papagaios-de-frente-azul (*Amazona aestiva*), quatro papagaios-cinzentos (*Psittacus erithacus*), uma arara-canindé (*Ara ararauna*), um camaleão-do-lémen (*Chamaeleo calyptrotus*), quatro dragões barbudos (*Pogona vitticeps*) e uma tartaruga-de-orelha-vermelha (*Trachemys scripta*).

Relativamente às áreas clínicas abordadas, a clínica médica assume maior representatividade, com 520 casos (57,27%), a clínica cirúrgica encontra-se envolvida em 277 casos (30,51%) e a medicina preventiva possui a menor percentagem, com 111 casos (12,22%). 908 é o número total de casos acompanhados (Tabela 1, gráfico 2). O número de pacientes é inferior ao número de casos acompanhados, visto que muitos deles possuíam mais do que uma afeção e/ou alguns dos casos apresentam-se englobados em mais do que uma área clínica.

**Tabela 1: Distribuição da casuística, segundo as áreas clínicas assistidas, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Área clínica	Fip			Fi	fr(%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Clínica Médica</b>	360	137	23	520	57,27
<b>Clínica cirúrgica</b>	192	81	4	277	30,51
<b>Medicina Preventiva</b>	91	11	9	111	12,22
<b>Total</b>	643	229	36	908	100



**Gráfico 2: Distribuição da casuística, segundo as áreas clínicas assistidas, expressa em frequência absoluta (Fi).**

### 2.1.1 Clínica Médica

A clínica médica inclui várias áreas que serão contabilizadas e brevemente exploradas neste relatório, por ordem decrescente de frequência em ambiente hospitalar. As espécies exóticas contabilizadas nesta secção incluem quatro coelhos, três porquinhos-da-índia, um camaleão-do-lémen, dois dragões-barbudos, um agapornis, três papagaios-de-frente-branca, quatro papagaios-de-frente-azul, três papagaios cinzentos, uma arara-canindé e uma tartaruga. Os felídeos apresentam maior expressividade nas áreas de nefrologia e urologia, oncologia e estomatologia. Nas restantes áreas, os canídeos são a espécie mais representada (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição da casuística na área de clínica médica, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Clínica médica	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Ortopedia	68	17	3	88	16,92
Infecçiology e Parasitologia	42	23	3	68	13,08
Gastroenterologia	37	11	8	56	10,77
Dermatologia e Alergologia	49	7	0	56	10,77
Oncologia	24	27	0	51	9,81
Toxicologia	41	2	3	46	8,85
Teriogenologia e Neonatologia	27	8	2	37	7,12
Nefrologia e Urologia	9	20	0	29	5,58
Traumatologia e Urgência	17	7	1	25	4,81
Pneumologia e otorrinolaringologia	9	4	0	13	2,5
Cardiologia	10	7	0	17	3,27
Oftalmologia	9	2	1	12	2,31
Neurologia	9	0	1	10	1,92
Endocrinologia	7	0	1	8	1,54
Hematologia	2	0	0	2	0,38
Estomatologia	0	2	0	2	0,38
<b>Total</b>	<b>360</b>	<b>137</b>	<b>23</b>	<b>520</b>	<b>100</b>

### 2.1.1.1 Ortopedia

A ortopedia é a especialidade médica e cirúrgica que incide sobre as doenças do aparelho locomotor e constitui a área com maior representatividade. O número de pacientes que surgiu em meio hospitalar com múltiplas fraturas e/ou luxações após atropelamentos ou ataques por outros animais foi bastante elevado. O HVBV trabalha em conjunto com o HVUC, recebendo e reencaminhando inúmeros casos de ortopedia, o que contribui em grande escala para o aumento da casuística. Os canídeos foram a espécie com maior expressão, estando também envolvidos um papagaio-cinzento, um dragão-barbudo e uma arara-canindé, de entre as espécies exóticas.

A lesão mais frequente foi a fratura de fêmur e a luxação coxofemoral. O papagaio-cinzento apresentava luxação coxofemoral, a arara-canindé apresentava fratura tíbio-társica e o dragão barbudo apresentava fratura metacarpiana por hiperparatiroidismo nutricional secundário (Tabela 3).

Uma fratura óssea implica a perda completa ou incompleta da continuidade anatômica, resultando na instabilidade mecânica do osso. A reparação de ossos longos fraturados pode ser dividida em dois processos de cicatrização e restauração. A cicatrização primária inclui uma tentativa direta do córtex, no restabelecimento da continuidade entre os fragmentos ósseos, ocorrendo exclusivamente quando o alinhamento dos fragmentos e a diminuição do movimento interfragmentário são garantidos pela fixação interna rígida. A cicatrização secundária, ou espontânea, envolve a reação do perióstio e dos tecidos moles em torno do local da fratura, face

à lesão. A reação do perióstio é fundamental para a lesão óssea, sendo estimulada pela limitação dos movimentos dos fragmentos e inibida pela fixação rígida<sup>1</sup>.

**Tabela 3: Distribuição da casuística de ortopedia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Ortopedia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Discoespondilose	8	0	0	8	9,10
Displasia da anca	7	0	0	7	7,95
Displasia do cotovelo	2	0	0	2	2,27
Fissura metacarpiana	0	1	1	2	2,27
Fratura de metacarpo e falanges	3	2	0	5	5,68
Fratura coxal	4	4	0	8	9,10
Fratura de fêmur	13	3	0	16	18,18
Fratura de tíbia	7	3	0	10	11,36
Fratura tíbio-társica	0	0	1	1	1,14
Fratura de rádio	4	2	0	6	6,82
Fratura de ulna	0	2	0	2	2,27
Fratura de úmero	2	0	0	2	2,27
Luxação coxofemoral	15	0	1	16	18,18
Luxação de rótula	2	0	0	2	2,27
Rotura do ligamento cruzado cranial	1	0	0	1	1,14
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

### 2.1.1.2 Infecologia e parasitologia

Esta área foi a segunda mais comum na clínica médica, com os canídeos a dominarem a maioria das afeções. A afeção mais frequente foi a gastroenterite parvovírica, com 30,88% dos casos. Os gatos apresentaram, como afeção mais frequente, a imunodeficiência felina (FIV), com 17,65% dos casos. Das espécies exóticas, apresentaram-se dois papagaios-de-frente-azul e um papagaio-de-frente-branca com aspergilose (Tabela 4). Os papagaios em questão entraram em meio hospitalar com dispneia, anorexia, prostração e perda de peso.

As aves desenvolvem esta afeção quando expostas a um número bastante elevado de esporos ou quando apresentam um sistema imunitário comprometido, geralmente relacionado com más condições de criação ou pela presença de doenças concomitantes. O diagnóstico é frequentemente presuntivo e alcançado através da exclusão de certos diagnósticos diferenciais, pela combinação de vários meios diagnósticos incluindo a imagiologia, hematologia, bioquímica e citologia. O diagnóstico definitivo é obtido pela avaliação endoscópica e respetiva biópsia para histopatologia e cultura fúngica dos órgãos afetados, como sendo a traqueia, sacos aéreos e pulmões. O tratamento baseia-se, geralmente, na administração de azóis antifúngicos<sup>2</sup>.

Tabela 4: Distribuição da casuística de infeciologia e parasitologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Infeciologia e parasitologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Otite por <i>Malassezia</i> spp.	3	4	0	7	10,29
Coriza	0	3	0	3	4,41
Dirofilariose	1	0	0	1	1,47
Babesiose	5	0	0	5	7,35
Erliquiose	1	0	0	1	1,47
Riquetsiose	1	0	0	1	1,47
Leishmaniose	4	0	0	4	5,88
Leptospirose	2	0	0	2	2,94
Traqueobronquite infecciosa	2	0	0	2	2,94
PIF (Peritonite infecciosa felina)	0	1	0	1	1,47
FIV	0	12	0	12	17,65
FeLV (Leucose felina)	0	3	0	3	4,41
Parvovirose	21	0	0	21	30,88
Sarna sarcóptica	2	0	0	2	2,94
Aspergilose	0	0	3	3	4,41
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

O FIV é um lentivírus, transmitido maioritariamente através da saliva, podendo ainda transmitir-se pela via intrauterina, pelo leite ou pelo sêmen de felídeos machos seropositivos<sup>3</sup>. Os gatos de exterior apresentam as taxas de infeção mais elevadas<sup>4</sup>, podendo desenvolver afeções hematológicas e défices imunológicos, tornando-se mais suscetíveis a infeções secundárias, quando infetados<sup>5</sup>. Os testes serológicos para deteção de anticorpos específicos são muito utilizados e permitem alcançar um diagnóstico definitivo, conjuntamente com o exame clínico<sup>6</sup>.

A parvovirose canina é uma das principais viroses em cachorros<sup>7</sup>, sobretudo em idades inferiores aos seis meses<sup>8,9</sup>. O vírus é disseminado a partir de animais infetados, por via feco-oral, iniciando a sua disseminação cerca de oito a doze dias após a infeção<sup>10</sup>. Como é um vírus sem envelope, possui uma resistência elevada aos desinfetantes e é muito estável no ambiente<sup>11</sup>. Multiplica-se nas células do organismo com divisão celular rápida, sobretudo ao nível das criptas intestinais, desencadeando quadros de diarreia e desidratação severas<sup>9,12</sup>. A sintomatologia associada inclui a ocorrência de vômitos<sup>8,9,12</sup>, diarreia com sangue de cheiro característico, desidratação<sup>9,12</sup>, anorexia, piroxia<sup>12</sup>, olhos afundados, depressão<sup>8,9</sup> e fraqueza generalizada, sendo comumente observada a presença de coágulos sanguíneos nas fezes<sup>9</sup>.

A anamnese e a sintomatologia clínica são fundamentais no estabelecimento de um diagnóstico, contudo o quadro clínico observado não é específico desta virose. Desse modo, é essencial a associação de exames laboratoriais à análise da história pregressa e exame físico. Pela realização de análises sanguíneas gerais, é comum visualizar-se a presença de linfopenia ao hemograma e hipoalbuminémia no perfil bioquímico<sup>8</sup>. Estão disponíveis vários métodos de diagnóstico a partir da matéria fecal dos pacientes, incluindo o isolamento viral, hemaglutinação,

SAT (*Slide agglutination test*), ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), SNAP (teste comercial rápido baseado no método ELISA) e imunocromatografia<sup>13</sup>. O tratamento deve atuar de forma a estimular e auxiliar o sistema imunitário do paciente a reagir ao agente patogênico presente, tal como reduzir a sintomatologia associada. O protocolo terapêutico inclui a realização de fluidoterapia com solução de Lactato de Ringer suplementada com cloreto de potássio, podendo ser necessária a infusão contínua via IV de colóides sintéticos, em pacientes hipovolêmicos ou hipoproteinêmicos em estado crítico. É fundamental a administração de antieméticos como a metoclopramida, via SC a cada seis ou oito horas, ou o ondasetron, via IV SID e antibioterapia, recorrendo a ampicilina, via IV a cada oito horas, e/ou enrofloxacina, via IV ou SC SID, durante cinco dias<sup>8</sup>. A única forma de controlar a disseminação desta virose é através da vacinação dos animais suscetíveis<sup>7,12</sup>.

### **2.1.1.3 Gastroenterologia e glândulas anexas**

Esta área implica o estudo, diagnóstico e tratamento de enfermidades do aparelho digestivo, incluindo também afeções a nível da cavidade bucal e glândulas anexas. A enfermidade mais reportada foi a anorexia e gastroenterite inespecífica com 26,79% dos casos, incluindo quatro em canídeos, três em felídeos e oito em espécies exóticas. De entre as espécies exóticas encontram-se três papagaios cinzentos, um papagaio-de-frente-azul, um dragão barbudo, um porquinho-da-índia, um coelho e um agapornis. A afeção mais representativa em canídeos foi o fecaloma, com 17,86% dos casos, sendo desse modo, a enfermidade abordada nesta área (Tabela 5).

A ingestão de corpos estranhos, maioritariamente ossos e pedras, foi a principal causa de fecalomas, em canídeos, durante o período de estágio. A maioria dos pacientes apresentou uma resposta favorável à terapia conservativa, com a realização de enemas e evacuação manual, tendo apenas um canídeo sido sujeito a resolução cirúrgica.

O fecaloma constitui uma forma severa de impactação fecal<sup>14</sup>. A coprostase leva à acumulação de fezes no intestino grosso, tornando-se cada vez mais compactadas e rígidas, transformando-se numa massa de grandes dimensões que origina deformação e necrose intestinal<sup>15</sup>. Os animais podem apresentar-se com vômitos, anorexia, obstipação e diarreia<sup>16</sup>. A imagiologia, especialmente a radiografia, assume elevado valor diagnóstico<sup>14</sup>. O aumento progressivo da massa leva ao aumento da pressão intraluminal e a danos isquémicos, que consequentemente podem resultar em perfuração intestinal e peritonite fecal<sup>17</sup>. A maioria das impactações fecais responde de forma positiva ao maneio conservativo, pela administração de laxantes e realização de enemas e evacuação digital. Quando essas medidas são ineficazes, o animal tem que ser cirurgicamente intervencionado para a remoção do fecaloma, prevenindo potenciais complicações<sup>18</sup>. O procedimento cirúrgico apresenta bons resultados e o prognóstico é favorável<sup>15</sup>.

Tabela 5: Distribuição da casuística de gastroenterologia e glândulas anexas, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Gastroenterologia e glândulas anexas	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Corpo estranho no estômago	2	0	0	2	3,57
Corpo estranho intestinal	1	0	0	1	1,79
Dilatação e torção gástrica	3	0	0	3	5,36
Fecaloma	10	0	0	10	17,86
Gastroenterite por indiscrição alimentar	8	0	0	8	14,29
Megaesófago	1	0	0	1	1,79
Lipidose hepática	0	4	0	4	7,14
Pancreatite	5	2	0	7	12,5
Prolapso retal	1	0	0	1	1,79
Shunt portossistêmico	2	0	0	2	3,57
Triadite felina	0	1	0	1	1,79
Úlcera eosinofílica	0	1	0	1	1,79
Anorexia e gastroenterite inespecífica	4	3	8	15	26,79
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

#### 2.1.1.4 Dermatologia e alergologia

A dermatologia é a especialidade médico-cirúrgica que diagnostica e trata as doenças de pele, pelo, unhas e mucosas, constituindo uma das áreas mais requisitadas em medicina veterinária, tal como o verificado no HVBV. Durante o estágio, a maioria dos casos de foro dermatológico eram acompanhados nas consultas, sendo medicados, na maioria dos casos, em casa pelos tutores e vigiados e controlados pelos clínicos em consultas de reavaliação regulares. Os canídeos foram novamente, a espécie dominante. As lacerações cutâneas foram as lesões mais frequentes com 16 casos, correspondendo a 28,57% da casuística desta secção (Tabela 6). Durante o período de estágio verificou-se um número bastante elevado de atropelamentos, lutas entre animais e acidentes com objetos cortantes e armas de fogo. Desses eventos resultaram numerosos casos de lacerações e outras lesões mais severas, descritas na secção da traumatologia e urgência.

A dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) foi a afeção dermatológica mais diagnosticada em canídeos, constituindo 25% dos casos desta área médica. A DAPP é uma das dermatites alérgicas mais frequentes, sendo o prurido o sinal clínico mais comum<sup>19</sup>.

Os sinais dermatológicos associados com a presença de pulgas são leves e resolvem-se facilmente através de tratamentos que providenciem a remoção das pulgas do animal. Contudo, a sintomatologia associada pode agravar-se, induzindo prurido intenso que pode culminar em traumas autoinfligidos. Infestações prolongadas podem ainda originar anemia no animal. Esta sintomatologia pode ser passageira ou pode resultar em situações mais severas, como a dermatite alérgica<sup>20</sup>.

Tabela 6: Distribuição da casuística de dermatologia e alergologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Dermatologia e alergologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Abcesso subcutâneo	0	2	2	3,57
Dermatite aguda húmida	1	0	1	1,79
DAPP	14	0	14	25
Dermatite miliar felina	0	1	1	1,79
Dermatite atópica	7	0	7	12,5
Dermatite interdigital	1	0	1	1,79
Dermatite acral psicogénica	1	0	1	1,79
Otite externa	6	1	7	12,5
Otohematoma	4	0	4	7,14
Laceração cutânea	13	3	16	28,57
Impactação das glândulas perianais	2	0	2	3,57
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>7</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Se o prurido provocado por esta condição não causar demasiado desconforto nem resultar em lesões autoinfligidas, não se deve recorrer a terapia antiprurítica, como forma a avaliarmos convenientemente, pela monitorização do nível de prurido, o efeito da resposta ao tratamento antiparasitário. Ainda assim, se for necessária a aplicação de medidas para reduzir o prurido, pode ser instaurada corticoterapia, de curto prazo. É importante referir que não basta desparasitar corretamente o animal, é fulcral que se elimine totalmente a população de pulgas da habitação e outros locais onde o canídeo permanece. O diagnóstico de DAPP pode ser bastante penoso, visto ser comum a presença concomitante de dermatite atópica, alergia alimentar ou outras condições alérgicas, no mesmo paciente. Idealmente, deveria realizar-se, como método de rotina, provas de alergia completas, por forma a evitar que outras afeções semelhantes mascarem o efeito benéfico do tratamento antiparasitário<sup>20</sup>. Quando a resposta ao tratamento antiparasitário não é eficaz ou o diagnóstico clínico é duvidoso, a realização de biópsia de pele está indicada<sup>21</sup>. O exame histopatológico associado à anamnese, exame físico e exames clínicos e dermatológicos constitui um elemento importante no diagnóstico de dermatites alérgicas<sup>19</sup>.

#### 2.1.1.5 Oncologia

A oncologia é a especialidade médica que estuda a origem e desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas no organismo, tendo como principal objetivo tratar as mesmas. Corresponde a uma das áreas médicas com maior representatividade durante o período de estágio, com as neoplasias mamárias, sobretudo em felídeos, a assumirem maior expressão neoplásica, com 56,86% dos casos (Tabela 7). A ocorrência de neoplasias, benignas ou malignas, nos animais de companhia tem vindo a aumentar ao longo dos anos, aliada com a



expansão da esperança média de vida, devida em grande parte aos cuidados médico-veterinários<sup>22</sup>.

As neoplasias mamárias representam cerca de metade de todas as neoplasias diagnosticadas em cadelas<sup>23,24</sup>, onde aproximadamente metade delas apresentam um comportamento biológico maligno, com elevada probabilidade de metastização distante no momento do diagnóstico. Em felídeos, a probabilidade de ocorrência de neoplasias mamárias é menor, contudo a maioria desses tumores assume um carácter maligno<sup>24</sup>. As hormonas sexuais femininas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento dos tumores mamários, sobretudo o estrogénio<sup>23</sup>. A administração de progestagénios aumenta a probabilidade de ocorrência destas neoplasias, em ambas as espécies<sup>24-26</sup>. Quando as cadelas são esterilizadas previamente ao primeiro cio, o risco de ocorrência de neoplasias mamárias é de 0,5%, se a esterilização é realizada após o segundo ou terceiro cio, o risco aumenta para 8% e 26%, respetivamente<sup>25</sup>. A esterilização em gatas com menos de seis meses aparenta reduzir, de forma significativa, o risco de ocorrência de neoplasias mamárias<sup>24</sup>.

**Tabela 7: Distribuição da casuística de oncologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Oncologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
<b>Adenocarcinoma mamário</b>	3	9	12	23,53
<b>Carcinoma mamário</b>	4	13	17	33,33
<b>Carcinoma mamário inflamatório</b>	1	0	1	1,96
<b>Carcinoma das células escamosas</b>	0	2	2	3,92
<b>Osteossarcoma</b>	1	0	1	1,96
<b>Hemangiossarcoma esplénico</b>	1	0	1	1,96
<b>Mastocitoma cutâneo</b>	4	2	6	11,76
<b>Mastocitoma visceral</b>	0	1	1	1,96
<b>Lipoma</b>	4	0	4	7,84
<b>Timoma</b>	1	0	1	1,96
<b>Histiocitoma</b>	1	0	1	1,96
<b>Linfoma</b>	3	0	3	5,88
<b>Hemangiopericitoma</b>	1	0	1	1,96
<b>Total</b>	24	27	51	100

Geralmente, os tumores mamários não são dolorosos e não reduzem a qualidade de vida dos pacientes, contrariamente ao que sucede na presença de carcinoma inflamatório, que é muito doloroso e causa bastante desconforto ao animal. De entre os métodos diagnósticos, é fulcral a realização de um exame físico minucioso, com inspeção e palpação completa das cadeias mamárias e linfonodos e análise citológica dos últimos. A análise sanguínea de rotina, incluindo hemograma e painel bioquímico deve também ser incluída<sup>24</sup>. A metastização ocorre maioritariamente ao nível dos linfonodos regionais, fígado, parênquima pulmonar e ossos<sup>25</sup>. A

radiografia torácica permite-nos detetar a presença de metástases pulmonares, sendo também um meio de diagnóstico importante no estadiamento tumoral<sup>24,25</sup>.

A excisão cirúrgica, pela realização de mastectomia de toda a cadeia mamária constitui o método terapêutico de eleição, estando comprovado que a realização de mastectomia bilateral melhora os tempos de sobrevivência, em gatas<sup>27</sup>. Ainda assim, a extensão da intervenção depende do número, tamanho, natureza e localização das lesões neoplásicas, podendo tanto ser necessária a realização de nodulectomia como de mastectomia total bilateral. É fundamental que se garantam margens cirúrgicas limpas e que se proceda à remoção dos linfonodos sentinela<sup>25</sup>. A ovariectomia aparenta ser o único método de prevenção face às variações hormonais verificadas durante o ciclo éstrico. Contudo, esse procedimento cirúrgico, quando realizado no momento da ressecção cirúrgica dos tumores mamários, não previne o aparecimento futuro de novos focos tumorais nem a disseminação metastática<sup>23,24</sup>.

### 2.1.1.6 Toxicologia

A toxicologia é a área médica que estuda os efeitos nefastos que vários produtos tóxicos originam nos organismos vivos. Apresentou uma grande expressividade, sobretudo na espécie canina devido a intoxicação por rodenticidas anticoagulantes, representando 89,13% dos casos. Somente dois gatos se encontraram expostos a substâncias tóxicas, sendo uma delas o paracetamol, oferecido em casa pelos tutores, e permetrinas, pela aplicação de desparasitante externo formulado para canídeos. As espécies exóticas relatadas, referem-se ao envenenamento por metais pesados, mais especificamente por chumbo, em dois papagaios-de-frente-branca e um papagaio-de-frente-azul (Tabela 8).

**Tabela 8: Distribuição da casuística de Toxicologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Toxicologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Paracetamol</b>	0	1	0	1	2,17
<b>Permetrinas</b>	0	1	0	1	2,17
<b>Rodenticida anticoagulante</b>	41	0	0	41	89,13
<b>Chumbo</b>	0	0	3	3	6,52
<b>Total</b>	41	2	3	46	100

O chumbo e o zinco são os principais metais que conferem efeitos tóxicos em psitacídeos. A maioria desses metais encontra-se na tinta das gaiolas ou outros objetos relacionados com o ambiente onde o animal habita. Os sinais de intoxicação são maioritariamente inespecíficos, incluindo regurgitação, anorexia, fraqueza e perda de peso, o que dificulta o diagnóstico. Os métodos de diagnóstico mais importantes incluem a realização de radiografias, com o objetivo de identificar algum objeto metálico e a medição do nível de chumbo em amostra de sangue total. Após o diagnóstico definitivo, o tratamento passa pela administração de fármacos quelantes, que

se ligam ao chumbo. Em casos mais severos, torna-se essencial a administração de vitaminas do complexo B e a realização de alimentação assistida, podendo também ser necessária a implementação de fluidoterapia, com solução de Lactato de Ringer via SC<sup>28</sup>.

No HVBV, contrariamente à maioria das clínicas, consultórios e hospitais médico-veterinários portugueses, o número de casos de intoxicações por rodenticidas é muito significativo. No concelho de Águeda, a colocação de rodenticidas em pastilhas em torno das casas e jardins é uma prática bastante comum, colocando em risco acrescido os animais de companhia, que podem considerar esses objetos atrativos, acabando também eles por ser um alvo desse veneno. A ingestão de ratos, pelos cães ou gatos, que ingeriram previamente dicumarínicos, pode também resultar na ingestão indireta desse composto. Em gatos parece haver um menor número de casos de intoxicações, tal como se pode verificar pela casuística. Esse facto pode ser explicado pela alimentação seletiva característica dos gatos. A prevenção é a melhor maneira de reduzir a incidência destes eventos, através da educação da população relativamente ao manuseamento e utilização conveniente de produtos tóxicos.

Os rodenticidas anticoagulantes têm na sua composição elementos que inibem a síntese de vitamina K no trato gastrointestinal do roedor, tal como em cães e gatos. A toxicidade é lenta e pode demorar até uma semana, em roedores<sup>29</sup>. Dos casos acompanhados durante o estágio, alguns dos canídeos sujeitos a esta toxicidade apresentavam sintomatologia após uma semana da ingestão das pastilhas de rodenticidas, pelo que se percebe que os efeitos tóxicos sejam também de ação prolongada e lenta, nos animais de companhia.

A sintomatologia inclui a ocorrência de vômito com ou sem sangue, hematuria, hemorragias e hematomas externos, epistaxis, melena, mucosas pálidas, anemia, taquicardia, fraqueza e dispneia, podendo mesmo culminar na morte do paciente. As hemorragias resultam da não formação do complexo protrombina-trombina, havendo comprometimento das vias intrínseca, extrínseca e comum da cascata de coagulação. O aumento do tempo de coagulação e do tempo de protrombina, avaliados através de provas de coagulação, são as evidências mais comuns de afeção clínica. Para o tratamento de intoxicações com dicumarínicos, está recomendada a administração de vitamina K1, numa dose de 95mg/kg por peso vivo, durante três dias, em canídeos. A realização de transfusão sanguínea, de forma lenta, pode também ser essencial<sup>29</sup>.

#### **2.1.1.7 Teriogenologia e Neonatologia**

A teriogenologia e a neonatologia são os ramos da medicina veterinária que estudam o sistema reprodutor e o comportamento da mãe e das ninhadas, respetivamente. A afeção mais representativa foi a piómetra com 62,16% dos casos. Nesses números, além dos canídeos e felídeos, estão também incluídas uma coelha e uma porquinha-da-índia (Tabela 9).

A piómetra é uma afeção reprodutiva que ocorre com muita frequência em cadelas, especialmente a partir dos oito anos de idade<sup>30</sup>. Em casos de piómetra aberta, o cérvix encontra-se parcialmente aberto e o nível de inflamação é significativo, os cornos uterinos apresentam-se

distendidos pela presença de líquido purulento, ocorrendo expulsão vulvar desse mesmo líquido, que pode ser mucóide, purulento, sanguinolento ou hemorrágico. Nos casos de piómetra fechada, o cérvix permanece fechado, não ocorrendo expulsão vulvar do fluido presente, levando à sua acumulação e progressiva dilatação uterina, conduzindo a ovulações tardias e à atrofia do endométrio. Esta afeição constitui uma emergência médica, necessitando de intervenção médica imediata de forma a prevenir o desencadeamento de septicemia, tornando-se fatal na ausência de tratamento médico<sup>30</sup>.

**Tabela 9: Distribuição da casuística de Teriogenologia e neonatologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Teriogenologia e Neonatologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Gestação</b>	2	0	0	2	5,41
<b>Cuidados neonatais</b>	1	1	0	2	5,41
<b>Mastite</b>	1	0	0	1	2,70
<b>Pseudogestação</b>	2	0	0	2	5,41
<b>Piômetra</b>	15	6	2	23	62,16
<b>Inseminação artificial</b>	3	0	0	3	8,11
<b>Criptorquidismo</b>	2	1	0	3	8,11
<b>Hiperplasia prostática</b>	1	0	0	1	2,70
<b>Total</b>	27	8	2	37	100

A prescrição de fármacos contraceptivos durante o estro, aumenta o risco de desenvolvimento de enfermidades de foro reprodutivo, incluindo piômetra em canídeos e felídeos<sup>26</sup>. O tratamento convencional consiste na realização de ovariectomia (OVH), técnica cirúrgica que permite alcançar a cura e prevenir permanentemente a recorrência desta enfermidade. Há ainda a possibilidade de recorrer a terapêutica médica específica, pela administração de prostaglandinas e antiprogesterinas, associada a antibioterapia e fluidoterapia. Contudo, o tratamento médico não está indicado em pacientes piréticos ou hipotérmicos com suspeita de peritonite ou em cadelas com lesão hepato renal<sup>30</sup>.

### 2.1.1.8 Nefrologia e Urologia

A nefrologia e urologia são especialidades médicas que incidem sobre as enfermidades renais e do trato urinário. Nesta área, o maior número de casos registou-se em felídeos, especialmente com a ocorrência da doença do trato urinário felino (FLUTD - *Feline Low Urinary Tract Disease*), com 31% dos casos (Tabela 10).

O termo FLUTD descreve um conjunto de afeições da bexiga e/ou a uretra de felídeos, contudo os sinais clínicos manifestados são inespecíficos, não conseguindo detetar, na maioria dos casos, qual ou quais as condições presentes. Essas lesões são variadas, mas a maioria dos casos de FLUTD são idiopáticos. Podemos ter presente causas obstrutivas ou não obstrutivas, sendo as mais frequentes a cistite idiopática<sup>31,32</sup> e os *plugs* uretrais, respetivamente. Os FLUTD

não obstrutivos são, geralmente, auto-limitantes, resolvendo-se até 10 dias<sup>31</sup>. Podem ainda assim, ser desencadeados por outras causas, como urolitíase, neoplasias<sup>31,32</sup>, problemas comportamentais e infecções bacterianas. A sintomatologia mais frequente inclui disúria, polaquiúria, hematúria, obstrução uretral, periúria e alterações comportamentais. A maioria dos casos verifica-se em gatos de idade média, com excesso de peso, sedentários, com uma dieta seca e que coabitam com outros animais na mesma casa, parecendo haver uma predisposição para gatos machos castrados e gatos persas<sup>31</sup>.

**Tabela 10: Distribuição da casuística de Nefrologia e urologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Nefrologia e Urologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Hipoplasia renal congénita	1	0	1	3,45
Quisto renal	1	0	1	3,45
DRC	4	1	5	17,24
IRA	0	2	2	6,89
Urolitíase	3	5	8	27,59
FLUTD	0	9	9	31,03
Infeção do trato urinário inferior	0	3	3	10,35
<b>Total</b>	9	20	29	100

A cistite idiopática felina (FIC) parece resultar de alterações na interação entre o suprimento neuronal de e para a bexiga, a camada protetora de glicosaminoglicanos (GAG) que reveste a bexiga e compostos urinários. A camada protetora de GAG previne a aderência de microrganismos patogénicos e cristais à parede da bexiga. Os gatos com esta afeção apresentam concentrações de GAG inferiores na urina e aumento da permeabilidade da bexiga, conduzindo à propagação de substância nocivas presentes na urina pelo urotélio, provocando inflamação. A urolitíase consiste na formação de cálculos (urólitos) com composição mineral variada, no trato urinário. Os cálculos de oxalato de cálcio e de esturvite são os mais frequentes na prática clínica. Os *plugs* uretrais ocorrem com frequência semelhante aos urólitos e são compostos por combinações de cristais e uma matriz proteica-coloide (mucoproteínas, albumina, globulina). Estes formam aglomerados espessos que levam a obstrução uretral, com ou sem cristalúria. A cristalúria ocorre sobretudo, em gatos alimentados à base de uma dieta seca<sup>31</sup>.

Um tratamento bem-sucedido implica um diagnóstico correto. Deste modo, quando a causa de FLUTD é conhecida, o tratamento deve ser dirigido à causa. Quando a mesma não é identificada, o tratamento deve ser instituído como se fosse uma cistite idiopática, salientando que toda a terapêutica aplicada para a FIC é meramente paliativa. Mesmo em situações de FLUTD não obstrutivo, o tratamento é recomendado, visto ser doloroso e stressante para o paciente. O objetivo primário é reduzir o nível de stress do animal, sendo um fator fulcral no desenvolvimento de FIC e na recorrência da sintomatologia. Posto isso, deve ser garantido que o gato possui uma zona segura na habitação, onde deve ser colocada a caixa de areia, que deve

ser higienizada com frequência. É fundamental que existam locais na casa, onde o animal se possa esconder e sentir seguro e que não haja um número elevado de animais coabitantes. Secundariamente, pretende-se tornar a urina mais diluída, o que facilmente se consegue pela imposição de uma dieta húmida. A administração de suplementos de GAG parece exercer um efeito benéfico, atuando de modo a diminuir a permeabilidade da parede da bexiga e apresentando, supostamente, efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Os analgésicos como o butorfanol ou o fentanyl podem também ser aplicados. A aplicação de antiespasmódicos como a acepromazina após a desobstrução uretral, pode verificar-se benéfica, reduzindo o grau de severidade da sintomatologia, tal como o risco de recorrência obstrutiva<sup>31</sup>.

A primeira linha de tratamento, quando a causa são *plugs* uretrais, deve constar na alteração da alimentação do paciente, instaurando uma dieta húmida. Quando a cristalúria persiste de forma significativa, deve ser requisitada a avaliação da natureza dos cristais, de forma a aplicar uma dieta húmida específica, com características ácidas ou alcalinas<sup>31</sup>.

#### 2.1.1.9 Traumatologia e Urgência

A traumatologia é o ramo da medicina especializado no diagnóstico e tratamento de traumatismos variados e consequências resultantes. O caso mais frequente foi a ocorrência de pneumotórax, com 20% dos casos. Tanto os canídeos como os felídeos contabilizados nessa lesão pulmonar sofreram um episódio traumático, nomeadamente atropelamento. A espécie exótica presente representa um camaleão-do-lémen, que se encontrava numa loja de animais e se apresentava com desidratação severa, tendo acabado por falecer (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição da casuística de Traumatologia e urgência, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Traumatologia e Urgência	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Contusão pulmonar	1	1	0	2	8
Pneumotórax	2	3	0	5	20
Desidratação severa	2	1	1	4	16
Hemoperitoneu	1	1	0	2	8
Hérnia diafragmática	3	1	0	4	16
Hérnia inguinal	1	0	0	1	4
Paragem cardiorrespiratória	3	0	0	3	12
Queimadura	3	0	0	3	12
Edema da glândula sublingual	1	0	0	1	4
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

#### 2.1.1.10 Pneumologia e otorrinolaringologia

A pneumologia é a área médica responsável pelas enfermidades das vias aéreas inferiores. A otorrinolaringologia incide sobre afeções ao nível dos ouvidos, narinas e seios paranasais, faringe e laringe. Os canídeos foram a espécie mais frequente, com a síndrome braquicefálica a

dominar a casuística, com cerca de 46% dos casos, pela soma dos casos de estenose das narinas, eversão dos sacos laríngeos e prolongamento do palato mole (Tabela 12).

A síndrome braquicefálica consiste na combinação de várias anomalias do trato respiratório superior, em canídeos, que resultam na obstrução das vias aéreas superiores. Estão incluídas a estenose das narinas, o prolongamento do palato mole<sup>33,34</sup>, a eversão dos sacos laríngeos, o colapso laríngeo<sup>33</sup> e traqueia hipoplástica. As raças maioritariamente afetadas são o *Bulldog Inglês*, *Pug* e *Boston Terrier*<sup>33,34</sup>, sobretudo em idades jovens<sup>35</sup>. Esta afeição tem vindo a aumentar na prática clínica, pelo facto de as raças braquicefálicas apresentarem cada vez maior popularidade<sup>34</sup>. A sintomatologia associada inclui a ocorrência de estertores inspiratórios, estridores, engasgos, regurgitação, episódios de vômito, dispneia, intolerância ao exercício e síncope. Estes animais apresentam desconforto respiratório constante e podem necessitar de intervenção médica de urgência, devido a dispneia severa, com cianose e hipertermia consequentes<sup>33</sup>.

**Tabela 12: Distribuição da casuística de Pneumologia e otorrinolaringologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Pneumologia e otorrinolaringologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
<b>Efusão pleural</b>	1	2	3	23,08
<b>Estenose das narinas</b>	3	0	3	23,08
<b>Eversão dos sacos laríngeos</b>	1	0	1	7,70
<b>Prolongamento do palato mole</b>	2	0	2	15,38
<b>Asma felina</b>	0	2	2	15,38
<b>Parálise da laringe</b>	2	0	2	15,38
<b>Total</b>	9	4	13	100

É essencial que se proceda a uma avaliação atempada desta síndrome, quando ainda são cachorros, verificando a conformação das narinas e pesquisando sinais de estertores ou estridores, tal como o esforço respiratório durante o exame<sup>34</sup>. O tratamento destes animais envolve a combinação de recursos médicos e cirúrgicos<sup>33</sup>. Os cuidados médicos conservativos consistem na manutenção do peso ideal e gestão do estilo de vida do paciente, devendo-se evitar a atividade física em temperaturas elevadas<sup>35</sup>. Pensa-se que o prolongamento do palato mole seja uma consequência da estenose das narinas, devendo-se assim tratar a síndrome braquicefálica “da frente para trás”, começando pela correção das narinas<sup>36</sup>, sendo, também por isso, aconselhável que essa correção cirúrgica seja efetuada entre os três e os quatro meses de idade<sup>34,36</sup>. A estenose de narinas, o prolongamento do palato mole e a eversão dos sacos laríngeos são as condições com possibilidade de correção cirúrgica. As complicações cirúrgicas são incomuns e o prognóstico é favorável<sup>33,36</sup>. Os cuidados pós-cirúrgicos incluem a extubação tardia, a instauração de um protocolo analgésico, oxigenoterapia durante 24 horas e a monitorização atenta do padrão respiratório do paciente<sup>36</sup>.

### 2.1.1.11 Cardiologia

A cardiologia é a área médica que diagnostica e trata as afeções cardíacas e do sistema cardiovascular. A cardiomiopatia dilatada e a insuficiência valvular mitral foram as lesões mais verificadas em canídeos, enquanto que a cardiomiopatia restritiva e o tromboembolismo arterial foram as mais representadas em felídeos (Tabela 13). Nesta área são abordadas, de forma breve, as principais diferenças entre a cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e a cardiomiopatia restritiva (CMR).

**Tabela 13: Distribuição da casuística de Cardiologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Cardiologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cardiomiopatia dilatada	3	0	3	17,65
Cardiomiopatia restritiva	0	2	2	11,76
Efusão pericárdica	1	1	2	11,76
Insuficiência valvular mitral	3	1	4	23,53
Insuficiência valvular tricúspide	1	1	2	11,76
Insuficiência valvular pulmonar	1	0	1	5,88
Tromboembolismo arterial	0	2	2	11,76
Tromboembolismo pulmonar	1	0	1	5,88
<b>Total</b>	10	7	17	100

A CMD é a mais frequente em canídeos, enquanto que a CMH é a mais comum em felídeos. A CMD caracteriza-se pela diminuição do poder de contractilidade ventricular, conduzindo a uma progressiva dilatação das câmaras cardíacas, comprometendo a sístole e diástole. Consequentemente ocorre congestão venosa e insuficiência cardíaca congestiva, devido ao aumento da rigidez diastólica, e insuficiência valvular, pelo aumento contínuo das câmaras cardíacas, sendo a fibrilação arterial um evento comum nesta condição. Na CMH verifica-se a hipertrofia do músculo papilar e do ventrículo esquerdo, movimento anterior sistólico da válvula mitral, disfunção diastólica e aumento do átrio esquerdo. A hipertrofia miocárdica e a redução da distensibilidade ventricular induzem o aumento da pressão diastólica e do enchimento do ventrículo esquerdo, associados com o aumento da pressão do átrio esquerdo e da veia pulmonar. O aumento da pressão arterial pulmonar e a vasoconstrição pulmonar prolongada podem resultar em insuficiência cardíaca congestiva direita, constituindo uma manifestação clínica comum do estadió final de CMH felina, tal como tromboembolismo aórtico e morte súbita. A CMR pode ser uma consequência da fase final de insuficiência miocárdica e enfarte, provocadas pela CMH<sup>37</sup>.

A CMR é caracterizada pelo aumento dos átrios e comprometimento do enchimento ventricular, sem alterações ao nível do tamanho e espessura dos ventrículos ou das válvulas atrioventriculares. A grande maioria dos gatos com CMR apresenta insuficiência cardíaca congestiva, experienciando uma morte súbita ou associada com eventos tromboembólicos,



estando associado um prognóstico desfavorável<sup>38</sup>. Alguns processos infecciosos e tumorais podem também originar CMR secundária<sup>37</sup>.

### 2.1.1.12 Oftalmologia

A oftalmologia permite diagnosticar e tratar condições clínicas que comprometam a visão dos pacientes. Os canídeos foram a espécie com maior representatividade e a afeição mais comum foi o entrópion, com 25% dos casos, seguida da protusão da glândula da terceira pálpebra, tendo ocorrido em dois cães e numa tartaruga (Tabela 14). A tartaruga apresentou-se em ambiente hospitalar com protusão da glândula da terceira pálpebra, como consequência de um desequilíbrio nutricional, mais respetivamente hipovitaminose A.

Tabela 14: Distribuição da casuística de Oftalmologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Oftalmologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Cataratas	2	0	0	2	16,7
Entrópion	3	0	0	3	25
Glaucoma	0	1	0	1	8,3
Protusão da glândula da 3ª pálpebra	2	0	1	3	25
Úlcera de córnea	2	0	0	2	16,7
Anisocoria	0	1	0	1	8,3
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

A carência em vitamina A altera o metabolismo das células epiteliais, provocando metaplasia escamosa e hiperqueratose dos epitélios respiratório e ocular<sup>39</sup>. Os répteis não absorvem bem o betacaroteno, o precursor mais importante da vitamina A encontrado nos vegetais, portanto é importante que ele seja incluído na sua dieta<sup>40</sup>. Os sintomas clínicos mais comuns incluem a formação de abscesso aural, blefaroedema, descamação da carapaça, ataxia, incoordenação motora, letargia e dificuldade de locomoção<sup>39</sup>. O diagnóstico é alcançado pela avaliação da sintomatologia e da alimentação do paciente e consequentemente, pela resposta ao tratamento aplicado. O protocolo terapêutico consiste na administração de doses elevadas de vitamina A via IM, consoante a gravidade da sintomática<sup>40</sup>, podendo ser adicionada antibioterapia e a realização de nebulizações, de acordo com o comprometimento pulmonar presente<sup>39</sup>.

A protusão da membrana nictitante ocorre sobretudo em cães jovens, sendo maioritariamente unilateral<sup>41,42</sup>. O mesmo é raro em gatos<sup>42</sup>. Esta lesão ocorre devido à presença de anomalias no tecido conjuntivo e na ligação do tecido conjuntivo da membrana nictitante aos tecidos periorbitais<sup>41</sup>. A etiologia poderá ter uma origem genética, devido a uma maior prevalência desta condição em raças braquicefálicas<sup>42,43</sup>, *cocker spaniels*, *beagles*<sup>42,43</sup> e *basset hounds*<sup>43</sup>. A resolução é cirúrgica, estando aconselhada a reposição da glândula pela técnica de Morgan<sup>41,44</sup>. A ressecção completa da glândula predispõe ao desenvolvimento de queratoconjuntivite seca, pelo que não está indicada<sup>44</sup>.

A inversão da margem palpebral denomina-se de entrópion, resultando na irritação do globo ocular. A etiologia é multifactorial. O entrópion de desenvolvimento é originado a partir de fatores primários, incluindo a má conformação do tarso, órbita e globo ocular, o entrópion espástico pode dever-se a blefaroespasma severo, secundário a doenças oculares dolorosas como a distíquia, queratite ulcerativa e conjuntivite, enquanto que o entrópion cicatricial resulta de anomalias palpebrais adquiridas, secundárias a cirurgias prévias, lesões traumáticas ou inflamações crónicas. É uma afeção oftalmológica comum em canídeos, ocorrendo maioritariamente em *Spaniel*, *Retriever*, *Hound*, *Mastiff* e raças gigantes, *Rottweiler*, *Bulldog*, *Chow Chow* e *Shar Pei*. A correção é cirúrgica, consistindo na excisão de uma área da pele da pálpebra em excesso e do músculo orbicular subjacente, adjacente à zona de inversão palpebral, de forma a que a margem palpebral volte à posição normal, denominado de procedimento de Hotz-Celsius<sup>45</sup>.

### 2.1.1.13 Neurologia

A neurologia é a especialidade médica que se dedica ao diagnóstico e tratamento de doenças do sistema nervoso. Não se reportaram afeções neurológicas em felídeos. A condição mais verificada em canídeos foi a epilepsia idiopática, com 30% dos casos. De entre as espécies exóticas, é relatada a ocorrência de síndrome vestibular por otite média num coelho (Tabela 15). Os coelhos com doenças de foro neurológico manifestam, como sinal clínico mais comum, *head tilt*, sendo a otite média a principal causa. A otite média pode ser subclínica ou associada a doença vestibular periférica e/ou paralisia ipsilateral do nervo facial, sendo uma das principais causas de síndrome vestibular o *Encephalitozoon cuniculi*<sup>46</sup>.

**Tabela 15: Distribuição da casuística de Neurologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Neurologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Exóticos		
<b>Epilepsia idiopática</b>	3	0	3	30
<b>Hérnia discal</b>	1	0	1	10
<b>Síndrome da cauda equina</b>	1	0	1	10
<b>Síndrome de <i>Horner</i></b>	1	0	1	10
<b>Síndrome vestibular</b>	2	1	3	30
<b>Traumatismo crâneoencefálico</b>	1	0	1	10
<b>Total</b>	9	1	10	100

A epilepsia é uma condição neurológica crónica, caracterizada pela ocorrência recorrente de convulsões<sup>47</sup>. A epilepsia idiopática ou primária é diagnosticada quando é verificada a ocorrência de convulsões, sem a identificação de anomalias a nível cerebral e, portanto, sem uma causa aparente. No caso de epilepsia secundária, as convulsões são a consequência de lesões identificáveis ou outras causas específicas<sup>47,48</sup>.

A anamnese correta e detalhada, sobretudo no que diz respeito à caracterização das convulsões, é muito relevante no diagnóstico desta condição neurológica. É importante ter conhecimento da frequência e duração das convulsões, tal como se as mesmas ocorrem num período do dia específico ou em associação com outras atividades, como a alimentação ou a prática de exercício. O tutor deve ser questionado sobre a probabilidade de o animal ter sido exposto a certas toxinas ou ter realizado alguma medicação, prescrita ou não. De seguida, o paciente deve ser corretamente examinado, sendo sujeito a uma avaliação neurológica completa, de forma a detetar potenciais défices neurológicos. Em todos os animais que tenham manifestado um ou mais eventos convulsivos, está indicada a realização de avaliação sanguínea completa, incluindo hemograma e perfil bioquímico. A análise do líquido cefalorraquidiano e a realização de TAC (Tomografia Axial Computorizada) ou RM (Ressonância Magnética) estão indicados em pacientes com défices neurológicos e/ou com convulsões refratárias ao tratamento<sup>47</sup>.

O objetivo da instauração de terapêutica médica é a redução da frequência e gravidade das convulsões para níveis que não comprometam a qualidade de vida do paciente e dos tutores, apresentando escassos efeitos secundários. Os fármacos anticonvulsivos recomendados são o fenobarbital, a imepitoína e o brometo de potássio<sup>49</sup>. O uso de imepitoína foi aprovado na Europa em 2013 e é o primeiro fármaco antiepiléptico desenvolvido especificamente para o tratamento de convulsões em epilepsia idiopática em canídeos, apresentando a mesma eficácia e menores efeitos secundários que o fenobarbital<sup>50</sup>. Podem ainda ser aplicadas benzodiazepinas, como o diazepam, pelo seu poder anticonvulsivo, contudo a sua duração de ação é curta, sendo necessária uma administração frequente para a manutenção do efeito pretendido. A utilização prolongada pode ainda, conferir tolerância à atividade anticonvulsiva desses fármacos<sup>47</sup>.

#### **2.1.1.14 Endocrinologia**

A endocrinologia é a área médica que estuda o funcionamento hormonal no organismo e diagnostica e trata as doenças das glândulas endócrinas. Não se verificaram afeções endócrinas em felídeos, durante o período de estágio. A enfermidade mais representativa foi a diabetes *mellitus*, ocupando 50% dos casos desta secção, em canídeos. A espécie exótica aqui englobada diz respeito ao dragão-barbudo que já tinha sido referido na área de ortopedia, pela fratura metacarpiana. Essa fratura foi consequente a hiperparatiroidismo nutricional secundário e, portanto, é também incluído nesta área (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição da casuística de Endocrinologia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Endocrinologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Exóticos		
Hipotiroidismo	1	0	1	12,5
Hiperparatiroidismo nutricional secundário	0	1	1	12,5
Diabetes <i>mellitus</i>	4	0	4	50
Hiperadrenocorticismo	2	0	2	25
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença endócrina comum em cães e gatos. Em cães deve-se, geralmente, à diminuição da secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, enquanto que nos gatos se deve à diminuição da sensibilidade da insulina<sup>51</sup>. Na abordagem diagnóstica devem ser realizadas análises sanguíneas gerais, incluindo hemograma e perfil bioquímico, e urianálise. Devem também usar-se adicionalmente meios imagiológicos, incluindo a ecografia e a radiografia, e doseamentos hormonais [progesterona, estimulação por ACTH (Hormona adrenocorticotrópica), supressão com baixas doses de dexametasona, doseamento de tiroxina e TSH (Hormona estimulante da tireoide)], com o propósito de identificar a presença de doenças concomitantes ou predisponentes, como por exemplo o hiperadrenocorticismo e o hipotiroidismo. Os animais apresentam-se-ão hiperglicémicos e glicosúricos, conduzindo à sintomatologia clínica característica de poliúria e polidipsia (PU/PD), polifagia e perda de peso. A mobilização progressiva de gorduras pode desencadear lipidose hepática, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hepatomegalia, desenvolvendo eventualmente, hipercetonemia, cetonúria e cetoacidose, comprometendo a vida do paciente<sup>52</sup>.

O tratamento inicial, para ambas as espécies, baseia-se na administração de insulina e modificações na dieta<sup>51</sup>. A implementação de uma dieta rica em fibra solúvel e insolúvel própria para a manutenção do peso em animais diabéticos, restrita em calorias em pacientes diabéticos obesos, ou rica em fibra e que permita a recuperação de peso em pacientes emaciados, constitui um fator elementar no tratamento da DM. Em casos de DM subclínica a insulino-terapia não está indicada, devendo apenas ser aplicada quando o paciente apresenta manifestações clínicas da doença, administrando idealmente, a insulina lenta porcina que apresenta uma duração de ação de doze horas. A prática de exercício físico regular é importante no controlo do peso e da hiperglicemia. Devem ser agendadas consultas de reavaliação regulares, inspecionando o peso do paciente, avaliando os níveis de glicémia e pesquisando eventuais complicações secundárias da DM, como as cataratas. Sempre que necessário, deve-se proceder ao reajustamento da dose ou tipo de insulina, mediante o estado clínico do paciente<sup>52</sup>. Durante os últimos anos foram verificados progressos significativos na gestão da doença, devido à utilização de insulina de longa duração de ação e ao aumento da monitorização dos níveis de glicémia em casa, pelos tutores dos pacientes diabéticos<sup>51</sup>.

#### **2.1.1.15 Hematologia**

A hematologia é a especialidade médica que diagnostica e trata de doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos. Nesta secção é brevemente abordada a anemia hemolítica imunomediada (AHIM), presente em dois canídeos, no decorrer do estágio curricular, representando 0,39% da casuística da clínica médica. A AHIM é um distúrbio imunológico mais comum em cães do que em gatos, sendo a anemia devida a destruição ou fagocitose de hemácias opsonizadas. Este tipo de anemia pode induzir alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas, comprometendo a vida dos pacientes. A presença de esferócitos e hemaglutinação são considerados como sinais hematológicos patognomónicos de AHIM. Os animais podem apresentar letargia, dispneia e/ou taquicárdia, palidez de mucosas, intolerância ao exercício, anorexia, vômitos, diarreia, pirexia, desconforto adominal, icterícia e alteração na coloração da urina. O prognóstico associado é, maioritariamente, reservado<sup>53</sup>.

#### **2.1.1.16 Estomatologia**

A estomatologia implica o estudo, diagnóstico e tratamento de enfermidades relacionadas com a cavidade bucal. Nesta área referimo-nos à gengivo-estomatite crónica felina, verificada em dois gatos durante o período de estágio, representando 0,39% da casuística da clínica médica. A gengivo-estomatite crónica felina caracteriza-se pela inflamação ulcerativa e proliferativa da gengiva e mucosa oral, constituindo um evento comum na prática clínica que confere um grau de dor elevado<sup>54,55</sup> e dificuldades na ingestão de alimento e na higienização pessoal dos gatos afetados. A sintomatologia envolve a perda de peso devido a hiporexia, a presença de pelo pouco cuidado devido à incapacidade de *grooming*, halitose e ptialismo.

Os felídeos encontram-se frequentemente isolados, pouco ativos e por vezes, com alterações comportamentais, podendo tornar-se mais agressivos. A anamnese e a inspeção minuciosa da cavidade oral, sob anestesia, são elementos fulcrais no estabelecimento de um diagnóstico<sup>54</sup>. A etiologia desta afeção ainda não é conhecida, identificando-se apenas a presença de uma resposta imune exorbitante a antigénios da cavidade oral. Vários agentes infecciosos são implicados nesta enfermidade, como o calicivirus felino, FIV, FeLV (Vírus da leucose felina), herpesvirus felino e algumas espécies bacterianas, contudo, não foi ainda possível atribuir uma causa direta a estes agentes<sup>54,55</sup>.

O fundamento do maneio médico e cirúrgico desta afeção reside no controlo da formação de placa dentária. A abordagem ideal implica a extração dos dentes presentes nas regiões de inflamação, controlando a progressão da placa bacteriana nos dentes restantes<sup>54,55</sup>. Porém, pode ser necessária a remoção de todos os dentes<sup>54</sup>. Previamente ao procedimento cirúrgico, deve ser aplicada antibioterapia de largo espectro durante sete dias, com o objetivo de reduzir a carga bacteriana oral, contribuindo para a presença de tecidos moles mais saudáveis e para a redução da dor a nível bucal<sup>55</sup>. É importante que este procedimento seja guiado via radiográfica, para confirmar que as raízes dentárias são removidas na totalidade. Deve ser assegurada uma correta

analgésia, podendo utilizar-se metadona como pré-medicação<sup>54,55</sup>, seguida de infusão contínua de fentanyl<sup>54</sup> e anestesia regional com bupivacaína. Pós-cirurgicamente, recomenda-se a administração de buprenorfina<sup>54,55</sup> ou fentanyl<sup>54</sup> em associação com um AINE<sup>54,55</sup>. A antibioterapia e analgesia devem ser continuadas até que as regiões da extração estejam cicatrizadas<sup>55</sup>. A corticoterapia deve ser reservada para casos em que a intervenção cirúrgica não tenha contribuído para a melhoria da condição clínica do paciente<sup>54</sup>.

A escovagem dos dentes é o melhor método de prevenção e redução da placa dentária, contudo é um procedimento pouco tolerado pelos pacientes, sobretudo se ainda estiver presente inflamação oral e dor. Pela combinação de uma boa higiene oral, extração dentária e terapia médica adjuvante, podem obter-se melhorias significativas na maioria dos pacientes felídeos<sup>55</sup>, entendendo que os sinais de melhoria, após intervenção médica e cirúrgica, podem demorar vários meses até serem perceptíveis<sup>54</sup>.

### 2.1.2 Clínica cirúrgica

A clínica cirúrgica contabilizou 277 casos, correspondendo a 30,51% da casuística (Tabela 1). Os canídeos foram a espécie mais intervencionada (n=192), seguida dos felídeos (n=81). Foram também sujeitos a intervenções cirúrgicas quatro animais exóticos, nomeadamente uma arara-canindé, um papagaio-cinzento e dois coelhos. A casuística da clínica cirúrgica encontra-se dividida em quatro partes, incluindo a cirurgia de tecidos moles, a cirurgia ortopédica e neurocirurgia, outros procedimentos cirúrgicos e endocirurgia (Tabela 17).

**Tabela 17: Distribuição da casuística da clínica cirúrgica, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].**

Clínica cirúrgica	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Cirurgia de tecidos moles</b>	97	69	2	168	60,65
<b>Cirurgia ortopédica e neurocirurgia</b>	56	9	2	67	24,19
<b>Outros procedimentos cirúrgicos</b>	34	3	0	37	13,36
<b>Endocirurgia</b>	5	0	0	5	1,80
<b>Total</b>	192	81	4	277	100

#### 2.1.2.1 Cirurgia de tecidos moles

A cirurgia de tecidos moles foi a mais requisitada, com 168 casos, incluindo 97 canídeos, 69 felídeos e dois lagomorfos. Os procedimentos cirúrgicos mais realizados foram a OVH (n=61; 36,31%), a orquiectomia (n=39; 23,22%) e a mastectomia (n=29; 17,26%). Os dois coelhos presentes foram sujeitos aos procedimentos mais comuns desta área, a OVH e a orquiectomia (Tabela 18).

Tabela 18: Distribuição da casuística de Cirurgia de tecidos moles, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Cirurgia de tecidos moles		Fip			Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Biópsia	Duodeno	0	1	0	1	0,59
	Linfonodos	0	1	0	1	0,59
	Pâncreas	0	1	0	1	0,59
Herniorrafia	Diafragmática	2	0	0	2	1,19
	Inguinal	1	0	0	1	0,59
Colocação de dreno subcutâneo		3	0	0	3	1,79
Enterectomia		1	1	0	2	1,19
Enterotomia		1	0	0	1	0,59
Gastrotomia		1	0	0	1	0,59
Esplenectomia		1	0	0	1	0,59
Gastropexia		3	0	0	3	1,79
Laparotomia exploratória		4	2	0	6	3,57
Mastectomia		7	22	0	29	17,26
Nodulectomia		9	0	0	9	5,36
Orquiectomia		23	15	1	39	23,22
Ovariohisterectomia		34	26	1	61	36,31
Recessão do palato mole		2	0	0	2	1,19
Resolução da estenose de narinas		3	0	0	3	1,79
Traqueostomia		2	0	0	2	1,19
<b>Total</b>		<b>97</b>	<b>69</b>	<b>2</b>	<b>168</b>	<b>100</b>

### 2.1.2.2 Cirurgia ortopédica e neurocirurgia

A cirurgia ortopédica e neurocirurgia foi a segunda mais realizada durante o período de estágio, englobando 67 casos, com maior expressão por parte dos canídeos (n=56). Dois pacientes exóticos foram também intervencionados nesta área cirúrgica, incluindo uma arara-canindé sujeita a resolução de fratura do tíbio-tarso e um papagaio-cinzento sujeito a resolução de luxação coxofemoral, pela recessão da cabeça do fémur, tendo sido o procedimento cirúrgico ortopédico mais efetuado (n=19; 28,36%). A recessão da cabeça do fémur consiste na excisão artroplástica da cabeça femoral, técnica cirúrgica ortopédica realizada em quatro canídeos com displasia de anca e catorze canídeos com luxação coxofemoral. Relativamente à resolução de fraturas, a mais frequente foi ao nível do fémur (n=12; 17,91%). A técnica cirúrgica *ventral slot* foi realizada numa cadela de onze anos com hérnia discal entre C5-C6, de forma a descomprimir a coluna cervical, tendo o procedimento sido bem-sucedido (Tabela 19).

Tabela 19: Distribuição da casuística de Cirurgia ortopédica e neurocirurgia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Cirurgia ortopédica e neurocirurgia		Fip			Fi	fr(%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<i>Ventral slot</i>		1	0	0	1	1,49
Reconstrução do membro anterior distal		2	0	0	2	2,99
Trocleoplastia em cunha		3	0	0	3	4,48
Recessão da cabeça do fêmur		18	0	1	19	28,36
TPLO ( <i>Tibial plateau leveling osteotomy</i> )		3	0	0	3	4,48
Resolução de fratura	Coxal	3	1	0	4	5,97
	Tíbia	6	2	1	9	13,43
	Rádio	4	2	0	6	8,95
	Ulna	0	1	0	1	1,49
	Úmero	2	0	0	2	2,99
	Fêmur	11	1	0	12	17,91
	Metacarpo e falanges	3	2	0	5	7,46
<b>Total</b>		56	9	2	67	100

### 2.1.2.3 Outros procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos não-endoscópicos aqui abordados, incluem os de natureza ortodôntica, oftalmológica, ressecção de cauda, colocação de dispositivos (sonda nasogástrica) e realização de suturas no encerramento de lacerações simples e na correção de prolapso retal (Tabela 20). Esta área totalizou 13,36% da clínica cirúrgica, com 37 casos (Tabela 17). Os procedimentos mais frequentes foram a destartarização e o encerramento de pequenas lacerações, representando 24,32% da casuística desta área, cada um. Ambos foram realizados, maioritariamente, em canídeos. Em felídeos, o procedimento mais frequente foi a colocação de sondas nasogástricas, executada em dois gatos (5,4%) com lipidose hepática. A caudectomia foi necessária num cão que apresentava lacerações traumáticas na cauda devido à força e frequência elevadas com que embatia em certos objetos e por outro canídeo coabitante que lhe mordida a cauda (Tabela 20).



Tabela 20: Distribuição da casuística dos restantes procedimentos cirúrgicos não endoscópicos, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Outros procedimentos cirúrgicos	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Caudectomia	1	0	1	2,70
Destartarização	9	0	9	24,32
Extração dentária	7	0	7	18,92
Correção de entrópion	3	0	3	8,11
Enucleação	1	0	1	2,70
Resolução de otopneumotoma	3	0	3	8,11
Colocação de sonda nasogástrica	1	2	3	8,11
Encerramento de pequenas lacerações	8	1	9	24,32
Sutura em bolsa de tabaco (ânus)	1	0	1	2,70
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>3</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

#### 2.1.2.4 Endocirurgia

A endocirurgia envolve procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, tendo sido aplicada em cinco casos, todos eles em canídeos. O procedimento mais frequente foi a ovariectomia por laparoscopia (n=3; 60%) (Tabela 21). A endoscopia e endocirurgia são métodos cirúrgicos cada vez mais cativantes para os tutores dos pacientes, visto a intervenção cirúrgica ser menos invasiva do que a cirurgia aberta, possuindo, portanto, um menor risco de contaminação. Permite ainda uma recuperação pós-cirúrgica mais rápida com um menor número de complicações pós-operatórias.

Tabela 21: Distribuição da casuística de Endocirurgia, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Endocirurgia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos			
Remoção de corpo estranho nasal	1		1	20
Remoção de corpo estranho gástrico	1		1	20
Ovariectomia por laparoscopia	3		3	60
<b>Total</b>	<b>5</b>		<b>5</b>	<b>100</b>

### 2.1.3 Outros procedimentos

Esta parte do relatório de casuística abrange os meios complementares de diagnóstico realizados ou assistidos durante o período de estágio. Esses meios englobam os exames imagiológicos, ecoguiados, endoscópicos e laboratoriais.

#### 2.1.3.1 Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia

Os procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos realizados ou assistidos durante o período de estágio encontram-se listados na tabela 22 contabilizando um total de 390 procedimentos.

Tabela 22: Distribuição da casuística de procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos, expressa em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia		Fi	fr (%)	
Radiografia	Abdominal	37	9,49	
	Torácica	51	13,08	
	Aparelho apendicular	89	22,82	
Ecografia	Abdominal	134	34,36	
	Ecocardiografia	32	8,20	
	Cistocentese	25	6,41	
	Toracocentese	5	1,28	
	Abdominocentese	6	1,54	
	Biópsia	Duodeno	1	0,26
		Pâncreas	2	0,51
		Baço	3	0,77
		Fígado	2	0,51
		Próstata	1	0,26
Endoscopia	Rinoscopia	2	0,51	
Total		390	100	

#### 2.1.3.2 Meios complementares de diagnóstico laboratoriais

Os procedimentos realizados em meio laboratorial ou submetidos para avaliação em laboratórios externos e de monitorização terapêutica dos pacientes ao longo do estágio encontram-se listados na tabela 23, tendo contabilizado um total de 614 procedimentos.

De entre o total de casos em que se procedeu à colheita de sangue periférico e realização de esfregaço sanguíneo, incluem-se duas cobras-do-milho (Tabela 23).

Tabela 23: Distribuição da casuística de procedimentos complementares laboratoriais, expressa em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Meios complementares de diagnóstico		Fi	fr (%)
Painel bioquímico		154	25,08
Hemograma		183	29,80
μ-Hematócrito		48	7,82
Urianálise I (Tira de urina)		8	1,30
Urianálise II (Sedimento urinário)		4	0,65
Urianálise III (Urocultura)		3	0,49
Antibiograma		12	1,95
Esfregaço de sangue		27	4,40
Gota fresca		3	0,49
Provas de coagulação		43	7,00
Prova de auto-aglutinação		4	0,65
Citologia	Próstata	1	0,16
	Baço	3	0,49
	Duodeno	1	0,16
	Pâncreas	2	0,33
	Fígado	2	0,33
	Linfonodo	2	0,33
	Auricular externa	4	0,65
	Líquido de efusão	8	1,30
	Nódulo	17	2,77
Otoscopia		4	0,65
Oftalmoscopia direta		3	0,49
Teste da fluoresceína		3	0,49
Raspagem cutânea		5	0,81
Tricograma		2	0,33
Técnica da fita-cola		2	0,33
Análise coprológica		8	1,30
Doseamento de progesterona plasmática		3	0,49
Tese de estimulação de ACTH		3	0,49
Doseamento de T4 e TSH plasmáticas		2	0,33
Testes serológicos		11	1,79
Teste rápido de Leishmaniose		6	0,98
Teste rápido de FIV/FeLV		18	2,93
Medição de pressões sanguíneas por oscilometria		15	2,44
Total		614	100

#### 2.1.4 Medicina preventiva

O principal objetivo da medicina preventiva é proteger, promover e manter a saúde e bem-estar dos pacientes, prevenindo doenças e a morte precoce, tendo elevada importância tanto em medicina humana como em medicina veterinária. A prevenção é a melhor alternativa face à terapêutica quando uma afeição se instala e a medicina preventiva tem proporcionado a melhoria dos cuidados de saúde prestados a canídeos, felídeos e exóticos. Inclui várias facetas clínicas como o comportamento animal, nutrição, profilaxia dentária, vacinação e desparasitação, assentando em programas de saúde personalizados consoante a idade dos pacientes. Engloba ainda, a identificação eletrónica, a emissão de passaportes e outros documentos de vigilância médico-veterinária. É uma área importante da saúde pública e animal, prevenindo zoonoses e garantindo o seu controlo documental.

O ato mais frequente foi a desparasitação, abrangendo tanto a externa como a interna, com uma fr(%) de 54,05% (n=60), seguindo-se a vacinação, com 36,04% (n=40). A maioria dos procedimentos foi efetuada em canídeos. No que diz respeito às espécies exóticas, são enumerados três coelhos domésticos na vacinação, três coelhos domésticos, um papagaio-cinzentos e um dragão-barbudo na desparasitação e um coelho doméstico no planeamento dietético (Tabela 24).

**Tabela 24:** Distribuição da casuística de medicina preventiva, expressa em frequência absoluta por grupo (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)].

Medicina Preventiva	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Vacinação</b>	34	3	3	40	36,04
<b>Desparasitação</b>	47	8	5	60	54,05
<b>Identificação eletrónica</b>	5	0	0	5	4,51
<b>Emissão de passaportes</b>	2	0	0	2	1,80
<b>Planeamento dietético</b>	3	0	1	4	3,60
<b>Total</b>	91	11	9	111	100

As vacinas podem ser classificadas como vivas (infeciosas) ou mortas (não infeciosas). A maioria das vacinas vivas contém organismos viáveis, porém, atenuados, induzindo imunidade através de um baixo nível de infeção. As vacinas mortas contêm organismos inativados, antigénios naturais ou sintéticos ou ainda porções de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codificam esses antigénios. Possuem uma imunogenicidade inferior às vacinas vivas, necessitando da adição de adjuvantes e da administração de múltiplos reforços para aumentar a sua potência e induzir proteção, respetivamente. As vacinas podem ainda ser reconhecidas como essenciais, não essenciais e não recomendadas para a clínica veterinária. As vacinas essenciais são as que devem ser administradas de forma adequada a todos os cães e gatos, conferindo imunidade contra doenças infecciosas de importância global. As vacinas não

essenciais devem ou não ser administradas a cães e gatos, consoante contexto epidemiológico, como a localização geográfica, o estilo de vida do animal e o custo-benefício associado. As vacinas não recomendadas são aquelas cujo uso clínico não é sustentado por evidências científicas suficientes<sup>56</sup>.

As vacinas essenciais em cães, são as que conferem proteção contra a esgana (CDV:*canine distemper virus*), tipo 1 e 2 do adenovírus canino (CAV:*canine adenovirus types 1 and 2*) e parvovírus canino tipo 2 (CPV-2:*canine parvovirus type 2*) e suas variantes. Em gatos, são consideradas como tal, as que imunizam contra o parvovírus felino (FPV:*feline panleukopenia virus*), calicivírus felino (FCV:*feline calicivirus*) e tipo 1 de herpesvírus felino (FHV-1:*feline herpesvirus type 1*). A vacina antirrábica pode ser considerada essencial apenas em alguns países, onde a raiva seja endêmica, constituindo inclusive, uma exigência legal e sendo geralmente, requerida em viagens internacionais na companhia do animal de estimação, tanto em cães como em gatos<sup>56</sup>. A raiva constitui uma zoonose e como tal, em Portugal, de modo a visar a manutenção da indemnidade do país, é legalmente imposta a administração de vacinas imunizantes contra o vírus da raiva a todos os cães<sup>57</sup> com mais de três meses de idade<sup>58,59</sup>, o que torna a vacina antirrábica essencial. A vacinação antirrábica só pode ser efetuada após a identificação eletrónica do animal<sup>57-59</sup>.

As vacinas não essenciais em canídeos, são as que garantem a imunização contra os agentes da laringotraqueíte infecciosa canina (CPIV:*canine parainfluenza virus*; *Bordetella bronchiseptica*), borreliose (*Borrelia burgdorferi*), leptospirose (serovariedades *Ictohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*, *Grippotyphosa* e *Australis* de *Leptospira interrogans*) e gripe canina (CIV:*canine influenza virus*; H3N8). Em felídeos, abrangem o vírus da leucose felina (FeLV:*feline leukaemia virus*), o vírus da imunodeficiência felina (FIV:*feline immunodeficiency virus*) e a clamidiose (*Chlamydomphila felis*). As vacinas não recomendadas são as imunizantes face ao coronavírus canino (CCV:*canine coronavirus*) e à peritonite infecciosa felina (PIF)<sup>56</sup>.

A maioria dos recém-nascidos encontra-se protegido contra os principais agentes infecciosos nas primeiras semanas de vida, porém, entre as oito e as doze semanas de idade, os anticorpos maternos declinam, perdendo o seu efeito protetor e ficando, esses animais, mais vulneráveis aos agentes infecciosos. É recomendada a iniciação da vacinação essencial em cachorros e gatinhos, a partir das seis a oito semanas de idade, altura em que o título de anticorpos maternos não interfere com os antigénios vacinais, permitindo a imunização ativa<sup>56</sup>.

O protocolo vacinal aplicado no HVBV para canídeos, inicia-se às seis semanas com a administração de uma vacina bivalente imunizante contra o vírus da esgana e da parvovirose canina (Nobivac® Puppy DP, MSD). Cerca de três a quatro semanas depois, é administrada uma vacina tetravalente (Nobivac® DHPPi, MSD) em associação com outra vacina, imunizante face a quatro serovariedades da *Leptospira interrogans* (Nobivac® L4, MSD). Após o mesmo intervalo de tempo, é realizado o reforço desta associação vacinal, garantindo sempre que este protocolo termine depois das doze semanas de idade e que o reforço da DHPPi+L4 seja assegurado anualmente. A vacina DHPPi permite a imunização contra os vírus da esgana, hepatite infecciosa

canina tipo 1 e 2, parvovirose canina e parainfluenza canina. A vacina L4 compreende as serovarietades *Ictohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* e *Australis*. No caso dos felídeos, o protocolo vacinal do HVBV inicia-se às oito semanas, com a administração de uma vacina tetravalente (Purevax® RCPCh, Merial), garantindo proteção ativa contra o herpesvírus felino tipo 1, calicivírus felino, vírus da panleucopénia felina e *Chlamydia felis*. Após três a quatro semanas, é aplicado o seu reforço. Caso o animal tenha acesso ao exterior ou conviva com gatos de exterior, é recomendada a vacinação contra o vírus da leucose felina (Leucogen® Virbac), administrada simultaneamente ao reforço da RCPCh, aplicando-se reforço respectivo, três a quatro semanas depois. Essa vacinação só é efetuada após a realização de teste serológico rápido que descarte a infeção por esse mesmo vírus.

O desenvolvimento de sarcomas no local de injeção de vacinas e fármacos está descrito, em gatos, desde 1991<sup>60</sup>. O aparecimento destas neoplasias apresenta correlação com um processo inflamatório crónico que induz dano no ADN e na proliferação celular, revelando-se sob a forma de sarcoma. O ponto crítico parece relacionar-se, especialmente, com a inserção de agulhas e outros instrumentos nos tecidos, mais do que com o adjuvante, vacina ou fármaco administrado<sup>61</sup>. Posto isto, é crucial a aplicação de medidas que permitam prevenir estes tumores, tal como, garantir uma melhor abordagem aos mesmos, estando aconselhado evitar a administração de vacinas com adjuvante, administrar injetáveis em outras regiões que não a interescapular, preferencialmente na pele dos membros ou da parede lateral do tórax ou abdómen, alternando esses locais e registando-os no historial clínico ou boletim sanitário do paciente e reportar os casos à entidade nacional competente<sup>56</sup> (Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, em Portugal). A cauda é uma localização sugerida para a administração de vacinas em gatos, pela eficácia da imunização e pela possibilidade de amputação da mesma, em caso de desenvolvimento de sarcoma<sup>56,62</sup>.

A mixomatose e a doença vírica hemorrágica são as afeções virais que mais afetam as populações de coelhos na Europa, estando associadas com uma elevada taxa de mortalidade. O controlo destas doenças, em coelhos domésticos, é assegurado através de vacinação adequada<sup>63</sup>. No HVBV, o protocolo de vacinação aplicado em coelhos, consiste na administração de vacina bivalente imunizante contra as principais doenças virais mencionadas (Nobivac® Myxo-RHD, MSD) a partir das cinco semanas de idade, realizando reforço vacinal anual.

## II. Monografia: Mastocitoma intestinal felino

### 1. Características gerais dos mastócitos

Os mastócitos são células pleomórficas de morfologia esférica, fusiforme ou estrelada. Possuem núcleos redondos<sup>64</sup> e apresentam grânulos citoplasmáticos<sup>64,65</sup>. Os mastócitos têm origem em células hematopoiéticas e migram para os tecidos periféricos<sup>65,66</sup> onde, pela ação de citocinas locais<sup>66,67</sup>, sofrem um processo de diferenciação<sup>64,66,67</sup>, transformando-se em mastócitos maduros<sup>66,67</sup>. Os mastócitos normais de felinos são redondos ou alongados e variam entre os sete e os dez µm de diâmetro, o núcleo é redondo a irregular, excêntrico e com cromatina condensada, dispersa pelo núcleo, não sendo visíveis nucléolos. Podem, habitualmente, observar-se várias microvilosidades ao longo da membrana citoplasmática. A maior parte do citoplasma apresenta grânulos. Os grânulos dos mastócitos normais são mais heterogêneos do que os neoplásicos, contudo a estrutura de ambos é muito semelhante<sup>68</sup>.

Em mastocitomas, os mastócitos felinos são, de forma geral, ligeiramente maiores, apresentando até doze µm de diâmetro. O núcleo pode assumir uma forma redonda ou irregular, com cromatina condensada ao longo da membrana nuclear e, ocasionalmente, dentro do núcleo. Podem estar presentes vacúolos em algumas células e as microvilosidades são proeminentes ao longo da membrana plasmática. Alguns vacúolos fagocíticos podem ser proeminentes em algumas células. Estão presentes fibrilhas intracitoplasmáticas, especialmente em áreas perinucleares, podendo por vezes, surgir como espirais. Os mastócitos neoplásicos também possuem grânulos, variando em quantidade, consoante a diferenciação tumoral<sup>64</sup>. Os grânulos apresentam dimensões ligeiramente menores e são mais homogêneos do que os mastócitos normais<sup>68</sup>.

Os mastócitos estão presentes em diferentes localizações<sup>64,67</sup>, encontrando-se especialmente nas interfaces do corpo com o meio ambiente<sup>65,67</sup>, como a pele<sup>64,65,67</sup> e superfícies mucosas<sup>65,67</sup>, pulmões, mucosa gástrica e região perivascular<sup>64,65</sup>. A sua presença é reduzida em órgãos parenquimatosos como o coração, cérebro, fígado, baço, linfonodos e trato genitourinário. O número de mastócitos aumenta, nesses órgãos, em pacientes com mastocitose<sup>69</sup>. Estão ocasionalmente presentes na medula óssea, mas nunca, na circulação sistêmica<sup>67</sup>, sendo, portanto, muito raro encontrar mastócitos no sangue periférico<sup>70</sup>. A sua distribuição é variável, consoante a espécie animal. O número de mastócitos tende a aumentar com o avanço da idade<sup>64</sup>.

Os mastócitos possuem uma matriz de potentes mediadores inflamatórios, capazes de induzir sintomas agudos após a ativação celular, incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, diarreia, vômito, hipotensão, colapso cardiovascular e morte, em poucos minutos. Contudo, os mastócitos podem também proporcionar mediadores benéficos em infecções agudas, afeções cardiovasculares e neoplasias<sup>65</sup>. Os mastócitos estão implicados em

várias respostas biológicas, tais como na angiogênese, na cicatrização de feridas, na remodelação óssea e em neoplasias<sup>71</sup>.

Os mediadores associados aos mastócitos são geralmente classificados em dois grupos<sup>72</sup>:

- Mediadores pré-formados,
  - São armazenados nos grânulos citoplasmáticos e libertados por exocitose,
- Mediadores sintetizados
  - Não são armazenados, mas sim produzidos e segregados, exclusivamente após estimulação específica da célula,
  - Produtos resultantes da ciclooxigenase ou lipooxigenase do metabolismo do ácido araquidônico e o fator ativador de plaquetas.

Os mastócitos apresentam recetores com grande afinidade para IgE e dessa ligação resulta a emissão de sinais ativadores, que induzem a secreção do conteúdo dos grânulos<sup>73</sup>. Os sintomas provocados pela libertação aguda de mediadores dos mastócitos podem ser revertidos pela administração de epinefrina, agonistas adrenérgicos e bloqueadores dos recetores dos mediadores, contudo, a libertação contínua de histamina, proteases, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e quimiocinas, induz o desenvolvimento de doenças crónicas e debilitantes, como a mastocitose<sup>65</sup>. Os grânulos dos mastócitos são compostos por várias substâncias biológicas ativas, como histamina, heparina<sup>64,67,72</sup>, serotonina<sup>72</sup> e enzimas proteolíticas<sup>64,72</sup>. A histamina e a heparina estão envolvidas em processos inflamatórios<sup>67</sup> e reações de hipersensibilidade<sup>67,73</sup>. Este material intracelular assume uma tonalidade violeta quando corada com corantes do tipo Romanowsky<sup>64</sup> ou com azul de toluidina<sup>64,66,67,70,74,75</sup>, e azul quando corado com corante Giemsa<sup>66,75</sup>, nominando-se de metacromático<sup>64,66,67,70,74,75</sup>, propriedade essa que facilita o reconhecimento destas células quando presentes nos tecidos<sup>70</sup>.

A histamina é uma amina obtida a partir da descarboxilação da histidina, sendo armazenada nos grânulos secretores de mastócitos maduros<sup>76</sup>. Os mastócitos neoplásicos contêm valores de histamina 25 a 50 vezes superiores do que os mastócitos normais<sup>77</sup>. Os efeitos, provocados pela libertação de histamina, são regulados pelos recetores H1, H2, H3 e H4<sup>78</sup>.

O recetor de histamina H1 regula processos alérgicos tipo I e outras funções imunológicas nos tecidos periféricos, assim como funções histaminérgicas no sistema nervoso central<sup>79</sup>. O recetor de histamina H2 participa no controlo da permeabilidade vascular, secreção do ácido gástrico e produção de muco nas vias aéreas<sup>65</sup>. Os recetores H1 intensificam a quimiotaxia dos neutrófilos e eosinófilos, enquanto que os recetores H2 inibem a afluência dos mesmos<sup>80</sup>.

Os recetores de histamina H3 estão localizados no cérebro e têm sido implicados na atividade locomotora e comportamento exploratório em ratos<sup>81</sup>. O recetor de histamina H4 apresenta escassa homologia com o recetor de histamina H1 e H2, notando alguma homologia com o recetor de histamina H3. O recetor de histamina H4 parece expressar-se exclusivamente em células do sistema imunitário da linhagem hematopoiética<sup>82</sup>, tendo sido identificado em eosinófilos, mastócitos, basófilos, células dendríticas e células T<sup>82-84</sup>. Este recetor aparenta ser



um alvo de modulação farmacológica de relevo, com o intuito de melhorar certas condições inflamatórias<sup>85</sup>. A ativação do recetor de histamina H4 permite mediar a mobilização do cálcio e a quimiotaxia nos mastócitos<sup>84</sup> e induzir alterações na morfologia e na quimiotaxia de eosinófilos<sup>83</sup>. Um estudo verificou ainda que, os elevados níveis de TNF $\alpha$  (Fator de necrose tumoral) podem ser significativamente reduzidos através de tratamentos com antagonistas do recetor de histamina H4, refletindo a sua possível ação nos mecanismos de transdução celular, responsáveis pela biossíntese de citocinas, inibindo por sua vez o TNF $\alpha$ <sup>78</sup>.

As proteases são o maior constituinte proteico dos grânulos mastocíticos, em humanos, sofrendo exocitose após a ativação dos mastócitos ou sendo libertadas de forma crónica, como acontece com a triptase em pacientes com mastocitose. A triptase é um marcador da atividade de mastócitos, em humanos, apresentando, a sua quantificação na circulação, valor diagnóstico na avaliação de afeções relacionadas com os mastócitos, como a mastocitose. Em pacientes não acometidos por afeções mediadas por mastócitos, os níveis de triptase são indetectáveis<sup>86</sup>.

A heparina é um proteoglicano e é libertada pelos grânulos dos mastócitos, juntamente com as proteases e a histamina, durante a ativação destes<sup>87</sup>. A heparina liga-se à antitrombina III, prevenindo a ativação da cascata de coagulação. Esta ligação permite regular e estabilizar citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2), envolvido na angiogénese e na cicatrização de feridas<sup>88</sup>.

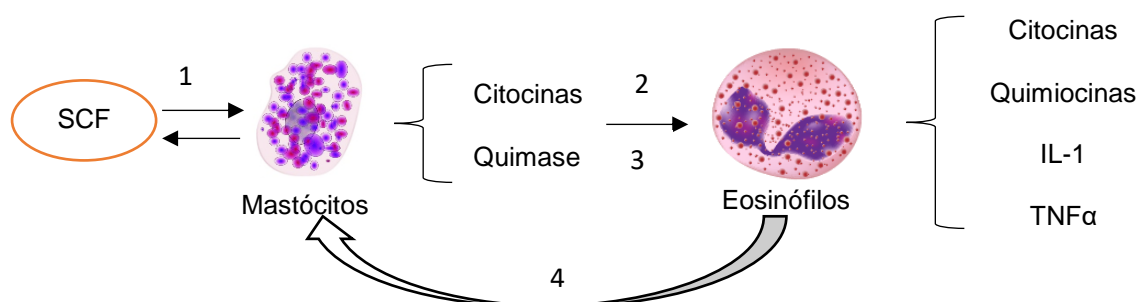
O TNF $\alpha$  foi a primeira citocina localizada nos mastócitos e é um mediador pró-inflamatório. É armazenado em pequenas quantidades nos grânulos secretores e a sua transcrição é induzida pela ativação dos mastócitos. A ativação dos mastócitos pela IgE, origina uma libertação rápida das citocinas pré-formadas armazenadas, desencadeando-se de seguida, a síntese e libertação controlada de elevadas quantidades de TNF $\alpha$  recentemente sintetizado<sup>72</sup>. Desta forma, os mastócitos representam uma fonte biológica de TNF $\alpha$  muito significativa nas respostas dependentes de IgE<sup>64,72</sup>. Os mastócitos podem também produzir leucotrienos, quando estimulados por IgE<sup>64</sup>. Os efeitos do TNF $\alpha$  podem perdurar durante longos períodos de tempo. Os mastócitos parecem ser a maior fonte de mediadores capazes de regular reações de fase tardia (LPRs) que, por sua vez, são responsáveis pelas lesões tecidulares e morbidade associada nos pacientes. Os mastócitos conseguem assim, induzir o recrutamento de leucócitos durante as reações de fase tardia, entre outras respostas biológicas<sup>72</sup>.

A estimulação mastocítica resulta em três tipos de respostas biológicas<sup>64</sup>:

- Desgranulação
  - Libertação do conteúdo granular por exocitose, podendo ser despoletada por estímulos físicos, químicos, neurológicos e imunológicos,
- Síntese de mediadores químicos derivados da membrana, como o ácido araquidónico,
- Transcrição, translação e secreção de citocinas.

A liberação do conteúdo dos grânulos pode levar a uma variedade de respostas fisiológicas, tais como edema, sinais gastrointestinais, anticoagulação, destruição tecidual (ulceração e deiscências de suturas) e prurido<sup>71</sup>.

Os mastócitos sintetizam e libertam fatores eosinofílicos quimiotáticos e outras substâncias, como interleuquinas IL-3 e IL-5 (citocinas eosinofílicas) e fatores estimuladores de macrófagos granulocíticos, que atraem eosinófilos para o local da inflamação<sup>89</sup>. Os eosinófilos inativam os mediadores libertados pelos grânulos dos mastócitos, atuando na modulação das reações de hipersensibilidade, associadas à desgranulação dos mastócitos<sup>90</sup>. Esta interação pode provocar um ciclo vicioso de destruição tecidual e de proliferação extensiva, tanto de mastócitos como de eosinófilos<sup>91</sup> (esquema 1). As citocinas mencionadas promovem a ativação, proliferação e migração de fibroblastos, com conseqüente produção e contração de colagénio<sup>89</sup>. Adicionalmente, os eosinófilos atuam na indução da fibrose, influenciando também a remodelação tecidual, em processos alérgicos e outras doenças, pela liberação de citocinas fibrogénicas, tanto em humanos como em animais<sup>90,92</sup>. A liberação destas citocinas fibrogénicas pelos mastócitos e/ou eosinófilos parece ser responsável pela indução da esclerose por mastócitos, no casos da variante esclerótica do mastocitoma intestinal felino<sup>93</sup>.



**Esquema 1: Regulação bidirecional da função mastócitos-eosinófilos. 1-O SCF (*Stem cell factor* – Fator de célula tronco) permite a expansão, diferenciação e sobrevivência dos mastócitos. Os mastócitos podem secretar SCF de forma autócrina. 2-As citocinas derivadas de mastócitos conseguem amplificar a expressão de SCF, pelos eosinófilos. 3-As quimases derivadas de mastócitos ativam os eosinófilos, de forma a produzir SFC, para ativar os mastócitos. 4-As citocinas derivadas dos eosinófilos podem, juntamente com o SCF, coativar os mastócitos (Adaptado de Shakoory *et al.*, 2004).**

## 2. Mastocitomas felinos

Os mastocitomas são proliferações neoplásicas dos mastócitos<sup>67</sup>. Esta afeção é um distúrbio hematopoiético que pode assumir formas cutâneas ou sistémicas<sup>64</sup>. A etiologia do mastocitoma é atualmente desconhecida<sup>67,71,94,95</sup> e não está, aparentemente, relacionada com infeções virais como o FIV, o FeLV ou a PIF<sup>71,94,95</sup>.

Não há predisposição sexual<sup>64,67,94,96-102</sup> nem de estado reprodutivo para o desencadeamento desta afeção<sup>97</sup>, contudo algumas raças parecem ser mais suscetíveis aos mastocitomas, como o gato Siamês<sup>103,104</sup>, Birmanês, Azul Russo e *Ragdoll*. Os gatos com

*pedigree* estão, aparentemente, mais sujeitos ao desenvolvimento de mastocitoma numa idade mais jovem, do que gatos sem *pedigree*<sup>97</sup>.

O mastocitoma felino tem múltiplas apresentações<sup>96</sup> e o seu comportamento biológico varia consoante a sua localização e morfologia histopatológica<sup>98,102,105</sup>. Contrariamente aos mastocitomas em cães, que são sobretudo de natureza cutânea ou subcutânea<sup>94</sup>, os mastocitomas em gatos podem ocorrer em três formas distintas<sup>77,91,94,105-107</sup>. Essas formas envolvem o mastocitoma cutâneo<sup>77,98,100,107,108</sup>, mastocitoma intestinal<sup>77,107,108</sup> e mastocitoma do sistema hematopoiético, que inclui o baço, fígado e medula óssea<sup>77,106</sup>. O mastocitoma intestinal e esplênico podem ser agrupados, denominando-se mastocitoma visceral<sup>77,91,96,98,106,109</sup> (Quadro 1). Os mastocitomas podem ainda ser encontrados nos linfonodos e cavidade nasal<sup>110</sup>. Há raríssimos relatos de envolvimento oral por mastocitoma<sup>105,111</sup>. Está identificada, também, a ocorrência de mastocitoma na parede da bexiga de um gato<sup>96</sup> e de apenas um caso, com origem no estômago<sup>93</sup>.

Os mastocitomas viscerais, apesar de raros, são mais comuns em gatos do que em cães<sup>67</sup>. A forma visceral de mastocitoma está também reportada em espécies felídeas exóticas, mais especificamente num tigre-de-sumatra (*Pantera tigris*)<sup>112</sup>. Alguns gatos podem apresentar ambas as formas de mastocitoma, cutânea e visceral, de forma simultânea, porém é raro tal acontecer<sup>66,71,94,100,103,113</sup>.

**Quadro 1: Classificação anatômica do mastocitoma felino**

<b>MASTOCITOMA FELINO</b>		
<b>CUTÂNEO</b>	<b>HEMATOPOIÉTICO</b>	<b>VISCERAL</b>
PELE	BAÇO	BAÇO
	FÍGADO	INTESTINO
	MEDULA ÓSSEA	

O mastocitoma cutâneo é a forma mais diagnosticada<sup>75,96,100,103</sup> porém, as massas cutâneas podem potencialmente serem lesões secundárias a massas viscerais primárias<sup>96,110</sup>. As localizações mais frequentes das massas viscerais são o baço e o intestino<sup>67,96</sup>. Na doença sistêmica e/ou visceral, a metastização é comum<sup>71</sup>.

A mastocitose sistêmica é amplamente reconhecida como resultado da proliferação de mastócitos neoplásicos, envolvendo múltiplos órgãos, especialmente o baço, fígado e medula óssea<sup>106</sup>. No gato, este fenómeno é raro e verifica-se sobretudo em mastocitomas do sistema hematopoiético<sup>75,106</sup>. Em gatos, a deteção acidental de mastócitos circulantes, denominada de mastocitemia, durante a avaliação de um esfregaço sanguíneo é bastante rara<sup>94,99,114</sup> e os sinais clínicos são inespecíficos<sup>106</sup>. A mastocitemia não é verificada em gatos saudáveis ou enfermos por causas não mastocíticas<sup>94,99,114</sup>. Em contrapartida, um número significativo de gatos,

diagnosticados com mastocitomas, apresenta mastocitemia<sup>94,99,115</sup>, especialmente no caso de mastocitoma esplênico<sup>94,99,115,116</sup>.

A manipulação física dos mastocitomas em cães e gatos provoca a liberação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas, resultando, conseqüentemente, no aparecimento de eritema e pápulas em torno dos tecidos<sup>67,94,95</sup>. Este fenômeno denomina-se sinal de Darier<sup>67,94,95</sup>. Da mesma forma, a manipulação visceral pode induzir sinais clínicos relacionados com a doença, como o vômito, a anorexia e eventualmente dor abdominal<sup>95</sup>.

Os mastocitomas cutâneos e esplênicos apresentam semelhanças histopatológicas e comportamentais, incluindo uma morfologia típica, abundante granulação citoplasmática e geralmente, baixo grau de malignidade, podendo ocorrer concomitantemente. Por sua vez, os mastocitomas primários do trato alimentar demonstram características impressionantemente distintas<sup>94</sup>.

### **3.1 Mastocitoma intestinal felino**

Os tumores intestinais não ocorrem com muita frequência, em gatos<sup>117</sup>. Na espécie felina, a localização onde maioritariamente ocorrem neoplasias intestinais, é ao nível do intestino delgado, contrastando com a espécie canina, onde a maioria se encontra a nível coloretal<sup>118</sup>. Os tumores gástricos estão particularmente associados com hemorragias, enquanto que os tumores intestinais estão, para além disso, propensos a ulcerações. As hemorragias do trato gastrointestinal devido a ulcerações podem induzir um choque hemorrágico, colocando a vida dos pacientes em risco<sup>119</sup>.

O mastocitoma intestinal felino é uma neoplasia maligna<sup>108</sup> que, apesar de rara na prática clínica<sup>91,108</sup>, constitui o terceiro tumor intestinal mais comum em gatos<sup>94,117,119,120</sup>, precedido pelo linfoma e o adenocarcinoma<sup>94,117</sup>. Os gatos mais velhos parecem apresentar um risco acrescido para o mastocitoma intestinal, com uma idade média de treze anos para a ocorrência da neoplasia<sup>91,94,108,117,121</sup>. Pode, ainda assim, surgir em qualquer idade, havendo relatos do diagnóstico da afeção em gatos com idades inferiores a três anos<sup>94</sup>.

Esta lesão envolve, habitualmente, o intestino delgado<sup>93,94,108,116,122</sup>, sendo a localização mais frequente, seguida da junção ileocecólica<sup>122</sup> e do intestino grosso<sup>91,93</sup>. A presença tumoral ao nível da junção ileocecólica está relacionada com um pior prognóstico e reduzido tempo de sobrevivência<sup>91</sup>. O envolvimento do cólon é substancialmente menos reportado<sup>94</sup>. As lesões podem ser únicas ou múltiplas<sup>94,108</sup>.

#### **3.1.1 Sintomatologia**

Os sinais clínicos possivelmente evidenciados aquando do envolvimento gastrointestinal são anorexia, vômito, diarreia e eventual perda de peso<sup>123</sup>. Juntamente com esta sintomatologia,

estão também associadas síndromes paraneoplásicas (PNS) aos tumores gástricos e intestinais<sup>124</sup>. A eritrocitose pode ocorrer como síndrome paraneoplásica<sup>125</sup>, mas, paradoxalmente, a anemia está profundamente associada a estas neoplasias<sup>119</sup>.

A maioria dos gatos, com mastocitoma intestinal, aparece em ambiente hospitalar com um historial de vômitos<sup>91,93,94,108</sup>, diarreia<sup>67,91,94,108</sup>, anorexia<sup>91,94,108</sup>, perda de peso<sup>91,93,108</sup>, prostração<sup>91,108</sup>, distensão e dor abdominal. Podem surgir com apenas um destes sintomas ou com uma combinação dos mesmos<sup>91</sup>. A diarreia, com ou sem hematoquésia, é comumente observada eventualmente acompanhada por febre<sup>94</sup>. Os sinais clínicos de mastocitoma intestinal são, portanto, inespecíficos<sup>93,108</sup> e, normalmente, nenhum deles responde ao tratamento médico<sup>108</sup>.

### **3.1.2 Síndromes paraneoplásicas**

As PNS são um conjunto de sinais clínicos aberrantes associados a neoplasias<sup>126</sup>. Isto acontece devido à produção e libertação de pequenas moléculas<sup>67,71,126</sup> na circulação, como hormonas, citocinas ou péptidos, provocando efeitos adversos em locais distantes. Algumas PNS podem resultar de mutações funcionais, que levam à sobreexpressão dessas moléculas, ou de reações imunomediadas entre tecidos normais e malignos<sup>126</sup>.

Em muitos casos, as PNS relacionam-se com a malignidade subjacente ao processo tumoral presente. Desse modo, um tratamento eficaz para o tumor em questão, conduz à resolução destas síndromes. Alternativamente, a recorrência de PNS após um tratamento com sucesso, indica recorrência tumoral<sup>126</sup>. As PNS ocorrem com menor frequência em gatos face aos cães<sup>109</sup>, ainda assim, têm sido associadas várias PNS a mastocitomas em gatos<sup>96,98,109</sup>, resultantes da libertação de constituintes bioativos, como a histamina, heparina e proteases, aquando da desgranulação dos mastócitos<sup>67</sup>. As síndromes paraneoplásicas com envolvimento sistémico traduzem-se num prognóstico mais reservado<sup>71</sup>. As principais manifestações associadas a mastocitomas felinos são, sobretudo, os sinais gastrointestinais<sup>67,71,109,126</sup>.

A anemia pode também ocorrer como PNS, porém, a sua causa mais comum, em gatos deve-se a doença inflamatória ou secundariamente a ulceração gastrointestinal. A ocorrência de efusões pleurais e peritoneais eosinofílicas, juntamente com eosinofilia periférica, pode também ser associada a síndromes paraneoplásicas, em gatos com mastocitoma visceral<sup>98</sup>.

Os mastocitomas podem conduzir à morte do paciente, devido às consequências de síndromes paraneoplásicas, como anafilaxia e hemorragia ou perfuração gastroduodenal<sup>71,106</sup>, sendo estas complicações, mais frequentemente verificadas em mastocitomas viscerais ou disseminados<sup>67</sup>. Os tutores destes animais optam, com alguma regularidade, pela eutanásia, devido aos efeitos debilitantes associados com a disseminação tumoral<sup>71</sup>.

### **3.1.2.1 Ulceração gastroduodenal**

A causa mais comumente associada com a ulceração gastroduodenal, como PNS, é o mastocitoma<sup>126</sup>. Curiosamente, esta lesão não está reportada no mastocitoma intestinal, sugerindo que os mastócitos intestinais neoplásicos podem apresentar um déficit parcial ou total em substâncias vasoativas<sup>91,116</sup>.

Nos mastocitomas, a ulceração deve-se à liberação de histamina pelos mastócitos neoplásicos<sup>67,91,126</sup>. O excesso de histamina libertada estimula os receptores gástricos H2, conduzindo a uma secreção excessiva de ácido clorídrico<sup>67,126</sup> e a hipermotilidade gástrica<sup>67</sup>. Os sinais clínicos secundários a ulceração gástrica incluem vômito, anorexia, hemorragia gastrointestinal e dor abdominal<sup>67,71</sup>. Pode ainda ocorrer anemia, resultante de perfuração gastrointestinal<sup>67,98</sup>. Além da terapêutica instaurada para o processo neoplásico presente, é conveniente incluir uma terapêutica adjuvante, com o objetivo de reduzir os efeitos nefastos provocados pela liberação excessiva de histamina.

Podemos assim, administrar bloqueadores dos receptores H1, como a difenidramina, para diminuir os efeitos da histamina na cicatrização, e bloqueadores dos receptores H2, como a cimetidina, ranitidina ou a famotidina, para atuar na produção de ácido gástrico. O sucralfato promove a formação de uma barreira seletiva no local da úlcera, promovendo a cicatrização. Pode, portanto, também ser englobado na terapêutica, contudo, a sua administração tem que ser separada de outros fármacos, pelo menos duas horas, porque interfere com a absorção deste. O omeprazol é também uma opção viável, pela sua ação mais potente e duradoura na inibição da secreção de ácido gástrico. As prostaglandinas conferem efeitos citoprotetores ao estômago, fazendo parte dos mecanismos de defesa da mucosa. O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E, e apresenta efeito citoprotetor e antissecretor<sup>71</sup>.

### **3.1.2.2 Atraso na cicatrização**

A liberação de enzimas proteolíticas e aminas vasoativas pelas células neoplásicas, leva a que substâncias como a histamina, se liguem aos receptores H1 e H2 dos macrófagos, levando à liberação do fator supressor fibroblástico, que atua de forma a diminuir a fibroplasia normal, contribuindo, assim, para uma cicatrização incorreta e demorada<sup>71</sup>.

### **3.1.2.3 Coagulopatias**

As alterações hemostáticas são comuns em pacientes oncológicos, em medicina humana e veterinária. As coagulopatias paraneoplásicas são, muito frequentemente, associadas com neoplasias que provocam trombocitopenia, trombocitose, CID (Coagulação intravascular disseminada) e disfunções plaquetárias, como é o caso dos mastocitomas<sup>126</sup>.

Podem ocorrer hemorragias locais prolongadas, associadas a procedimentos cirúrgicos e biópsias, sendo a causa mais provável, a libertação de heparina pelos mastócitos neoplásicos<sup>71,126</sup>. A trombocitopenia em pacientes oncológicos é tipicamente secundária à administração de agentes quimioterápicos. Há inúmeros mecanismos de trombocitopenia como PNS, incluindo a destruição, sequestro ou consumo de plaquetas e/ou diminuição da produção das mesmas<sup>126</sup>.

O tratamento de eleição é a remoção do tumor, mas a realização de terapias adjuvantes como fluidoterapia e transfusões com plasma fresco congelado podem ser benéficas<sup>126</sup>.

#### **3.1.2.4 Anemia**

A anemia é uma das PNS mais frequentes, tanto em oncologia veterinária como humana. Há inúmeras causas possíveis para a anemia como PNS em oncologia veterinária, devendo-se, a maioria dos casos, a anemia por doença crónica, anemia hemolítica imunomediada, anemia por perda de sangue ou anemia hemolítica microangiopática<sup>126</sup>. Em mastocitomas felinos, a causa mais comum de anemia deve-se a doença inflamatória ou secundariamente a ulceração gastrointestinal<sup>98</sup>.

A anemia por doença crónica é extremamente comum em pacientes com neoplasias disseminadas e/ou metastáticas. Deve-se a uma perturbação no armazenamento e metabolismo de ferro, diminuição do tempo de vida útil dos eritrócitos e, ocasionalmente, à diminuição da resposta da medula óssea. Este tipo de anemia apresenta-se como normocítica e normocrómica, sendo que o tratamento de eleição é a remoção do tumor em questão<sup>126</sup>. A quimioterapia pode induzir anemia em humanos, contudo é bastante raro em animais. Este tipo de anemia raramente requer terapia, resolvendo-se com a descontinuação do protocolo quimioterápico<sup>126</sup>.

#### **3.1.2.5 Reação anafilática**

Podem ocorrer, embora raramente, reações anafiláticas agudas e episódios de colapso em casos de libertação massiva de histamina a partir dos mastócitos neoplásicos, estando descrito em canídeos acometidos por mastocitomas<sup>67</sup>.

#### **3.1.2.6 Febre**

Apesar das causas mais comuns de febre serem casos de infeções, inflamações, doenças autoimunes e reações a fármacos ou produtos sanguíneos, inúmeros processos tumorais podem também provocar febre como PNS. O ponto mais importante na abordagem à febre, em oncologia veterinária, é a avaliação da possível presença de uma infeção concomitante. Os pacientes oncológicos com neutropenia e febre, constituem uma emergência médica. Caso não

seja detetado nenhum processo infeccioso ou inflamatório, a febre como PNS é a causa mais provável. O melhor método terapêutico para febre enquanto PNS é a remoção do tumor, contudo, caso não seja possível, a administração de anti-inflamatórios não esteróides pode ser benéfica<sup>126</sup>.

### **3.1.3 Diagnóstico**

Para alcançarmos um diagnóstico definitivo fiável, temos que recolher e analisar todos os dados disponíveis, começando pela realização da anamnese e do exame físico detalhado. A elaboração de uma lista com os possíveis diagnósticos diferenciais é essencial, utilizando depois, os métodos diagnósticos mais indicados, para descartar certas hipóteses e atingir o diagnóstico definitivo.

A metastização ao nível dos linfonodos e do fígado ocorre com bastante frequência<sup>93</sup>, sendo, por vezes, identificada metastização pulmonar, hepática, esplénica e nos linfonodos no momento do diagnóstico de mastocitoma intestinal<sup>71,94,122</sup>. É desejável, alcançar o diagnóstico definitivo de mastocitoma intestinal de forma precoce, para que possamos intervir de forma adequada e rápida, de modo a atrasar ou impedir a formação de tais alterações.

De entre os métodos existentes em medicina veterinária, podemos recorrer, como meios complementares de diagnóstico a:

- Análises sanguíneas (hematócrito, hemograma, painel bioquímico, provas de coagulação),
- CAAF e avaliação citológica,
- Histopatologia,
- Imunohistoquímica,
- Imagiologia.

A hipótese de mastocitoma intestinal deve ser considerada, sempre que algum gato se apresente em meio hospitalar com suspeita de massa intestinal, sobretudo se as lesões apresentarem infiltrado eosinofílico e células neoplásicas redondas<sup>108</sup>.

#### **3.1.3.1 Exame de estado geral**

Ao exame físico, costuma evidenciar-se a presença de uma massa abdominal única palpável<sup>91,94,119</sup>, tal como distensão e dor abdominal<sup>91</sup>. Os linfonodos mesentéricos podem estar aumentados, podendo haver hepatomegália concomitante<sup>94</sup>.

Os sinais clínicos, antes referidos, são muitas vezes observados na prática clínica<sup>91,93,108</sup> e os tutores destes gatos, podem inclusive referir, que os seus animais têm permanecido doentes há vários meses<sup>94</sup>.



### 3.1.3.2 CAAF e avaliação citológica

A citologia permite a obtenção de informação baseada na aparência microscópica de células individuais, conseguindo, frequentemente, providenciar um diagnóstico de tumor de células redondas<sup>127</sup>. O diagnóstico de mastocitoma em cães e gatos é relativamente direto na maioria dos casos<sup>67,71,128</sup>. A citologia por aspiração por agulha fina é, porém, uma ferramenta de diagnóstico limitada em tumores intestinais, porque as células apresentam pouca exfoliação<sup>119</sup> e a amostragem recolhida é escassa<sup>129</sup>. A colheita de amostras de diferentes áreas da massa primária é sempre exigida.

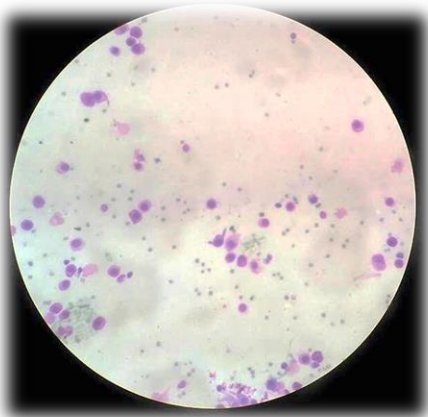
A visualização de mastócitos isolados na preparação citológica pode fazer parte de uma reação inflamatória, pelo que a presença de alguns mastócitos num campo de observação, juntamente com outras células inflamatórias tem um significado questionável. A descoberta de um vasto número de mastócitos, de forma isolada mas em agregados celulares, tem maior valor diagnóstico de neoplasia<sup>128</sup>.

É impossível, citologicamente, classificar os mastocitomas<sup>67,95,128</sup>, contudo as alterações citomorfológicas como a fraca granulação citoplasmática, anisocitose ou anisocariose e nucléolos proeminentes sugerem a presença de um tumor mais agressivo<sup>67,128</sup>. As células menos diferenciadas são menos granuladas e apresentam maior variabilidade de tamanho celular, nuclear e de rácio núcleo-citoplasma. Os aspirados podem apresentar-se hemodiluídos e com um grau variado de inflamação associado<sup>128</sup>.

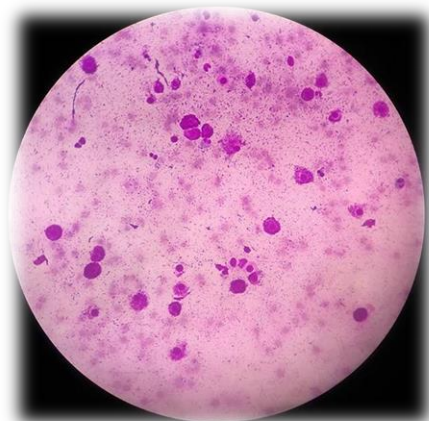
Os mastocitomas apresentam-se como neoplasias de células com núcleos redondos e citoplasma abundante e pálido, repleto de grânulos metacromáticos mais ou menos evidentes<sup>67,95,98,128</sup>, quando usados corantes especiais<sup>67</sup>. A forma intestinal demonstra características altamente atípicas, apresentando uma morfologia celular redonda, poligonal<sup>93,94</sup> ou fusiforme<sup>93</sup>, sendo as duas últimas, as mais verificadas<sup>93</sup>, e pouca granulação citoplasmática<sup>94</sup>, como se pode constatar nas figuras 1 e 2.

Os mastócitos do trato intestinal diferem dos de outras localizações e sintetizam e armazenam mediadores qualitativa e quantitativamente diferentes, o que justifica o significativo baixo número de grânulos citoplasmáticos face à localização esplénica e cutânea<sup>91</sup>. Os mastócitos provenientes de lesões intestinais são, frequentemente, menos diferenciados do que aqueles presentes em mastocitomas cutâneos<sup>91</sup>.

Os grânulos citoplasmáticos dos mastócitos, característica diagnóstica importante, podem não se apresentar corados pela coloração *Diff-Quick*, a menos que o esfregaço seja fixado durante vários minutos<sup>64,71</sup>. Além disso, em tumores com baixa diferenciação, a quantidade de grânulos é, frequentemente, insuficiente para que a sua visualização seja possível<sup>64</sup>. A coloração Giemsa revela, em citologia, metacromasia dos grânulos intracitoplasmáticos em mastocitomas<sup>108</sup>.



**Figura 1:** CAAF de massa intestinal num gato. Diagnóstico de mastocitoma intestinal felino [Diff-Quick, hpf (High power field – campos a alta ampliação): 40x]. Imagem gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas,



**Figura 2:** CAAF de nódulo cutâneo num gato. Diagnóstico de mastocitoma cutâneo felino. É notável a presença de granulação dispersa (Diff-Quick, hpf: 40x). Imagem gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.

Por vezes, pode ser detetada hipereosinofilia periférica em mastocitomas intestinais. O mesmo não acontece em mastocitomas cutâneos ou esplênicos. O mastocitoma intestinal é uma neoplasia com um carácter muito agressivo, porém o índice mitótico é frequentemente baixo e a mastocitémia não costuma ser encontrada nestes casos<sup>91</sup>.

É fulcral a avaliação dos linfonodos regionais<sup>67,71,95,105,127</sup>, mesmo que se apresentem normais ao exame de estado físico<sup>71,105</sup>, só conseguindo avaliar a presença de metastização recorrendo a técnicas citológicas ou histopatológicas. Para a avaliação de linfonodos internos recorremos a ecografia para a realização de CAAF ecoguiada e consequente avaliação citológica<sup>127</sup>. Ao avaliar, citologicamente, os linfonodos, devemos ter em conta que a presença ocasional de mastócitos é normal, e que a quantidade pode estar aumentada pela presença de inflamação, sem representar, dessa forma, uma doença metastática<sup>71</sup>. Caso não alcance o diagnóstico através do aspirado de linfonodo ou caso esse não possa ser aspirado, o paciente é candidato à realização de biópsia excisional<sup>127</sup>.

A avaliação citológica de esfregaços do *buffy-coat* podem também ser úteis, contudo, ao contrário do mastocitoma esplênico, o mastocitoma intestinal raramente é associado a mastocitémia<sup>94</sup>.

As amostras obtidas por punção por agulha fina ecoguiada<sup>127,130</sup> podem ou não envolver aspiração (quadro 3), sendo executada de forma segura, sem recorrer a sedação ou anestesia<sup>127</sup>. É aconselhável, a realização de provas de coagulação previamente à realização de CAAF de órgãos abdominais, pelo risco de hemorragia associado<sup>95,130</sup>. É necessária precaução quando procedemos à aspiração de mastocitomas viscerais, podendo ocorrer desgranulação dos mastócitos, resultando em consequências fatais<sup>98</sup>. É, por isso, aconselhável um tratamento prévio com anti-histamínicos, como difenidramina e antagonistas dos recetores H1 e H2<sup>71,98</sup>.

No quadro 2 são apresentadas as principais vantagens e desvantagens da citologia.

Quadro 2: Vantagens e desvantagens da citologia

<b>Citologia</b>	
<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Rapidez e simplicidade na obtenção de um diagnóstico <sup>129</sup> .	Amostragem recolhida é escassa <sup>129</sup> .
Seguro, sem riscos anestésicos <sup>67,127,129</sup> e com o animal consciente <sup>67</sup> .	Contaminação com sangue periférico é frequente <sup>71</sup> .
Método económico <sup>67,129</sup> .	As células em questão apresentam pouco grau de exfoliação <sup>119</sup> .
Permite um planeamento apropriado do procedimento cirúrgico <sup>67</sup> .	Não permite diferenciar o grau histológico de mastocitomas <sup>67,95,128</sup> .
	Quando realizada aspiração de mastocitomas viscerais, pode ocorrer desgranulação dos mastócitos, originando consequências fatais <sup>98</sup> .

O diagnóstico deste tipo de mastocitoma é, habitualmente, feito através de CAAF da massa ou órgãos envolvidos, subseqüente avaliação citológica<sup>71,94,95,98,108</sup> e aparência ecográfica do órgão afetado<sup>95,108</sup>. Porém, o valor diagnóstico da avaliação citológica é limitado, visto não ser possível avaliar a arquitetura tecidual<sup>130</sup>. A histopatologia, poderá, deste modo, garantir a exclusão de alguns diagnósticos diferenciais com maior rigor<sup>119</sup>.

Quadro 3: Indicações de punção por agulha fina, com e sem aspiração

<b>Citologia por punção por agulha fina</b>	
<b>Com aspiração</b>	<b>Sem aspiração</b>
Quando o tecido é firme e de origem celular mesenquimatosa <sup>127</sup> .	Em tecidos menos firmes e de origem celular redonda, resultando em maior número de amostras com valor diagnóstico e com menor risco de contaminação por sangue periférico <sup>127</sup> .

### 3.1.3.3 Histopatologia

Apesar de a avaliação por CAAF ter valor diagnóstico em algumas neoplasias de células redondas<sup>64,71,94,95,98,108,109</sup>, a avaliação histopatológica de biópsia cirúrgica da massa ou órgão em causa, é habitualmente requisitada, tanto para identificação, como para confirmar ou descartar a presença de neoplasia<sup>109,131</sup>.

O objetivo é alcançar o diagnóstico definitivo, quando o mesmo não é possível via citológica. Obtém-se informação relativa à arquitetura tecidual e grau tumoral, resultados esses que a

citologia não consegue fornecer<sup>127</sup>. O exame histopatológico é recomendado para diferenciar neoplasias benignas de malignas e determinar a modalidade de tratamento a ser aplicada e prognóstico associado. Na maioria dos casos, os riscos relacionados com a realização de uma biópsia são mínimos, sendo a hemorragia local a complicação mais comum<sup>129</sup>.

A amostra é colhida por técnicas de biópsia incisional ou excisional, sendo depois avaliada histopatologicamente<sup>67</sup>. O diagnóstico de massas intestinais, em gatos, é majoritariamente feito através de biópsia de amostras recolhidas por laparotomia ou laparoscopia<sup>91,108,132</sup>.

A biópsia incisional ecoguiada implica a remoção de amostra da massa ou do órgão em causa, sem a remoção completa dos mesmos<sup>67</sup>, sendo útil em animais muito doentes ou geriátricos, onde a realização de laparotomia exploratória pode implicar algumas complicações. Contudo, as amostras colhidas são muito pequenas, podendo não ser suficientes para alcançar um diagnóstico<sup>130</sup>. A biópsia excisional implica a remoção de toda a massa ou órgão em questão, sendo apropriada quando temos um diagnóstico citológico de mastocitoma e o tumor tem uma localização favorável à excisão cirúrgica. Está contraindicada, quando a localização é difícil para a intervenção cirúrgica, visto não permitir o planeamento cirúrgico correto. Como a primeira intervenção cirúrgica é a que possui melhores hipóteses de cura, nestes casos, a mesma pode ficar comprometida, caso se realize uma biópsia excisional<sup>67</sup>.

A realização de biópsia, por laparotomia exploratória, é o método de eleição para obtenção de um diagnóstico definitivo<sup>91,108,130,132</sup>, tendo ainda a vantagem de avaliar outros órgãos. Este procedimento acarreta mais riscos, especialmente em animais muito debilitados e/ou geriátricos, pelo que é essencial a avaliação do perfil de coagulação, previamente ao procedimento cirúrgico, e monitorização das proteínas séricas, pós-cirurgicamente, visto a hipoproteinémia poder comprometer a correta cicatrização<sup>130</sup>.

É muito importante a obtenção de um diagnóstico histopatológico, utilizando corantes histoquímicos especiais, com o objetivo primordial de diagnosticar o mastocitoma, inclusive a variante esclerótica dos mastocitomas intestinais<sup>93</sup>, excluindo outros diagnósticos diferenciais<sup>90,93,131</sup>. Nas situações em que as colorações de rotina não permitam evidenciar, de forma notável, os grânulos citoplasmáticos, as colorações Giemsa e Azul de toluidina são os melhores métodos histoquímicos a recorrer<sup>64,67,75,93,96</sup>, identificando os grânulos com uma tonalidade púrpura<sup>64,96</sup>, como se pode verificar na figura 3. Ainda assim, em neoplasias menos diferenciadas e, portanto, mais agressivas, os grânulos podem apresentar-se ortocromáticos, mesmo após coloração com o azul de toluidina<sup>103</sup>. Pode usar-se também o corante Tricrómio de Masson para verificar a presença de colagénio estromal de componente esclerótico, surgindo com uma tonalidade azul intensa<sup>91,93</sup>, como se pode verificar na figura 4. Esta coloração tem, como objetivo, evidenciar as fibras de colagénio, atuando através da diferença de permeabilidades existente entre as fibras de colagénio e os restantes elementos dos tecidos<sup>133</sup>.

No quadro 4 são apresentadas as principais vantagens e desvantagens da histopatologia. A classificação histopatológica de mastocitoma intestinal felino encontra-se representada no quadro e figura 5.

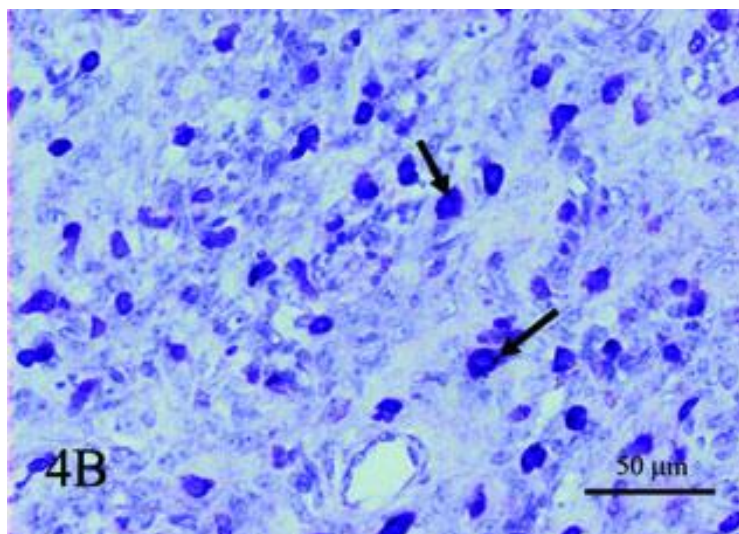


Figura 3: Coloração Giemsa evidencia grânulos metacromáticos (Halsey *et al.*, 2010). O corante Azul de Toluidina permite identificar a metacromasia de forma mais evidente.

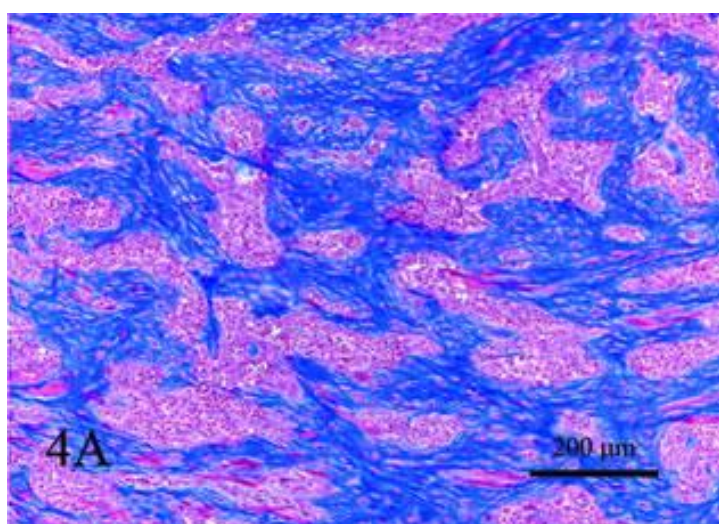


Figura 4: Coloração histoquímica Tricrômio de Masson, evidenciando o colagénio estromal de azul (Halsey *et al.*, 2010).

Quadro 4: Vantagens e desvantagens da histopatologia

**Histopatologia**

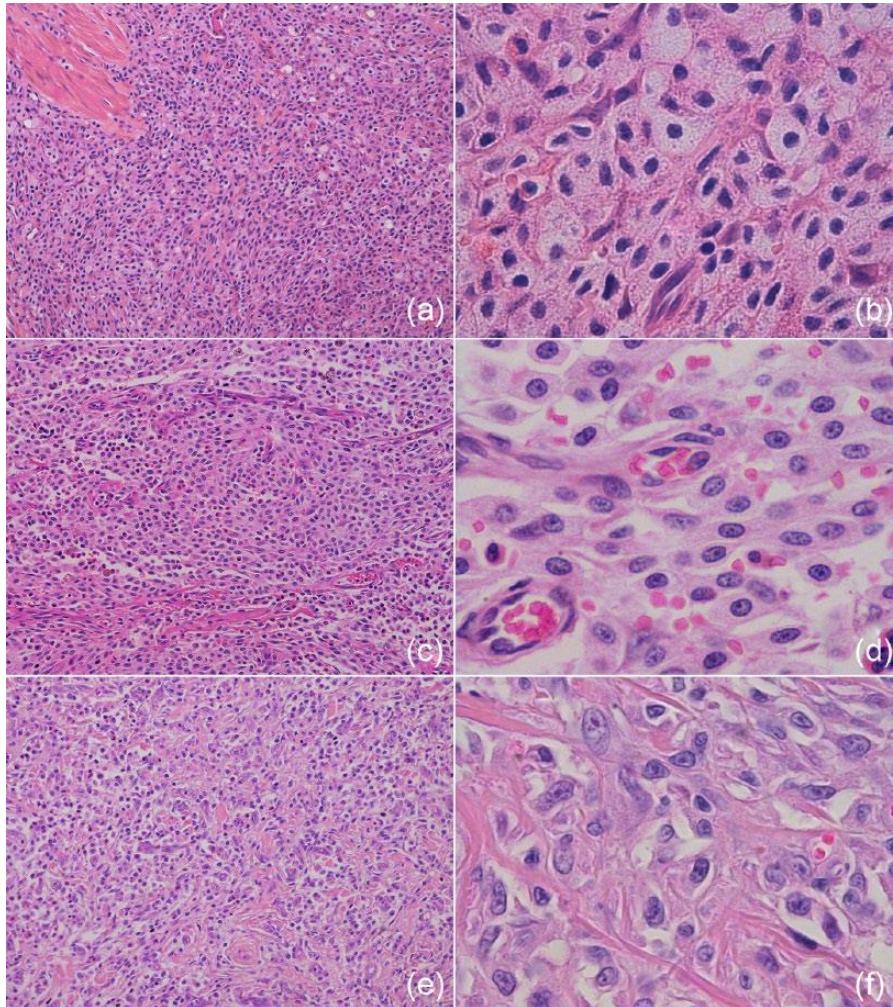
Vantagens	Desvantagens
Providencia informação acerca do grau histológico e arquitetura tecidual <sup>67,127</sup> .	Custos acrescidos associados <sup>67</sup> .
Permite a obtenção de um diagnóstico definitivo <sup>109,127</sup> .	Maior risco associado a deiscências de suturas <sup>67</sup> .

Quadro 5: Classificação histopatológica de mastocitoma intestinal felino

<b>Mastocitoma intestinal felino</b>	
<b>Bem diferenciado (Baixo grau)</b>	Células redondas a ovais, com 10 a 15 µm de diâmetro, de limites celulares bem distintos. Os citoplasmas são moderados a abundantes, eosinofílicos pálidos, apresentando ocasionalmente grânulos eosinofílicos. Os núcleos são redondos a ovais, com cromatina condensada e nucléolos discretos. O tamanho das células e núcleos é uniforme <sup>91</sup> .
<b>Moderadamente diferenciado</b>	Células ovais a fusiformes, com 10 a 20 µm de diâmetro, com limites celulares predominantemente distintos e com citoplasma eosinofílico moderado. Os núcleos são ovais, com cromatina pontilhada, podendo ser visíveis nucléolos ocasionais. Anisocitose e anisocariose baixa a moderada <sup>91</sup> .
<b>Pouco diferenciado (Elevado grau)</b>	Células pleomórficas, poligonais a fusiformes, dispostas em pequenos cordões e feixes intercalados com estroma de colagénio abundante. As células apresentam cerca de 20 a 40 µm de diâmetro, com limites celulares indistintos e citoplasma anfófilico pequeno. Os núcleos são grandes, alongados e vesiculares, com nucléolos proeminentes. Anisocitose e anisocariose evidentes <sup>91</sup> .

No caso da variante esclerótica de mastocitoma intestinal felino, observamos uma morfologia celular fusiforme a poligonal, com uma organização em espiral<sup>93</sup> e extensos infiltrados eosinofílicos<sup>89,93</sup>. A presença de eosinófilos é comum em doenças mastocíticas<sup>89</sup>.





**Figura 5: Tipos morfológicos de mastocitoma intestinal felino. a) e b) Mastocitoma intestinal felino bem diferenciado. c) e d) Mastocitoma intestinal felino moderadamente diferenciado. e) e f) Mastocitoma intestinal felino pouco diferenciado. Hematoxilina e eosina, a), c), e) x200 e b), d), f) x1000 (Sabattini *et al.*, 2015).**

### 3.1.3.4 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica pode ser utilizada para determinar a expressão da proteína Kit<sup>96,134,135</sup> em mastócitos normais e neoplásicos, de cães e gatos<sup>134,135</sup>. A expressão exorbitante de cKit pode ser uma peça fundamental na transformação dos mastocitomas<sup>136</sup>, estando comprovada a presença de Kit, em mastocitomas bem diferenciados, em cães<sup>136,137</sup> e gatos<sup>135</sup>.

Kit é um recetor de tirosina cinase<sup>67,120</sup>, expressa-se na membrana dos mastócitos<sup>96,138-140</sup> e nas células precursoras de mastócitos<sup>138-140</sup> e atua na regulação da sobrevivência, diferenciação e proliferação dos mastócitos normais<sup>67,73,96,120,141,142</sup> e neoplásicos<sup>120</sup>. O recetor de tirosina cinase é constituído por cinco domínios tipo-imunoglobulina (IgD) no domínio extracelular, um domínio transmembranário e domínios intracelulares, englobando o domínio justamembranário e o domínio de cinase<sup>143</sup> (Figura 6).

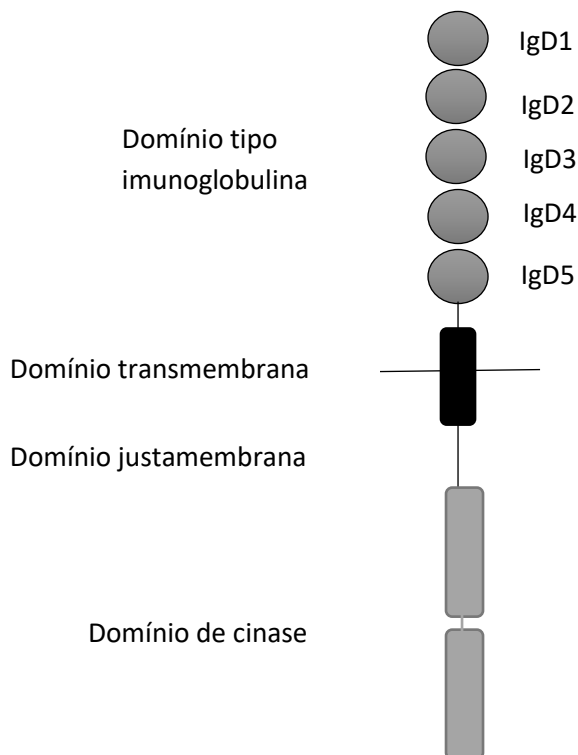
O protooncogene cKit codifica o recetor de tirosina cinase (Kit)<sup>73,96,142,144-146</sup> e regula a atividade de tirosina cinase<sup>73,141,142,144,147</sup>. O cKit foi primariamente identificado como um componente oncogénico celular homólogo do oncogene v-kit, presente no vírus do sarcoma felino<sup>142,148</sup>.

A sua expressão é notável em vários tipos celulares, incluindo os hemocitoblastos, gametócitos, melanócitos<sup>142</sup> e mastócitos<sup>142,144</sup>. O SCF é uma citocina que estimula o crescimento e diferenciação dos mastócitos<sup>144,146,147,149,150</sup>, sendo o recetor do ligando de cKit, também denominado de fator de crescimento de mastócitos<sup>73,141,142,144-147,151</sup>. Esta citocina é produzida na pele<sup>144,147</sup>, por fibroblastos, células endoteliais<sup>144-147</sup>, queratinócitos<sup>144,147</sup> e células estromais da medula óssea<sup>145,146</sup>.

A interação deficiente entre o Kit e o seu ligando pode resultar na depleção dos mastócitos<sup>73</sup>, estando mesmo relatada a ausência quase completa de mastócitos em camundongos com déficit em SCF<sup>146,149,150</sup>. As alterações na união de SCF ao cKit e a sua ativação constitutiva, provocadas por mutações em cKit<sup>144,152</sup>, induzem a proliferação dos mastócitos<sup>152</sup>, parecendo estar envolvidas no desenvolvimento de mastocitomas<sup>144</sup>. Os mastócitos neoplásicos têm a capacidade de sobreviverem independentemente de Kit<sup>153</sup>.

As mutações em cKit são extremamente comuns na mastocitose dos humanos<sup>120,142,152,154-158</sup>, ao nível do exão 17<sup>144,156-159</sup>. A desregulação da função Kit pode resultar no crescimento descontrolado e sobrevivência dos mastócitos, induzindo ou estimulando a progressão de mastocitomas<sup>137,152,154-158</sup>.

Verificou-se, tanto em linhas celulares de leucemia mastocítica, em humanos, como em linhas celulares de mastocitoma em ratos, a ativação de Kit através de mutações pontuais no gene cKit<sup>73,142,160,161</sup>. Estas mutações induzem a ativação de tirosina cinase e a auto-fosforilação de Kit, tal como a proliferação celular, na ausência de SCF, ou seja, independentemente do seu ligando<sup>142,160</sup>. Em três linhas celulares de mastocitomas de três espécies diferentes (murganho, rato e Homem), foram evidenciadas mutações que resultaram na substituição da tirosina por aspartato no domínio de tirosina cinase de Kit<sup>73</sup>.



**Figura 6: Estrutura de Kit. (Adaptado de Taylor & Metcalfe, 2000; Yarden & Ullrich, 1988; Sabbatini *et al.*, 2013).**



Em mastocitomas cutâneos em canídeos, é conhecida a ocorrência de mutações ao nível do domínio justamembranário de Kit, podendo estas estarem relacionadas com a patogenia geral dos mastocitomas<sup>144,156-159</sup>.

Um estudo avaliou as sequências genómicas dos domínios de tirosina cinase e de justamembrana de cKit, em dez casos de mastocitomas felinos, e nenhuma mutação foi detetada<sup>137</sup>. É nestes domínios de cKit que se detetam a maioria das mutações, associadas com mastocitomas em humanos<sup>162</sup> e em canídeos<sup>144</sup>. Porém, outro estudo, incidindo também nos mastocitomas felinos, reportou a ocorrência de mutações em cKit. A mutação evidenciada não se encontrou em nenhum dos domínios pesquisados anteriormente, mas sim na quinta IgD<sup>163</sup>.

A quinta IgD é maioritariamente codificada pelos exões 8 e 9 de cKit, havendo apenas um registo da associação de uma mutação neste nível com afeções mastocíticas proliferativas, em humanos<sup>164</sup>. Estas mutações induzem a ativação automática constitutiva<sup>162,165</sup> ou uma hiper-reatividade do SCF<sup>166</sup>. As anomalias ao nível da quinta IgD promovem a desregulação da atividade de cinase<sup>163</sup>, estando potencialmente envolvidas na patogenia da proliferação neoplásica dos mastócitos em gatos<sup>167</sup>.

Outras investigações centradas nas desregulações de cKit foram realizadas, tendo-se detetado a presença de mutações, em cerca de 67% dos 62 gatos com mastocitomas cutâneos, esplênicos e mastocitose sistémica avaliados. As mutações foram assinaladas nos exões 6, 8, 9 e 11, contudo, a maioria das mutações ocorre ao nível do exão 8<sup>167</sup>.

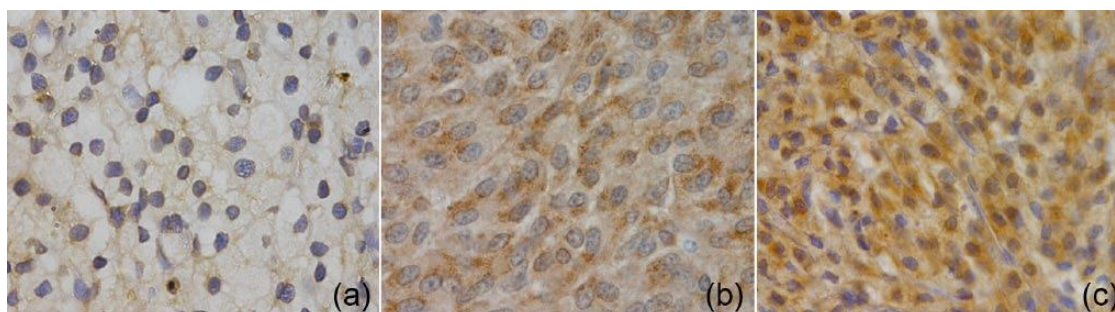
Mais recentemente, em cerca de 56% dos mastocitomas cutâneos felinos<sup>165</sup> e em cerca de 60% dos mastocitomas esplênicos felinos avaliados<sup>121</sup>, foi novamente relatada a ocorrência de mutações maioritariamente ao nível dos exões 8 e 9. Estas mutações não demonstraram, ainda assim, influência sobre o prognóstico e tempos de sobrevivência<sup>121,165</sup>.

Podem ser utilizados corantes imunohistoquímicos específicos, que permitem detectar a presença do epítipo CD117 (cKit)<sup>91,93,96,136,168</sup>, localizado no domínio externo da oncoproteína Kit, através de vários anticorpos. No entanto, é ainda necessária uma standardização da técnica<sup>138</sup>.

Os padrões de expressão de Kit aberrantes estão associados a mau prognóstico, com menores tempos de sobrevivência, tanto em mastocitomas caninos como em felinos<sup>96</sup> (Quadro 6, figura 7). Porém a sua utilidade em termos de prognóstico é controversa visto a intensidade de coloração e a percentagem da distribuição de células positivamente coradas variar amplamente entre tumores<sup>96,169</sup>. Além disso, o Kit não é unicamente expresso por mastócitos<sup>169</sup>, o que constitui um problema quando usado como marcador diagnóstico diferencial face a outras neoplasias de células redondas<sup>96</sup>. Deste modo, estes marcadores não são considerados fiáveis como marcadores de diagnóstico nem de prognóstico<sup>96,169</sup>.

Quadro 6: Padrões de expressão de Kit (Adaptado de Sabattini & Bettini, 2010; Sabattini *et al.*, 2015) .

Expressão de Kit	Coloração	Avaliação
<b>Padrão de Kit</b>	Imunohistoquímica (CD117)	1: Expressão de membrana, com coloração citoplasmática mínima ou ausente.
		2: positividade citoplasmática predominantemente focal.
		3: positividade citoplasmática predominantemente difusa.



**Figura 7:** Padrões de expressão Kit em mastocitoma intestinal felino. a) fraca positividade membranosa de Kit (Padrão 1), b) positividade paranuclear focal de Kit (Padrão 2), c) Positividade citoplasmática difusa (Padrão 3). Hematoxilina (x1000) (Sabattini *et al.*, 2015).

### 3.1.3.5 Imagiologia

As radiografias e ecografias evidenciam, tipicamente, a presença de lesões infiltrativas<sup>119</sup>. Como a metastização a nível pulmonar é incomum em mastocitomas, a avaliação radiográfica torácica não é indicada com frequência<sup>71</sup>. É através da ecografia que diagnosticamos estas neoplasias com maior sucesso<sup>119</sup>. No caso de tumores viscerais, a avaliação ecográfica dos órgãos afetados é útil na realização de CAAF ecoguiada<sup>98,127,131</sup>, permitindo também uma avaliação do estado geral do órgão, tendo em conta a localização, tamanho e aparência ecográfica<sup>127</sup>.

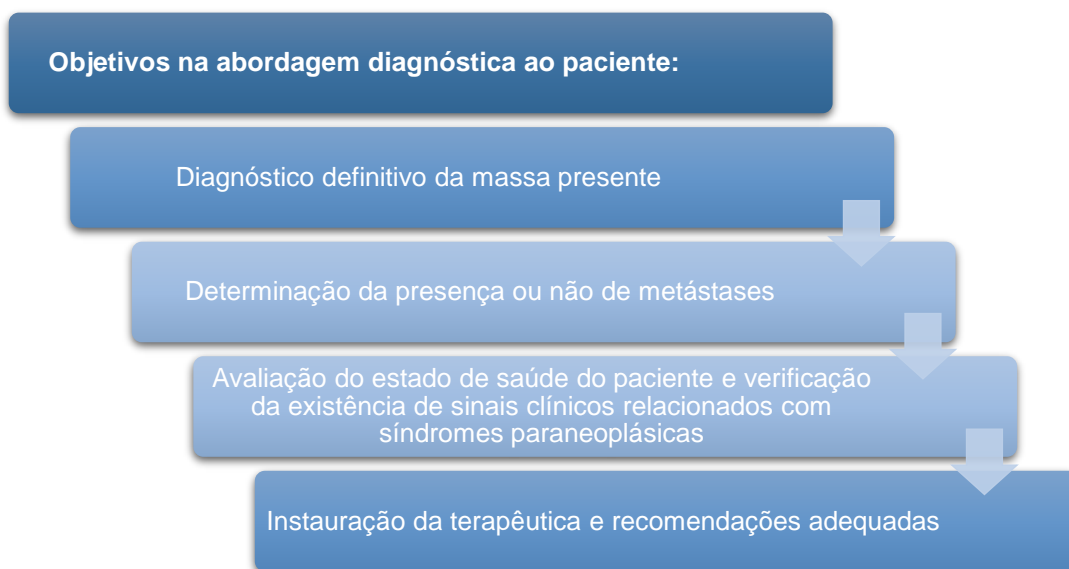
Quando existe envolvimento gastrointestinal por mastocitoma, em gatos, verifica-se um espessamento da junção ileocecóica ou do colon, com perda de definição dos bordos da parede intestinal<sup>170,171</sup>. À ecografia, as massas intestinais tumorais surgem com aspeto hipoecóico<sup>170,171</sup>, não circunferencial e com espessamento excêntrico da parede<sup>91,108</sup>.

Pode estar presente efusão abdominal<sup>94,119,170,171</sup>, anecóica<sup>170</sup>, que frequentemente contém mastócitos<sup>94,119</sup> e eosinófilos na sua constituição<sup>94</sup>. Os linfonodos, apresentam-se, geralmente, hipoecogénicos, subjetivamente aumentados e de forma arredondada<sup>170,171</sup>.

O baço, se sujeito a infiltrados mastocíticos, pode-se apresentar com esplenomegália<sup>170</sup>, marmoreado<sup>98,170</sup>, com bordos irregulares e contendo nódulos. As imagens observadas são, portanto, inespecíficas<sup>170,171</sup>. Um estudo recente, em mastocitomas caninos, revelou que a sensibilidade da ecografia na detecção de infiltração metastática por mastócitos no fígado é nula e de cerca de 43% no baço <sup>172</sup>.

É impossível não recorrer à avaliação citológica ou histopatológica, na determinação de um diagnóstico definitivo<sup>131,170</sup>. Após termos um diagnóstico conclusivo de mastocitoma, podemos recorrer à ecografia para monitorizar a progressão da doença<sup>170</sup>, mas sempre com a realização de CAAF de baço e fígado em mastocitomas agressivos, mesmo que estes se apresentem com uma aparência ecográfica normal<sup>172</sup>.

Os objetivos da abordagem diagnóstica são apresentados no esquema 2.



Esquema 2: Objetivos na abordagem diagnóstica ao paciente

#### 3.1.4 Estadiamento

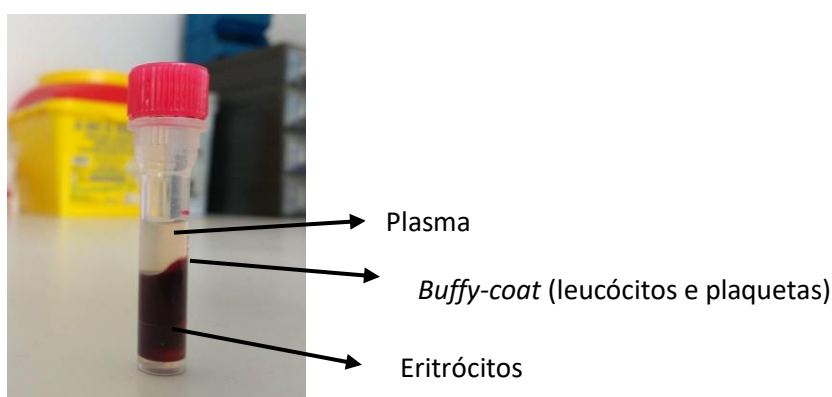
O estadiamento define a natureza e extensão da afeção<sup>67</sup>, permitindo determinar o nível de envolvimento orgânico e avaliar a presença ou ausência de metástases regionais ou distantes<sup>127</sup>.

O estadiamento de mastocitomas felinos não está ainda bem definido como no caso dos canídeos<sup>91,98,101,105</sup>. Em cães, o estadiamento inclui a avaliação dos linfonodos regionais realizando CAAF e avaliação citológica, avaliação ecográfica abdominal, incluindo ou não CAAF ecoguiada do fígado e baço com avaliação citológica, e radiografias torácicas<sup>98,105</sup>. Em gatos, o estadiamento é feito de forma semelhante, consoante o caso clínico.

Todos os gatos com mastocitomas viscerais devem ser sujeitos a um estadiamento completo<sup>67,98</sup>. Os mastocitomas metastizam para os linfonodos, fígado, baço e medula óssea<sup>67</sup>. É fundamental que os pacientes sejam reavaliados de forma regular e continuada, sendo

pretendida a avaliação correta e completa do estado geral do paciente e a realização de análises básicas gerais. A reavaliação citológica dos linfonodos regionais e de esfregaços de *buffy-coat* são fundamentais, de forma a avaliar a presença de metástases e controlar a progressão da afeção (esquema 3).

Os esfregaços de *buffy-coat* (figura 8) são uma ferramenta de estadiamento tumoral bastante útil<sup>99,111,114</sup>, permitindo avaliar e monitorizar a progressão dos mastocitomas<sup>114,116</sup>, tal como a resposta ao tratamento instaurado<sup>99</sup>. A deteção precoce da recorrência de mastocitoma, pela identificação de mastocitémia pode ser bastante benéfica<sup>114</sup>, permitindo uma atuação atempada, de forma a regredir a progressão tumoral e reduzir a sintomatologia associada.

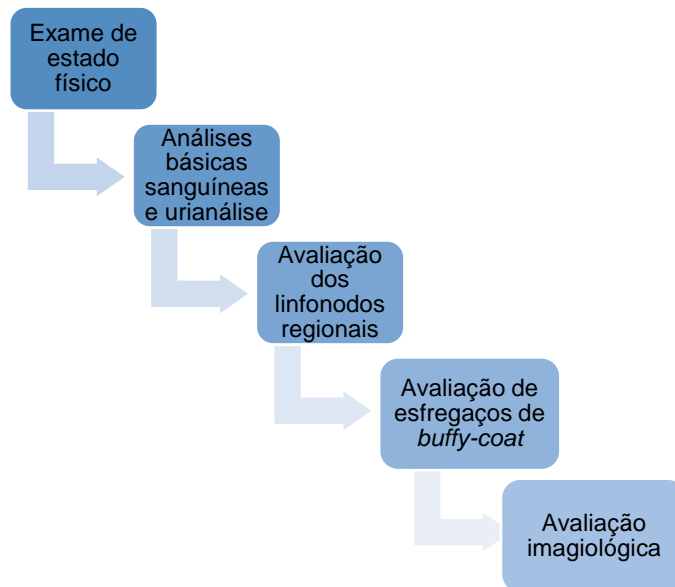


**Figura 8:**Localização do *buffy-coat*, após centrifugação de tubo de EDTA com amostra sanguínea

Devem ser realizadas avaliações ecográficas abdominais e radiográficas torácicas, para determinar a extensão do envolvimento intestinal e verificar a presença, ou não, de disseminação visceral, respectivamente<sup>67,94,95</sup>.

A identificação de metástases nos linfonodos regionais ou em órgãos parenquimatosos é bastante útil na caracterização do comportamento biológico dos mastocitomas em cães e gatos<sup>67,128</sup>, implicando, na maioria das vezes, um prognóstico mais reservado<sup>67</sup>.

A presença de metástases distantes indica-nos a disseminação do tumor para lá dos linfonodos regionais até órgãos distantes do tumor principal. Quando há essa confirmação, o prognóstico piora e pode mudar, substancialmente, a terapêutica instaurada<sup>127</sup>.



Esquema 3: Elementos essenciais ao estadiamento dos pacientes

### 3.1.5 Diagnósticos diferenciais

A nomenclatura e comportamento biológico de afeções proliferativas, relacionadas com mastócitos, são controversos devido ao limiar pouco claro entre hiperplasia e neoplasia. As outras neoplasias de células redondas, como plasmocitoma, linfoma, histiocitoma e melanoma, estão entre os possíveis diagnósticos diferenciais<sup>103</sup>.

As lesões com mastócitos e eosinófilos abundantes são muito comuns, tanto no mastocitoma como na enterite eosinofílica, sendo muito difícil a diferenciação entre elas<sup>91,119,173</sup>.

Os mastócitos provenientes de lesões intestinais são, frequentemente, menos diferenciados do que aqueles presentes em mastocitomas cutâneos<sup>91</sup>, o que complica o diagnóstico diferencial<sup>91,94</sup> face a outras doenças intestinais como carcinoma neuroendócrino, fibrossarcoma, enteropatia esclerótica<sup>94</sup> e a fibroplasia esclerótica eosinofílica gastrointestinal felina<sup>173</sup>. A fibroplasia esclerótica eosinofílica gastrointestinal felina ocorre com frequência, surgindo como uma massa ulcerada intramural, no esfíncter pilórico, junção ileocecólica ou no cólon. Histologicamente, identificamos a presença de densos infiltrados de eosinófilos, mastócitos e alguns linfócitos, de tamanho pequeno a intermédio, e plasmócitos. Observam-se abundantes fibroblastos reativos e trabéculas de colagénio denso. A presença de quantidades elevadas de mastócitos, em certas lesões, sugere a possibilidade de neoplasia, levando ao diagnóstico erróneo de mastocitoma de variante esclerótica. No entanto, estas células apresentam-se amplamente dispersas e/ou com localização perivascular, não sendo por isso consistente com neoplasia. As lesões estão restritas ao trato gastrointestinal e linfonodos regionais<sup>90</sup>. A observação de células fusiformes é predominante em lesões com fibroblastos e não com mastócitos neoplásicos, permitindo diferenciar mastocitoma intestinal felino de fibroplasia esclerótica eosinofílica gastrointestinal felina<sup>91</sup>.

A histopatologia e a imunohistoquímica são ferramentas de diagnóstico bastante úteis no diagnóstico de mastocitoma e na exclusão de outros diagnósticos diferenciais<sup>119,173</sup>.

### 3.1.6 Terapêutica

São escassas as evidências clínicas que suportem um plano terapêutico ideal para mastocitomas felinos<sup>98</sup>. O comportamento biológico de mastocitomas é extremamente variável, conduzindo a falhas frequentes nos tratamentos instaurados<sup>64</sup>. O mastocitoma intestinal caracteriza-se por um comportamento biológico agressivo<sup>91,108,119</sup> e pela atual falta de métodos terapêuticos fiáveis<sup>91</sup>.

#### 3.1.6.1 Cirurgia

O tratamento de eleição consiste na enterectomia, com ressecção da massa tumoral e anastomose intestinal<sup>91,94,124</sup> (figura 9), sendo extremamente importante a realização de margens cirúrgicas radicais<sup>94,95</sup> com cerca de cinco a dez centímetros de cada lado de intestino normal<sup>94,95</sup>. A cirurgia não está, contudo, indicada em casos em que estejam presentes metástases disseminadas no momento do diagnóstico<sup>94</sup>.

Durante o procedimento cirúrgico, é útil a execução de raspagens dos bordos do tecido removido e avaliar, citologicamente, a presença de mastócitos. Assim, as margens podem ser avaliadas no momento cirúrgico e aumentadas e/ou aprofundadas em conformidade. A histamina interfere com a cicatrização, podendo provocar complicações severas caso as margens cirúrgicas não tenham sido suficientes<sup>71</sup>.

Apesar de a técnica cirúrgica ser recomendada como terapia de primeira linha, os gatos com mastocitoma intestinal apresentam um prognóstico reservado<sup>91,94,98,119</sup>, especialmente se estivermos perante a variante esclerótica, onde os tempos de sobrevivência não superam, geralmente, os dois meses. Um número significativo de gatos submetidos ao procedimento cirúrgico morre ou é eutanasiado cerca de três meses após a cirurgia<sup>93</sup>, havendo ainda assim relatos de tempos de sobrevivência até os seis meses<sup>108</sup>. A ressecção cirúrgica é, assim, invariavelmente paliativa, durante um período de tempo relativamente curto<sup>94,119</sup>.

Não há recomendações nem critérios oficiais que sustentem a aplicação de terapias adjuvantes pós-cirúrgicas, em nenhuma das formas de mastocitoma felino<sup>174</sup>.



**Figura 9:** Imagem obtida durante a ressecção cirúrgica de massa intestinal, num gato com mastocitoma intestinal (Kim *et al.*, 2017).

### 3.1.6.2 Radioterapia

Este método terapêutico consiste na administração de radiações ionizantes através de uma fonte externa, pela colocação intersticial de fontes radioativas ou pela administração sistêmica ou cavitária de radioisótopos, como por exemplo o iodo-131<sup>175,176</sup>.

A radioterapia pode ser uma opção em tumores com localização cavitária torácica e/ou abdominal quando a cirurgia não possa ser executada<sup>177</sup>. Em vários processos tumorais dos cães e gatos é possível controlar a progressão neoplásica de forma prolongada, incluindo nos mastocitomas<sup>175</sup>. A radioterapia pode funcionar, acima de tudo, de forma paliativa, assegurando a qualidade de vida dos pacientes envolvidos, pela diminuição da dor e pela redução do tempo de hospitalização, tendo isto, por vezes, um valor maior do que o alcance da própria cura<sup>127</sup>.

Não constitui um tratamento inócuo, visto a radiação ionizante apresentar um potencial carcinogênico. Desse modo, esta terapia tem efeitos adversos associados<sup>175,178</sup>. Estes ocorrem durante o tratamento ou brevemente após a conclusão do mesmo e envolvem os tecidos de rápida regeneração, como a pele e mucosa e epitélio intestinal. Refletem sinais clínicos agudos e que apresentam, regra geral, resolução espontânea, podendo ser instaurado um tratamento sintomático, se necessário<sup>178</sup>.

É importante que, todos os animais sujeitos a radioterapia sejam avaliados, posteriormente aos tratamentos, de forma regular, pela possibilidade de recorrência, metastização, novos focos tumorais ou complicações associadas à terapêutica<sup>127</sup>.

A cirurgia e a radioterapia são os métodos terapêuticos mais utilizados em mastocitomas felinos. Contudo, no caso dos mastocitomas intestinais, onde não seja possível a ressecção da massa, em que haja evidência de metastização ou recorrência, outras terapias deverão ser instauradas<sup>110</sup>. Existem poucos relatos do uso e eficácia da radioterapia em mastocitomas felinos<sup>67</sup>. Não há evidências da sua utilidade em mastocitomas viscerais em gatos, mais especificamente, em mastocitoma intestinal felino.

### 3.1.6.3 Quimioterapia

A quimioterapia é recomendada quando as lesões não podem ser removidas por cirurgia ou radioterapia<sup>71,105,109</sup>, podendo ajudar no controlo do tumor e melhorar os tempos de sobrevivência<sup>105</sup>. Esta terapêutica é, geralmente, reservada para gatos com tumores histologicamente pleomórficos, localmente invasivos ou metastáticos<sup>67</sup>.

É aconselhada a administração de antihistamínicos, como a difenidramina, previamente à administração de quimioterápicos, como forma preventiva, face aos potenciais efeitos da libertação acentuada de histamina<sup>71,95</sup>. Dentro da quimioterapia podem ser aplicadas várias modalidades, incluindo a quimioterapia convencional, a quimioterapia metronómica e a quimioterapia direcionada, pela administração de inibidores de tirosina cinase (TKI)<sup>127</sup>.

Na quimioterapia convencional, é administrado um agente quimioterápico na máxima dose recomendada, seguindo-se depois um período de recobro para as células mais sensíveis do organismo, como a medula óssea e o trato gastrointestinal. Esta modalidade está indicada no tratamento de linfomas, osteossarcomas, hemangiosarcomas e mastocitomas de elevado grau<sup>127</sup>.

O objetivo é o controlo do tumor em causa e a manutenção ou melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Pode também ter o papel de terapia neoadjuvante<sup>179</sup> ou adjuvante<sup>127</sup> da cirurgia ou radioterapia, o que é frequente no caso dos mastocitomas<sup>127</sup>. A quimioterapia adjuvante não parece, ainda assim, aumentar os tempos de sobrevivência<sup>95</sup>.

A quimioterapia metronómica consiste na administração ininterrupta de baixas doses de agentes quimioterápicos, com intervalos frequentes e regulares<sup>127</sup>. Este método terapêutico parece apresentar o mesmo nível de eficácia que o anterior, com menor toxicidade e custos associados<sup>180</sup>. A quimioterapia convencional é dirigida para as células tumorais em divisão, enquanto que a metronómica foca-se na angiogénese tumoral<sup>180</sup>. Ainda assim, desconhecem-se as neoplasias que melhor se adequam a esta terapia, tal como os intervalos corretos de administração dos fármacos e possíveis combinações entre eles<sup>127</sup>. Os mais utilizados, e estudados, são a ciclofosfamida, a lomustina e o clorambucil, sendo frequentemente combinados com um anti-inflamatório não esteróide, pela sua propriedade anti-angiogénica<sup>180</sup>. São, também, muitas vezes administrados corticosteróides, como a prednisolona ou prednisona. Os efeitos secundários associados a estes fármacos incluem a ocorrência de PU/PD, polifagia, alterações comportamentais e perda de massa muscular<sup>127</sup>.

#### **3.1.6.3.1 Protocolos quimioterápicos**

Os agentes quimioterápicos indicados no tratamento de mastocitomas são a vimblastina e vincristina. São agentes antitubulina, e portanto, ligam-se a proteínas microtubulares (tubulina) no fuso mitótico, prevenindo a divisão celular durante a metafase<sup>127</sup>.

Porém é escassa a literatura que sustente o uso de quimioterapia em mastocitomas intestinais felinos, contudo também têm sido relatadas algumas respostas positivas à administração de lomustina e clorambucil<sup>94,110</sup>. Também a prednisona, a mecloretamina e a vimblastina, associada ou não com ciclofosfamida, mostraram respostas positivas, ainda que temporárias, em gatos com mastocitomas cutâneos e viscerais<sup>110</sup>.

Apesar da vincristina, ciclofosfamida e prednisolona serem usados com sucesso no controlo de doenças mastocíticas agressivas, em humanos<sup>181</sup>, os estudos realizados em cães, com mastocitomas cutâneos, revelaram uma baixa eficácia quando utilizadas a prednisona<sup>182</sup> ou a vincristina. Além do escasso poder redutor tumoral, os animais experienciaram ainda, elevados efeitos tóxicos, quando submetidos a tratamento com vincristina<sup>183</sup>.



O protocolo quimioterápico que engloba dois agentes, a prednisona e a vimblastina, apresenta boas respostas e parece ser mais eficaz do que apenas com um agente quimioterápico<sup>95</sup>, constituindo o protocolo de eleição em mastocitomas cutâneos caninos<sup>67,184</sup> (Quadro 7). A segunda opção inclui o uso de lomustina<sup>67</sup>, considerada como uma opção terapêutica viável e bem tolerada em mastocitomas cutâneos, em cães<sup>185</sup> e em mastocitoma cutâneo<sup>110,186</sup> e visceral em gatos<sup>110</sup>. É uma opção viável no tratamento de mastocitomas felinos metastáticos ou sem a possibilidade de intervenção cirúrgica<sup>110,185,186</sup>.

A lomustina associada com metilprednisolona, foi aplicada como metodologia terapêutica num caso de mastocitoma sublingual felino, tendo resultado na remissão completa do tumor, sem evidência de efeitos secundários de relevo<sup>111</sup>.

Os gatos diagnosticados com mastocitoma intestinal, com metástases ao nível dos linfonodos regionais, respondem de forma positiva ao tratamento quimioterápico com lomustina, podendo esta terapia ser uma alternativa benéfica para os mastocitomas do trato gastrointestinal<sup>110</sup>. Um caso de mastocitoma intestinal de variante esclerótica recebeu tratamento quimioterápico com lomustina, porém o tempo de sobrevivência não aumentou de forma significativa, tendo sido eutanasiado três meses após o diagnóstico. Por sua vez, um caso único recebeu oito tratamentos com vimblastina e sobreviveu quatro anos e sete meses após o diagnóstico<sup>93</sup>.

Em gatos, a terapêutica preconizada consiste numa administração única *per os*, de 50 a 60 mg/m<sup>2</sup> de lomustina, a cada seis semanas<sup>110,186</sup>, sendo igual ao intervalo de tempo de dosagem em humanos<sup>187,188</sup>. Um estudo refere a obtenção de efeitos tóxicos hematológicos mínimos em gatos aplicando uma dose de lomustina entre os 32 e os 59 mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias. Este protocolo parece ser seguro, eficaz e prático em várias neoplasias felinas. Contudo, esta dosagem fica aquém do máximo tolerado de lomustina em gatos, não sendo a dose ótima no controlo pretendido dos tumores felinos<sup>189</sup>.

A quimioterapia direcionada usando TKI consiste na administração de fármacos anticancerígenos, que inibem o crescimento tumoral<sup>127</sup>.

Os efeitos benéficos e adversos do uso combinado de TKI e agentes quimioterápicos, mais especificamente vimblastina e toceranib, ainda não são conhecidos, havendo pouca informação a respeito desta combinação. A dose limitante de toxicidade para a associação destes agentes, aparenta ser o aparecimento de neutropenia no animal<sup>67</sup>. São necessárias mais investigações nesta área, especificamente de forma a perceber quais os tipos tumorais que beneficiarão desta terapêutica e quais as combinações ideais com os agentes quimioterápicos convencionais<sup>127</sup>.

**Quadro 7: Protocolo quimioterápico de Vimblastina e Prednisona estipulado para o tratamento de mastocitomas cutâneos em canídeos (Adaptado de De Nardi *et al.*, 2018).**

<b>Semana</b>	<b>Vimblastina (2mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Prednisona</b>
<b>1</b>	✓	✓ (1mg/Kg)
<b>2</b>	✓	✓ (1 mg/Kg)
<b>3</b>	✓	
<b>4</b>	✓	
<b>5</b>		
<b>6</b>	✓	
<b>7</b>		✓ (0,5 mg/Kg)
<b>8</b>	✓	
<b>9</b>		
<b>10</b>	✓	
<b>11</b>		
<b>12</b>	✓	

### **3.1.6.3.2 Efeitos adversos associados com a quimioterapia**

A escolha do agente quimioterápico deve visar sempre o seu potencial efeito tóxico no animal<sup>67</sup>. Na prática clínica, os efeitos secundários mais observados associados à administração de agentes quimioterápicos, incluem a ocorrência de náuseas, episódios de vômitos e diarreia, anorexia, queda de pelo e mielotoxicidade<sup>127</sup>.

O vômito e náuseas são, habitualmente, auto-limitantes, contudo, em casos de maior severidade podemos recorrer à administração de fármacos anti-eméticos, como a metoclopramida ou citrato de maropitant. A administração profilática de maropitant pode mesmo melhorar a qualidade de vida dos pacientes e até mesmo descartar a necessidade de reduzir as doses quimioterápicas, em certos casos<sup>190</sup>. A diarreia é também, facilmente controlável, pela administração de metronidazol ou antidiarreicos opióides, como o cloridrato de loperamida. Em alguns casos de cães e gatos sujeitos a quimioterapia, a administração de estimulantes do apetite, como a mirtazapina, mostrou-se eficaz<sup>127</sup>.

Da administração de vimblastina e vincristina podem resultar sinais de mielosupressão, estando ainda associadas a neuropatia periférica e obstipação com a administração de vincristina<sup>127</sup>. A mielosupressão ocorre, sobretudo, em pacientes que recebem doses semanais, podendo ser necessário o aumento do intervalo entre doses<sup>67</sup>. A vimblastina é um potente irritante perivascular, devendo a sua administração ser feita através de cateter intravenoso,

colocado sem falhas e de forma asséptica. Caso se verifique neutropenia ou uma contagem plaquetária anormal, não se deve proceder à administração do agente quimioterápico<sup>67</sup>.

A neutropenia constitui o limite de dose máxima de vimblastina, em cães<sup>184</sup> e de lomustina, tanto em cães como em gatos<sup>110,185,186</sup>. A lomustina tem uma ação particularmente prolongada na supressão da medula óssea<sup>110,186,191</sup>, pelo que a recuperação hematopoiética pode não estar completa após seis semanas de intervalo. Os intervalos de dosagem podem necessitar de alterações, especialmente quando são administradas doses repetidas<sup>110,186</sup>.

A mielotoxicidade, por efeito cumulativo da lomustina, pode ocorrer em gatos sujeitos ao tratamento com este agente quimioterápico, durante longos períodos de tempo<sup>189</sup>. Em humanos, está descrita a ocorrência de mielosupressão cumulativa, com trombocitopenia mais severa face à leucopénia<sup>187</sup>. Em cães com mastocitomas, sujeitos ao tratamento com lomustina, também ocorre neutropenia de grau elevado<sup>185</sup>.

Os pacientes deverão ser cuidadosamente avaliados no que diz respeito ao efeito cumulativo da mielosupressão<sup>67,98,110,186</sup> e lesão orgânica, com especial atenção à toxicidade pulmonar<sup>110</sup> e hepática<sup>67,110</sup>. A co-administração de denamarin® (S-Adenosilmetionina e silibina A e B) e lomustina pode conferir maior proteção hepática, reduzindo os efeitos hepatotóxicos da lomustina<sup>192</sup>.

Antes da administração de cada dose deve ser sempre realizado um hemograma. Caso se verifique alguma citopénia, o fármaco não deve ser administrado<sup>67</sup>. Como a probabilidade de ocorrência de neutropenia é elevada, é recomendada a associação de antibioterapia profilática, em cães e gatos<sup>185,186</sup>. Um número significativo de pacientes felinos desenvolve neutropenia, não havendo, contudo, relatos de desenvolvimento de febre ou sinais clínicos consistentes com septicémia, como descrito em cães<sup>110,186</sup>.

É importante salientar que os efeitos secundários associados ao tratamento quimioterápico têm de ser avaliados de forma cuidadosa, podendo alguns deles requerer hospitalização para tratamentos mais intensivos<sup>127</sup>.

### **3.1.6.3.3 Nutrição no paciente oncológico**

No caso de neoplasias gastrointestinais, vários mecanismos podem conduzir a anorexia. Os pacientes sujeitos a terapêutica quimioterápica podem também desenvolver anorexia, devido aos efeitos adversos associados aos agentes quimioterápicos aplicados<sup>193</sup>. Está demonstrado que os gatos que sofram de processos cancerígenos e que apresentem uma condição corporal inferior a cinco numa escala de um a nove, apresentam tempos de sobrevivência bastante inferiores, quando comparados com pacientes com uma condição corporal superior<sup>194</sup>. A perda de peso provou também ser um forte indicador prognóstico em pacientes com afeções de foro oncológico, em medicina humana<sup>195</sup> e veterinária<sup>196</sup>.

É de extrema importância a monitorização do consumo calórico e da implementação de suplementos nutricionais nos pacientes oncológicos felinos. A alimentação manual, em gatos, pode ser um método vantajoso<sup>193</sup>.

#### **3.1.6.3.4 Medidas de segurança em quimioterapia veterinária**

É obrigatório o uso de equipamento de proteção pessoal durante a administração de agentes quimioterápicos, que inclui<sup>127</sup>:

- Dois pares de luvas de nitrilo sem pó de talco (não usar luvas de vinyl),
- Batas impermeáveis,
- Óculos,
- Máscara.

A utilização de um sistema de transferência de medicamento de sistema fechado constitui outro tipo de equipamento de proteção pessoal durante a preparação e administração de fármacos quimioterápicos citotóxicos. Elimina o impacto ambiental do desperdício de fármacos tal como a contaminação do paciente e equipa profissional médica<sup>127</sup>.

Medidas de precaução adicionais<sup>127,24</sup>:

- A quimioterapia deve ser realizada por duas pessoas<sup>197</sup>,
- Funcionários de sexo feminino ou masculino que estejam imunocomprometidos ou que estejam a tentar engravidar e funcionárias grávidas ou a amamentar não devem lidar com agentes quimioterápicos,
- Funcionários ou tutores de animais que sejam expostos a urina, fezes, vômito e/ou sangue de pacientes até 72 horas após administração de agentes quimioterápicos, devem usar equipamento protetor.

Medidas de segurança ambiental<sup>4</sup>:

- Apenas pessoas treinadas devem limpar os locais onde foram manuseadas e administradas drogas perigosas, como os quimioterápicos citotóxicos,
- Esses profissionais devem usar equipamento de proteção pessoal, incluindo dois pares de luvas quimioterápicas e máscaras,
- Após a administração de quimioterápicos, descartá-los, juntamente com todo o material e equipamento de proteção pessoal utilizado, em contentores específicos para lixo derivado de quimioterapia,
- Os membros da equipa médica que manipularam os fármacos citotóxicos não devem tocar em nada nem em ninguém até todo o equipamento de proteção pessoal ser removido e lavarem as mãos<sup>127</sup>.

Medidas de segurança para o paciente<sup>127</sup>:

- A sobredosagem de agentes quimioterápicos pode originar toxicidade bastante severa e até mesmo fatal, como tal as doses pretendidas devem ser sempre duplamente calculadas e confirmadas, por duas pessoas,
- A colocação de um cateter IV de 22 ou 24g é a melhor opção, preservando a viabilidade venosa e garantindo um acesso venoso seguro,
- O fluido de eleição é NaCl a 0,9%,
- Quando a administração de agentes quimioterápicos estiver concluída, deve-se proceder à colocação de algodão embebido em álcool no local da injeção, ao remover-se o cateter do paciente.

#### **3.1.6.4 Corticoterapia**

Os glucocorticóides inibem a produção de fatores de crescimento e citocinas, atuam diretamente nos mastócitos inibindo a formação normal de grânulos e exibem ainda, efeitos anti-inflamatórios, qualidade útil na diminuição de edema local, inflamação e prurido<sup>71</sup>.

A corticoterapia é aplicada com frequência<sup>105</sup> e estudos mais antigos defendem o seu uso<sup>71</sup>, porém não há provas da real eficácia desta terapia em mastocitomas felinos<sup>67,105</sup>, crendo-se até, que os gatos sejam menos responsivos à corticoterapia oral, face a canídeos<sup>94,109,111</sup>. Essa hipótese não foi ainda devidamente investigada<sup>111</sup>.

#### **3.1.6.5 Inibidores de tirosina cinase**

A entrada destes fármacos no mercado e na medicina veterinária e o seu método de atuação, vieram permitir uma nova abordagem terapêutica aos pacientes oncológicos, tanto humanos como animais<sup>98,151</sup>, contudo, o papel das mutações de cKit, da expressão de Kit e das suas desregulações na patogenia e prognóstico destas neoplasias não está ainda bem esclarecido<sup>96</sup>.

As indicações de utilização destes fármacos ainda não são bem conhecidas, em caso de mastocitomas caninos e felinos, pelo que os TKI não devem ser considerados como terapia de primeira linha, não constituindo uma alternativa à ressecção cirúrgica, no caso de poder ser realizada de forma adequada<sup>67</sup>.

As linhas de mastócitos com mutações em cKit, podem ser efetivamente neutralizadas por fármacos que inibam essas mutações<sup>198</sup>. Esses fármacos são pequenas moléculas que atuam sobre os recetores de tirosina cinase, impedindo-as de realizar as suas funções<sup>151</sup>. Deste modo, um gato com uma mutação no exão 8, por exemplo, deveria beneficiar da administração de um inibidor de tirosina cinase<sup>163</sup>.

Os inibidores de tirosina cinase ligam-se ao Kit e originam alterações conformacionais<sup>151</sup> ou inibem, de forma competitiva, as ligações entre ligandos ou outras moléculas, como moléculas de ATP, necessárias à transmissão do sinal, desde a superfície celular até ao núcleo da célula<sup>151,199</sup>. Dessa forma, fica impossibilitada a reação entre o ATP e o substrato proteico, prevenindo a fosforilação do mesmo<sup>200</sup> (Figura 10).

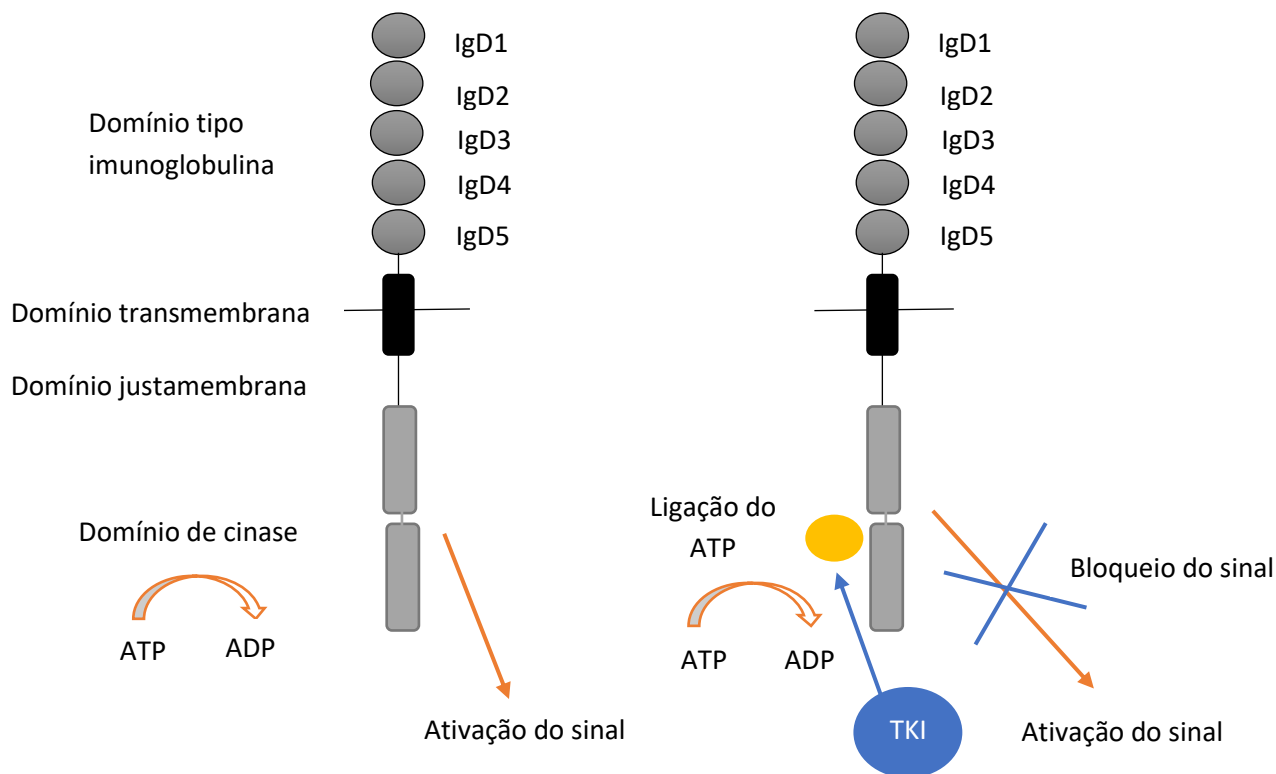


Figura 10: Atividade dos TKI na inibição de Kit (Adaptado de Blackwood *et al.*, 2012).

A inibição destes recetores tem levado à diminuição da proliferação e ativação celular tanto em condições inflamatórias como neoplásicas<sup>151</sup>. O Toceranib (Palladia®), o masitinib (Masivet®)<sup>201,202</sup> e o Imatinib (Glivec®)<sup>179</sup> foram aprovados em medicina veterinária para o tratamento de mastocitomas em cães<sup>179,201,202</sup>. Contudo, em Portugal, apenas é permitido o uso de Toceranib (Palladia®) e masitinib (Masivet®), no tratamento de mastocitomas em canídeos. Em gatos, estes fármacos podem ser administrados *extra-label*.

Alguns TKI aplicados (imatinib, midostaurin, nilotinib e dasatinib) em mastócitos neoplásicos felinos com mutações no exão 8 de cKit, mostraram ser eficazes na regulação do Kit fosforilado, sem influenciar a expressão do kit nos mastócitos neoplásicos, sendo um fator importante na sobrevivência de gatos com mastocitomas<sup>203</sup>. Atualmente há pouca informação disponível que sustente o uso de inibidores de tirosina cinase em gatos<sup>151</sup>.

Podem ocorrer efeitos adversos associados com a administração de TKI visto serem drogas citotóxicas. Os sinais gastrointestinais e a neutropenia são os mais verificados. É aconselhável uma monitorização atenta, sobretudo nas primeiras fases de tratamento. No caso de

complicações severas, pode ser necessária a descontinuação do tratamento de forma temporária ou alterar a dosagem aplicada<sup>67</sup>.

#### **3.1.6.5.1 Mesilato de masitinib (Masivet®)**

O masitinib é um inibidor de tirosina cinase e atua em ambas as formas normais ou mutadas do receptor cKit e em PDGFR (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas) agindo de forma a impedir a ligação entre a tirosina cinase e o ATP. Envolve a administração diária, via *per os*, de forma prolongada<sup>151</sup>.

Em casos em que os pacientes tenham sido sujeitos a tratamentos de quimioterapia ou radioterapia prévios ao tratamento com TKI, a eficácia do masitinib pode ser inferior, podendo isso dever-se a uma possível resistência ao fármaco induzida pela quimioterapia ou radioterapia<sup>204</sup>. O masitinib apresenta melhores resultados quando o tumor em causa expressa mutações de Kit<sup>202</sup>.

Quando avaliada a viabilidade biológica do masitinib, em gatos saudáveis, verificou-se que os efeitos adversos associados aparentam ser ligeiros ou moderados e, muitas vezes, auto-limitantes. Esses efeitos adversos incluem sinais gastrointestinais, como vômito e diarreia, toxicidade medular (anemia não regenerativa e neutropenia) e toxicidade funcional renal (azotemia e proteinúria sem lesões renais, à histopatologia). A dose aplicada teve por base a dose recomendada no tratamento de mastocitomas caninos, 12,5 mg/kg PO SID<sup>151</sup>.

A maioria dos sinais gastrointestinais resolve-se espontaneamente, sem a necessidade de alterações da dosagem, não havendo alterações no apetite. Pode-se, ainda assim, associar um antiemético, como o maropitant<sup>151</sup>. Os TKI podem provocar a apoptose dos mastócitos<sup>205</sup>, podendo resultar na libertação de mediadores, induzindo sinais clínicos sistêmicos como a diarreia e o vômito<sup>65</sup>. Caso estes sintomas se devam a desgranulação dos mastócitos, a sua ocorrência e grau de severidade podem ser controlados, pela administração de anti-histamínicos<sup>202</sup>.

Em casos de neutropenia moderada, recomenda-se um ajuste da dosagem praticada, resolvendo-se esta rapidamente. Em casos mais severos, deverá cessar-se imediatamente a terapêutica, recorrendo-se a antibioterapia profilática e à redução da dose do fármaco nos tratamentos vindouros, após a resolução da condição. Após um mês de terapia, pode verificar-se a presença de proteinúria, sendo reversível. À proteinúria, pode estar associado um aumento ligeiro dos níveis de creatinina<sup>151</sup>.

Alguns estudos indicam que o masitinib pode ser administrado com segurança durante o período de um mês em gatos. Porém, como em todos os fármacos quimioterápicos usados, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados. A monitorização cuidada da função renal, dos sinais gastrointestinais e a contagem de neutrófilos estão recomendados<sup>151</sup>.

### 3.1.6.5.2 Mesilato de Imatinib (Glivec®)

O mesilato de imatinib é um inibidor de tirosina cinase com seletividade para o PDGFR e cKit, em humanos<sup>206</sup>.

Num caso de mastocitoma cutâneo felino, administrou-se imatinib a uma dose de 10 mg/Kg SID durante cinco semanas, do qual resultaram respostas bastante positivas<sup>163</sup>, contudo num caso de mastocitoma intestinal felino, sujeito à mesma terapêutica, não se detetou uma resposta eficaz<sup>207</sup>. Foi avaliada a eficácia do imatinib em dez gatos com mastocitomas cutâneos, esplênicos ou com mastocitose sistémica, em que oito deles apresentavam mutações em cKit. Desses oito pacientes, obtiveram-se respostas positivas em sete deles, após duas a três semanas de tratamento<sup>167</sup>.

Os efeitos adversos deste TKI em humanos englobam vômitos, diarreia, náuseas, mialgia, edema e reações cutâneas, sendo a toxicidade hepática e renal eventos raros<sup>208</sup>. Em cães, a toxicidade hepática ocorre em dosagens subclínicas, sendo reversível através da redução da dose ou interrupção do tratamento<sup>206</sup>. Em gatos, pode verificar-se o desenvolvimento de proteinúria e neutropénia, juntamente com efeitos de toxicidade gastrointestinais<sup>167</sup>.

### 3.1.6.5.3 Fosfato de toceranib (Palladia®)

O toceranib foi recentemente avaliado em gatos com mastocitomas cutâneos e viscerais, contudo a sua utilização é *extra-label* nesta espécie<sup>174</sup>. É um TKI que inibe a transdução em cKit e em outros recetores de tirosina cinase, como o VEGFR (recetor do fator de crescimento endoteliovascular) e PDGFR<sup>209</sup> o que traduz uma ação antitumoral e antiangiogénica numa grande diversidade de neoplasias, em canídeos<sup>210</sup>.

Foram submetidos ao tratamento com toceranib, a uma dose média de 2,5 mg/Kg três vezes por semana, 50 gatos, dos quais dezassete apresentavam diagnóstico de mastocitoma intestinal (Quadro 8). A maioria dos animais recebeu também glucocorticoterapia SID ou a cada 48 horas, associada ao TKI<sup>174</sup>. A resposta ao tratamento com toceranib foi bastante positiva, mesmo nos casos de mastocitoma intestinal felino, tendo esses apresentado, sobretudo, efeitos benéficos parciais<sup>174</sup>.

Cerca de 60% dos gatos avaliados manifestou efeitos adversos, especialmente gastrointestinais e hematológicos de fraca intensidade. Os sinais gastrointestinais podem incluir vômito, diarreia, anorexia ou letargia, e dos sinais hematológicos podem estar presentes anemia, trombocitopenia, leucopénia ou neutropenia. Está reportada, ainda que numa minoria dos pacientes e sem sintomatologia associada, o aumento dos valores de creatinina, ureia, ALT e ALP<sup>174</sup>.



Quadro 8: Protocolo de administração semanal de Toceranib, em gatos (Adaptado de Berger *et al.*, 2018).

Toceranib (Palladia®) 2,5 mg/Kg PO	
Segunda-feira	✓
Terça-feira	
Quarta-feira	✓
Quinta-feira	
Sexta-feira	✓
Sábado	
Domingo	

O omeprazole pode ser instituído juntamente com o toceranib, de modo a prevenir a ocorrência de ulceração gastrointestinal. A anorexia pode ser corrigida pela administração de antieméticos e prednisona. Em casos de diarreia podem ser adicionados probióticos à terapêutica. A hepatotoxicidade associada com a administração de toceranib, especialmente reportada em canídeos, pode ser revertida, pela descontinuação do fármaco e pela administração de hepatoprotetores, como o SAME<sup>211</sup>.

As cápsulas têm que ser administradas inteiras, administrando uma cápsula de 10 ou 15 mg, o que origina dificuldades no doseamento do fármaco, em gatos<sup>174</sup>.

Alguns cães, após 30 dias de tratamento com toceranib, desenvolveram disfunções ao nível da glândula tiróide, tendo apresentado diminuições dos valores de T4 livre e do rácio TT4/TT3 e aumento de TSH. Deste modo, o tratamento prolongado de toceranib pode induzir o desenvolvimento de hipotiroidismo. Desta forma está, recomendado que, em casos de tratamento prolongado com toceranib, sejam avaliados de forma periódica os valores de TT4 (Tiroxina total), T4 livre, TT3 (Triiodotironina total) e TSH<sup>212</sup>.

O uso de inibidores de tirosina cinase, nomeadamente o masitinib e o toceranib, tem mostrado respostas positivas nos tempos de sobrevivência dos pacientes, contudo quando aplicada corticoterapia, a resposta é semelhante<sup>91</sup>, não superando, em muitos casos, os dois meses de sobrevivência após tratamento<sup>93</sup>. O tratamento concomitante com TKI, corticosteróides e/ou quimioterapia não comprovou ser benéfico<sup>167</sup>. Há, ainda assim, de forma pobremente justificada, pacientes felinos diagnosticados com mastocitoma intestinal, a atingir tempos de sobrevivência superiores a um ano, tendo sido submetidos apenas a cirurgia ou a corticoterapia, não tendo alguns deles, inclusive, realizado qualquer método terapêutico<sup>91</sup>.

### 3.1.6.6 Terapia de suporte

Melhorar a qualidade de vida do paciente é o objetivo primordial do tratamento de gatos com neoplasias. Para isso, deve ser estabelecida uma analgesia correta e tentar balancear os efeitos secundários do tratamento quimioterápico, sendo os mais frequentes náuseas, vômitos,

anorexia e perda de peso<sup>196</sup>. Para corrigirmos as náuseas e vômitos, podemos administrar maropitant e prednisolona, e/ou mirtazapina para estimular o apetite do paciente, caso os antieméticos não surtam efeito<sup>193</sup>.

Como forma a atenuar os efeitos adversos resultantes da possível desgranulação dos mastócitos, devem ser administrados bloqueadores dos recetores H2, como a cimetidina ou a ranitidina, ou bloqueadores dos recetores H1 como a difenidramina<sup>67,94,95,202</sup>. A adição de um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazole, pode também ser útil<sup>67,95</sup>. Este fármaco foi recentemente associado com um maior risco de infeções entéricas, especialmente por *Clostridium difficile* em humanos, não sendo, assim, considerado um fármaco seguro<sup>213</sup>.

Em gatos, é um fármaco de eleição no tratamento de ulceração e hemorragia gastrointestinal. Apesar da sua administração não parecer conferir alterações significativas na estrutura global do microbioma e metaboloma, aparenta resultar em alterações seletivas em certos grupos bacterianos, numa avaliação recente a seis gatos saudáveis. As alterações provocadas pela administração de omeprazole, durante 60 dias, foram consideradas como ligeiras, e portanto, pouco significativas, contudo, quando administradas a gatos não saudáveis, especificamente com ulcerações gastrointestinais, os resultados poderão ser díspares<sup>213</sup>.

Os bloqueadores dos recetores de histamina, com ou sem inibidor da bomba de prótons associado, devem fazer sempre parte da terapêutica instaurada em qualquer caso diagnosticado com mastocitoma. A famotidina e a difenidramina podem ser administradas aquando do diagnóstico citológico ou histopatológico, podendo ser descontinuadas após a excisão cirúrgica confirmativa de completa remoção do tumor. Os animais com formas viscerais deverão, contudo, fazer esta terapia para toda a vida<sup>98</sup>.

Em casos de ulceração gastrointestinal e de tumores com grandes dimensões ou muito disseminados<sup>109</sup>, é recomendada a adição de sucralfato e misoprostol aos bloqueadores dos recetores de histamina<sup>94,95,109</sup>. O sucralfato está indicado em todos os casos com sinais gastrointestinais<sup>67,94,95,109</sup>.

Por outro lado, deve ser aplicada uma taxa de fluidoterapia adequada para assegurar o estado de hidratação do paciente<sup>94</sup>.

O reconhecimento da presença de dor e a instauração de tratamentos de controlo da mesma, é essencial para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Pode-se recorrer a uma combinação de mais do que um fármaco, como por exemplo anti-inflamatórios não esteroides, opióides e fármacos adjuvantes como a gabapentina<sup>127</sup>.

### **3.1.7 Prognóstico**

Em mastocitomas viscerais, o prognóstico depende da localização<sup>98</sup>. No caso de mastocitoma intestinal felino, o prognóstico associado é bastante reservado<sup>66,93-95,116,181</sup>, devido à sua natureza infiltrativa, tendência para adesões<sup>181</sup> e pela alta probabilidade de metastização<sup>91,93-95</sup> na altura do diagnóstico<sup>94,95</sup>. Esta probabilidade metastática contrasta com a

forma cutânea da neoplasia<sup>66,94</sup> e envolve predominantemente os linfonodos regionais e o fígado<sup>66,91,94</sup>.

Muitos gatos morrem ou são eutanasiados, num espaço de dois meses após o diagnóstico da enfermidade<sup>93-95</sup>. A variante esclerótica do mastocitoma intestinal felino, foi relatada em 50 casos<sup>93</sup>. Nesta variante, o prognóstico é ainda menos favorável<sup>91,93</sup>. Regra geral, os casos com esclerose associada estão relacionados com um pior prognóstico<sup>91</sup>.

### 3.1.7.1 Indicadores de prognóstico

Os mastocitomas têm um vasto espectro de comportamento biológico, o que torna impossível prever o grau de malignidade do tumor apenas com a avaliação histopatológica<sup>97</sup>.

Ao contrário do que se verifica no estadiamento de mastocitomas em canídeos, não estão disponíveis sistemas de classificação histopatológica para felídeos e os fatores de prognóstico não estão bem definidos<sup>96,98</sup>.

O tipo celular, grau histopatológico, atividade mitótica e presença de infiltrados linfóides não representam valor prognóstico significativo, de forma singular. É portanto, recomendada a avaliação simultânea de todos estes elementos, conferindo, porém, maior eficiência prognóstica à atividade mitótica<sup>91</sup>.

#### 3.1.7.1.1 Índice mitótico

O índice mitótico é o número de figuras mitóticas observadas, ao microscópio, em dez campos de observação com elevada ampliação (hpf:40x)<sup>67,91</sup>, selecionados em áreas com maior atividade mitótica<sup>91</sup>, determinadas por citologia ou histopatologia, devendo constar de qualquer relatório histopatológico<sup>67,214</sup>. No quadro 9 são apresentadas as principais vantagens e desvantagens deste indicador de prognóstico.

Quadro 9: Vantagens e desvantagens do índice mitótico, como fator prognóstico.

#### Índice mitótico

Vantagens	Desvantagens
Procedimento simples, não requerendo técnicas histoquímicas especiais <sup>64</sup> .	Resultados subjetivos e variáveis, entre operadores e consoante os campos de observação selecionados <sup>64</sup> .
Relação estatística com o comportamento biológico tumoral e os tempos de sobrevivência <sup>91,97,101,102,104,165,169,214</sup> .	A mitose representa apenas a fase M do ciclo celular <sup>64</sup> .

O carácter pouco diferenciado parece estar relacionado com um maior índice mitótico. Este é o único indicador histopatológico com valor prognóstico nos mastocitomas felinos, particularmente no que concerne o tempo de sobrevivência e a diferenciação tumoral<sup>91</sup>.

Quanto mais elevado for o índice mitótico, pior será o prognóstico associado<sup>97,104,165,169</sup>. Curiosamente, os mastocitomas intestinais felinos estão associados a um comportamento biológico agressivo, apesar de apresentarem índices mitóticos baixos<sup>91</sup>.

### **3.1.7.2 Avaliação da atividade proliferativa**

A mensuração da atividade proliferativa, usando marcadores histo e imunohistoquímicos, pode ser requerida para prever o comportamento tumoral<sup>67</sup>, tendo como objetivo complementar a contagem mitótica, considerada como um método subjetivo<sup>64</sup>. A sua avaliação representa a percentagem de núcleos positivos para Ki67, através da contagem de um mínimo de 1000 células por amostra nas áreas de maior densidade<sup>91,104</sup>.

O Ki67 é uma proteína nuclear, presente nas células proliferativas das fases ativas do ciclo celular (G1 a M). A deteção imunohistoquímica de Ki67 permite detetar a presença de células proliferativas<sup>215</sup> e consecutivamente, aferir um comportamento prognóstico para o tumor<sup>67</sup>.

Em mastocitomas cutâneos caninos<sup>67</sup> e felinos<sup>104</sup> e em mastocitomas intestinais felinos<sup>91</sup> os índices de Ki67 elevados indicam um tumor mais proliferativo, estando relacionado com um prognóstico mais desfavorável. Porém, este parâmetro está relacionado com os valores de índice mitótico<sup>67,91,104</sup>, não providenciando informação adicional<sup>96</sup>.

Tanto o índice mitótico como o índice de Ki67 permitem, de forma significativa e independente, prever os tempos de sobrevivência em canídeos. Deste modo, não se justifica substituir um teste por outro nem usá-los de forma complementar, porque ambos traduzem a mesma informação prognóstica<sup>214</sup>.

O valor do índice de proliferação ainda não foi devidamente aferido no caso dos mastocitomas felinos<sup>67</sup>, porém, os mastocitomas intestinais felinos pouco diferenciados parecem estar relacionados com um índice Ki67 elevado. Contudo, este marcador proliferativo não apresenta correlação estatística com os tempos de sobrevivência<sup>91</sup>, não apresentando grande utilidade em mastocitomas felinos<sup>96</sup>.

### **3.1.7.3 Expressão de Kit e mutações em cKit**

Os tipos morfológicos, moderadamente e pouco diferenciados apresentam, frequentemente, padrões citoplasmáticos de Kit. Contudo, este parâmetro não se encontra relacionado com o comportamento biológico tumoral nem com os tempos de sobrevivência<sup>91</sup>. Esta informação é válida para o mastocitoma cutâneo, esplênico e intestinal felino<sup>91,104,121,165</sup>.

Nos mastocitomas intestinais felinos não está identificada a ocorrência de mutações que resultem em alterações significativas nos aminoácidos, não havendo também relação aparente entre padrões de Kit e a presença de mutações<sup>91</sup>. Relativamente aos casos onde não são detetadas mutações, resta-nos concluir que a fosforilação aberrante em mastocitomas felinos não é unicamente explicada pela presença de mutações em Kit<sup>167</sup>.

Não há relação entre o tipo histopatológico e o índice mitótico, expressão de padrão Kit ou com mutações, tal como a presença de mutações específicas não se apresenta relacionada com os tempos de sobrevivência nos mastocitomas felinos <sup>91,104,121,165</sup>.

#### **4. Aspetos comparativos com mastocitomas em canídeos**

Os mastocitomas afetam cães com uma idade média de nove anos. Alguns autores não encontraram predisposição racial<sup>67,95,216</sup>, enquanto que outros descrevem um risco acrescido em *Boxers*, *Golden Retrievers*, *Labrador Retrievers*, *Boston Terriers*<sup>67,95</sup>, *Pugs*, *Pit-Bull Terriers* e *Shar-Peis*<sup>67</sup>. As raças miniaturas<sup>216,217</sup>, como *Chihuahuas* e *Yorkshire Terrier* parecem ser mais predispostas ao desenvolvimento de mastocitomas viscerais<sup>217</sup>.

A etiologia desta doença, em canídeos, é ainda desconhecida<sup>67,95</sup>, porém pode estar relacionada com processos de inflamação crónica cutânea<sup>95</sup>. Pode haver uma influência hormonal sexual no desencadeamento dos mastocitomas viscerais, em canídeos, tendo um estudo verificado uma maior prevalência da afeção em cães machos inteiros<sup>217</sup>.

Os mastocitomas cutâneos constituem a neoplasia cutânea mais maligna em canídeos<sup>179</sup>. Possuem um largo espectro de apresentações clínicas e estão relacionadas com o grau de diferenciação histopatológica<sup>95</sup>. Nesta espécie, são usados os esquemas de classificação histopatológica de Patnaik e de Kiupel, que permitem prever o comportamento biológico e diferenciam os mastocitomas em três graus distintos<sup>67,95,128</sup>. Estes esquemas de classificação não podem ser usados em mastocitomas gastrointestinais<sup>216</sup>.

Os mastócitos estão presentes em grande número nos pulmões e no trato gastrointestinal. Contudo, estes locais são raramente associados com o desenvolvimento de mastocitomas<sup>217</sup>.

##### **4.1 Mastocitomas viscerais em canídeos**

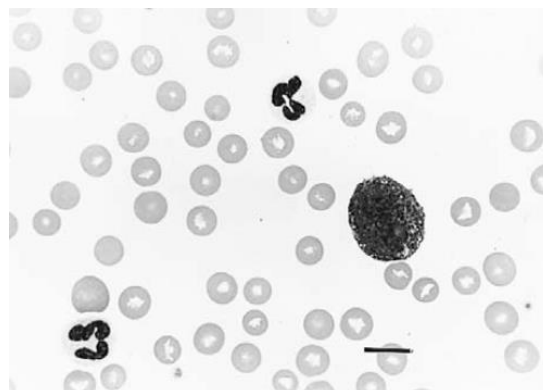
Os mastocitomas viscerais, intestinais ou que envolvam a medula óssea são raros<sup>217</sup> e estão associados a um pior prognóstico<sup>216,217</sup>. Em canídeos, a mastocitose sistémica não é patognomónica de mastocitoma, podendo ocorrer associada a várias condições inflamatórias, reações de hipersensibilidade, lesões tecidulares, necrose e casos de anemia regenerativa severa<sup>106</sup>. Na figura 12 apresenta-se o esfregaço sanguíneo de um canídeo diagnosticado com mastocitoma visceral.

Os canídeos acometidos por mastocitomas viscerais apresentam com alguma frequência depressão, anorexia, vômitos<sup>217</sup>, diarreia<sup>217,218</sup>, frequentemente associada a melena<sup>217</sup>, e perda de peso<sup>218</sup>, sendo, tal como em gatos, sinais clínicos inespecíficos. A ulceração gástrica ou intestinal é um achado frequente nestes casos<sup>217</sup>.

As células neoplásicas multinucleadas, com núcleos gigantes e atividade mitótica elevada são frequentemente associadas com mastocitomas intestinais, face a mastocitomas cutâneos<sup>216</sup>.



**Figura 11: Imagem de massas neoplásicas presentes no jejuno de um cão com mastocitoma intestinal, observadas durante a laparotomia exploratória (setas pretas). Linfonodos mesentéricos aumentados (setas vermelhas) (Takahashi et al., 2000).**



**Figura 12: Esfregaço sanguíneo de um cão com mastocitoma visceral (Takahashi et al., 2000).**

A metastização, em mastocitomas intestinais caninos, é bastante comum ao nível dos linfonodos mesentéricos, estando também reportada em outros órgãos viscerais, como o fígado, baço, medula óssea, coração, pulmões e rins. O tempo de sobrevivência dos cães acometidos por mastocitomas viscerais, demonstrou ser extremamente curto, com uma média de 16 dias após o diagnóstico<sup>217</sup>.

Geralmente, a cirurgia é o tratamento de eleição para os mastocitomas únicos e sem evidência de metastização<sup>95</sup>. Em alguns estudos de mastocitomas intestinais em canídeos, foi realizada laparotomia exploratória, com remoção cirúrgica das massas intestinais presentes<sup>216,218</sup>. Durante esse procedimento, verificou-se, macroscopicamente, um espessamento da parede gastrointestinal<sup>216</sup> e o aumento dos linfonodos mesentéricos<sup>218</sup>. Na figura 11 podem-se visualizar esses achados clínicos. Microscopicamente, evidenciou-se a presença de infiltrados de células redondas a pleomórficas, com grânulos citoplasmáticos metacromáticos, ainda que em escassa quantidade<sup>216</sup>.

Em cães, o protocolo quimioterápico de eleição em mastocitomas cutâneos, é constituído por vimblastina e prednisolona<sup>67,184</sup>, sendo a segunda escolha o uso de lomustina. Há pouca informação que sustente o uso de outros agentes quimioterápicos, no caso de mastocitoma<sup>67</sup>.

Num estudo, alguns cães com mastocitoma visceral foram sujeitos ao tratamento com prednisolona e agentes quimioterápicos, especificamente sulfato de vincristina e/ou ciclofosfamida. O tratamento com glucocorticoides não demonstrou eficácia. O tratamento quimioterápico combinado com a corticoterapia apresentou respostas reduzidas ou mesmo nulas<sup>217</sup>.

Os TKI têm sido instituídos na terapêutica de mastocitomas cutâneos em canídeos<sup>202</sup>. O mesilato de masitinib revelou ser um fármaco seguro e eficiente no atraso da progressão tumoral, sendo, geralmente, bem tolerado<sup>202,219</sup>. Quando utilizado como terapia de primeira linha, atrasa o tempo de progressão do tumor<sup>202</sup>.

## 5. Aspectos comparativos com a medicina humana

A presença de quantidades elevadas de mastócitos na mucosa nasal, músculo liso, pele e articulações nos humanos, revela a participação dessas células na rinite alérgica, asma, urticária e artrite<sup>220-223</sup>. Os mastócitos desempenham um papel danoso em doenças inflamatórias e alérgicas, contudo estas células têm também uma função protetiva relativamente à imunidade inata<sup>224</sup>.

A forma mais comum de mastocitose em crianças é a mastocitose cutânea difusa, conhecida como urticária pigmentosa<sup>113,153,158,225</sup> (figura 13), sendo diagnosticada nos primeiros anos de vida. Caracteriza-se por lesões de hiperpigmentação<sup>225,226</sup> macular ou maculopapular múltiplas<sup>158,225</sup>, que após manuseamento, assume um aspeto de urticária, devido à desgranulação dos mastócitos. Esse fenómeno é denominado por Sinal de Darier<sup>225,226</sup>. A pele, nas crianças, aparece espessada, com uma coloração amarela, surgindo sobretudo, exageradamente enrugada, na região axilar e inguinal. O prurido intenso e generalizado é comum. Histopatologicamente, verifica-se a presença de densos infiltrados de mastócitos morfológicamente normais, envolvendo toda a superfície cutânea<sup>113</sup>.



Figura 13: Mastocitose cutânea difusa em placa, numa criança (Castells *et al.*, 2011).

Na maioria das crianças, esta afeição melhora ou resolve-se, quando alcançam a puberdade<sup>225,227</sup>, sendo geralmente auto-limitante e não progressiva<sup>103,158,227</sup>. O prognóstico em neonatos com mastocitose difusa cutânea é desfavorável, sendo frequentemente fatal. Este desfecho está habitualmente associado à desgranulação dos mastócitos e à consequente libertação de histamina<sup>113</sup>.

Este fenómeno está similarmente descrito em mastocitomas cutâneos felinos, sendo que as semelhanças incluem a presença de infiltrado denso por mastócitos na derme, espessamento difuso da derme, com apresentação de rugas exageradas na pele e prurido intenso, desencadeando-se este processo em idades, também, muito jovens<sup>113</sup>. Foi inclusive, descrita, à semelhança dos humanos, a ocorrência de urticaria pigmentosa em gatos jovens das raças *Sphynx*, *Himalaya* e *Devon Rex* (figura 14). Esta condição



Figura 14: Pápulas eritematosas difusas dispersas na região abdominal e inguinal de um gato *Sphynx* diagnosticado com urticaria pigmentosa felina (Vitale *et al.*, 1996).

caracteriza-se pelo aparecimento de erupções maculopapulares pruríticas, ao nível do tronco, membros, pescoço e cabeça, sem identificação de lesões internas. Os mastócitos, neste caso, não formam nódulos na derme, mas sim padrões perivascularares a intersticiais inflamatórios dentro da pele<sup>228</sup>.

Em adultos, diagnostica-se com maior frequência a forma sistémica de mastocitose<sup>153,158</sup>. Nestes pacientes, a doença persiste ou progride, caracterizando-se pela presença de lesões papulares, maculares ou placas infiltrativas cutâneas, podendo apresentar envolvimento orgânico e perturbações hematopoiéticas<sup>158</sup>. Na maioria dos pacientes com mastocitose sistémica, a medula óssea é o local extracutâneo primário afetado pela infiltração de mastócitos. O baço, fígado, trato gastrointestinal<sup>225,229</sup>, linfonodos e pele<sup>227</sup> poderão também ser envolvidos<sup>225,227,229</sup>. Os mastócitos surgem bem diferenciados, contudo agressivamente infiltrados nos órgãos afetados<sup>137</sup>.

Os mastocitomas esplénicos, em gatos, apresentam um comportamento semelhante à mastocitose sistémica indolente em humanos, onde mutações cKit estão raramente presentes<sup>137</sup>.

A mastocitose deve ser considerada, embora rara, como um diagnóstico diferencial em pacientes com esplenomegália de etiologia desconhecida<sup>229</sup>. Sabe-se que os hemocitoblastos normais e neoplásicos se localizam no baço, podendo ser esse o local primário da evolução da doença. Os precursores celulares de mastócitos possuem a capacidade de migração e translocação entre órgãos, podendo por sua vez regressar ao tecidos esplénicos<sup>230</sup>. A ausência de leões cutâneas, na mastocitose sistémica com envolvimento multiorgânico, está associada a um pior prognóstico<sup>227</sup>.

A produção aberrante de SCF foi detetada em pacientes com urticária pigmentosa, conduzindo a uma estimulação autócrina do fator de crescimento<sup>226</sup>, sendo possível a ocorrência de algo semelhante em gatos<sup>137</sup>. A grande maioria dos casos de mastocitose cutânea encontra-se associada a mutações em Kit<sup>231</sup>. No caso de urticária pigmentosa, em crianças, não se verificou a presença de mutações nos codões onde haviam sido encontradas mutações em adultos, com a mesma afeção<sup>156</sup>, podendo ser o motivo do seu comportamento benigno e de regressão espontânea.

Estas mutações estão associadas com o aumento da proliferação celular, induzindo, no caso da mastocitose, a proliferação dos mastócitos<sup>152,155,158</sup>. Parecem haver semelhanças entre mastocitomas felinos e a mastocitose pediátrica humana, nas mutações de Kit adjacentes à patogenia das mesmas<sup>167</sup>.

Dentro dos métodos diagnósticos disponíveis, os níveis de triptase devem ser avaliados em todos os pacientes com suspeita de mastocitose, independentemente do grau de severidade. Caso o nível de triptase basal esteja elevado, concomitantemente com o nível de triptase durante um episódio sintomático, a probabilidade de estarmos perante um caso de mastocitose sistémica é elevada<sup>232</sup>. A triptase pode apresentar valor diagnóstico na mastocitose sistémica, detetando a presença de infiltrados de mastócitos através de anticorpos de triptase. Contudo, a sua



expressão verifica-se também em mastócitos normais e reativos (não neoplásicos), sendo assim necessária a aplicação de outros exames<sup>233</sup>.

Não há tratamento que resolva, de forma permanente, as lesões na pele provocadas pela mastocitose cutânea ou sistêmica<sup>232</sup>.

As terapias convencionais, tanto em crianças como em adultos, incluem a interferência com a ativação de mastócitos, recorrendo a agentes como o cromoglicato de sódio<sup>72,232</sup>, ou através da antagonização dos efeitos dos mediadores dos mastócitos nos órgãos-alvo, administrando antihistamínicos<sup>72,153,232</sup>, como os antagonistas dos recetores H1 e H2<sup>232</sup> ou antagonistas dos mediadores lipídicos<sup>72</sup>. Podem ainda ser administrados fármacos cuja ação interfira com a proliferação e sobrevivência dos mastócitos, estando englobados neste grupo, os inibidores de tirosina cinase, como o mesilato de imatinib. Este fármaco mostrou efeitos positivos numa pequena percentagem de pacientes com mastocitose sistêmica e com mutação em Kit<sup>232</sup>. Em humanos, a mutação em Kit mais verificada na mastocitose sistêmica localiza-se no codão 816 e confere resistência ao imatinib<sup>153,205,234</sup>.

Em casos avançados de mastocitose sistêmica, para controlar a progressão da doença, é habitualmente necessária a realização de terapia citoreductiva<sup>153</sup>.

Caso ocorra um episódio anafilático, o paciente deve ser imediatamente tratado, com a administração via intramuscular de epinefrina. A difenidramina via intravenosa<sup>232</sup> ou glucocorticóides, como a metilprednisolona podem ser administrados, tanto em adultos como em crianças<sup>153,232</sup>, tendo em atenção que nem todos os pacientes poderão ser sujeitos a glucocorticóides sistêmicos, devido aos seus efeitos secundários<sup>232</sup>.

## 6. Relato de Caso clínico

Dados do paciente:

Nome: Najo (figura 15)  
Espécie: Felídeo  
Raça: Europeu Comum  
Sexo: Masculino  
Esterilizado  
Idade: 14 anos  
Peso: 5,200 Kg (Na primeira consulta)



Figura 15: Felídeo, Najo, 14 anos

História clínica:

No dia 25 de Outubro de 2017, o Najo deu entrada nas instalações do HVBV. O proprietário relatou, na consulta, a ocorrência de vários episódios de vômito nos últimos dois dias, anorexia

e perda de peso. De imediato procedeu-se à realização do exame de estado geral (EEG) e, à palpação abdominal detetou-se a presença de uma massa na região abdominal média.

Expusemos, ao proprietário, a linha de métodos de diagnóstico a seguir, fundamentando a utilidade de cada um para o caso em concreto, tendo obtido um aval positivo.

Executámos uma colheita de sangue, para a realização de análises sanguíneas gerais básicas, incluindo hemograma e painel bioquímico. O hemograma revelou a presença de leucopénia e neutropenia, ao nível das células brancas e macrocitose e anemia (HTC 19%), ao nível das células vermelhas. O painel bioquímico revelou um aumento dos valores de glucose (345 mg/dL) e um ligeiro aumento dos valores de creatinina. Ao avaliar o nível de glicémia, com um medidor de glucose, os valores encontravam-se dentro dos parâmetros normais. Realizou-se também esfregaço sanguíneo, observando-se leucopénia aparente, a presença de linfócitos imaturos e de corpúsculos de Howell-Jolly. Apresentava ainda, auto-aglutinação positiva. Perante tais factos, suspeitou-se de infeção por *Mycoplasma haemofelis*.

Encaminhámos, em seguida, o paciente até à sala de ecografia. À ecografia, evidenciou-se a presença de uma massa com cerca de um centímetro, no íleo (figura 16). O pâncreas apresentava-se hipocogénico, com dimensões muito aumentadas, com os bordos arredondados e ducto pancreático dilatado e hipocogénico, identificando-se uma reação de esteatite peripancreática (figura 17). Os rins estavam simétricos, com dimensões normais e boa diferenciação cortico-medular (figuras 19 e 20). Verificou-se ainda, a presença de uma massa arredondada com cerca de dois centímetros entre o baço e o pâncreas, com a possibilidade de estar conectada ao baço (figura 18). Realizou-se CAAF da massa presente no íleo e no pólo caudal do baço. As amostras foram, posteriormente, enviadas para um laboratório veterinário externo.

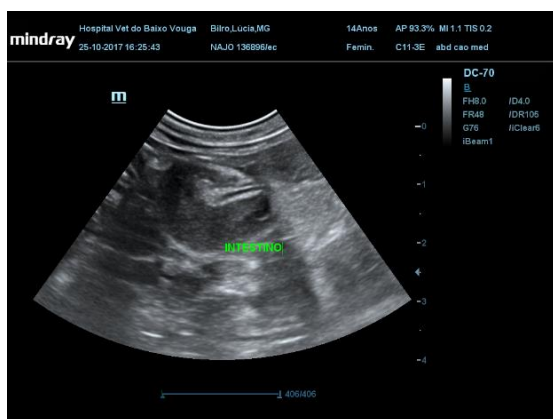
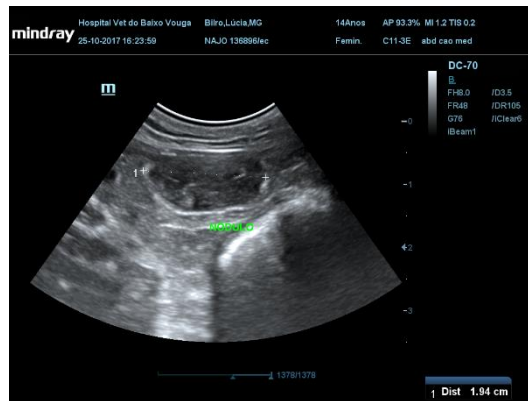


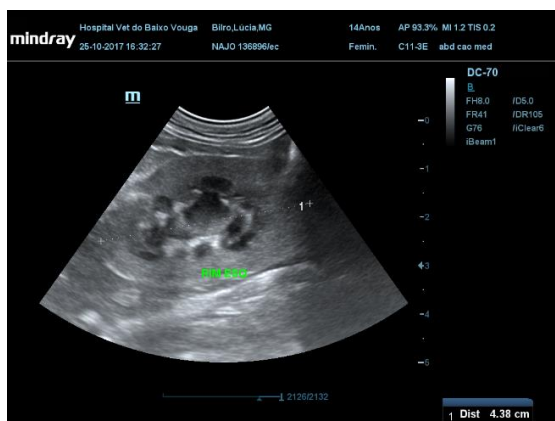
Figura 16: Imagem ecográfica revelando a presença de nódulo a nível intestinal. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.



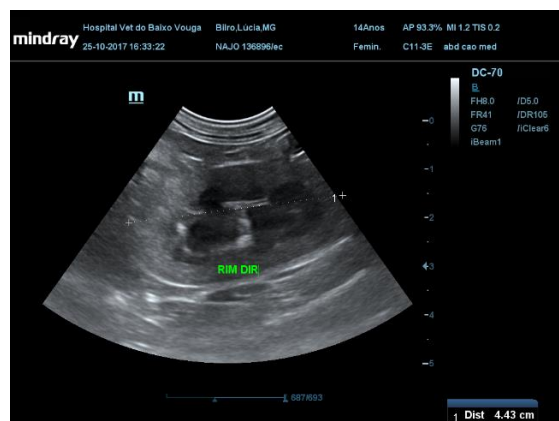
Figura 17: Imagem ecográfica revelando hipocogenicidade pancreática, dimensões aumentadas, bordos arredondados e ducto pancreático dilatado. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.



**Figura 18:** Imagem ecográfica revelando a presença de nódulo entre o baço e o pâncreas, com possível conexão ao baço. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.



**Figura 19:** Imagem ecográfica, revelando o rim esquerdo, com boa diferenciação cortico-medular. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.



**Figura 20:** Imagem ecográfica, revelando o rim direito, com boa diferenciação cortico-medular. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.

Foi ainda efetuada a colheita de urina por cistocentese, com subsequente realização de urianálise tipo I, ou seja, avaliação de tira de urina reativa. Apresentava DU 1,060, pH 6 e a presença de leucócitos e proteinúria.

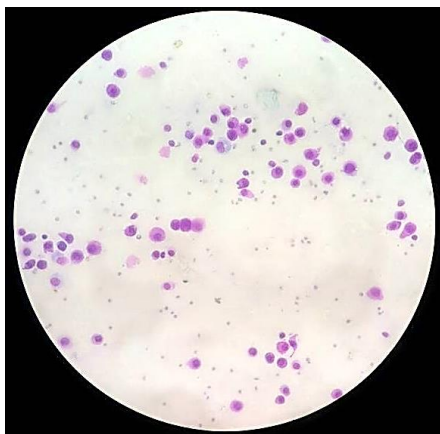
O Najo ficou internado nas instalações do HVBV, onde realizou fluidoterapia com solução salina a 0,9% e lhe foi instaurado um protocolo terapêutico, englobando buprenorfina (Bupaq®) 0,02 mg/Kg via SC SID, maropitant (Cerenia®) 1mg/Kg SC SID e ranitidina (Bloculcer®) 2,5mg/Kg via SC SID.

Nos dois dias seguintes, o paciente apresentou-se ativo, com um EEG normal e não vomitou. Descontinuou-se a administração de maropitant (Cerenia®) ao fim de 24 horas de internamento, tendo permanecido com a restante medicação. Procedeu-se, ainda, a nova colheita sanguínea para avaliação dos valores de T4 total, em laboratório externo.

No dia 27 de Outubro, ao final do dia, o Najo recebeu alta médica, continuando com medicação em casa que incluía a administração de meio comprimido de doxiciclina (Actidox®) 100mg SID, meio comprimido de famotidina (Lasa®) 10mg BID e de meio comprimido de

prednisolona (Prednicortone®) 5mg SID, durante quatro dias, passando depois a dar a mesma dose de prednisolona em dias alternados, quatro vezes. Recomendou-se ao proprietário, a administração de Prednicortone® e Actidox®, sempre com comida. Agendou-se consulta de reavaliação para a semana seguinte.

Os valores de T4 total encontravam-se dentro dos valores de referência. À observação microscópica das lâminas da CAAF da massa no fim do íleo, identificou-se uma amostra de fraca a moderada celularidade e conteúdo hemático, com células epiteliais da mucosa, de aparência espumosa sem aparente atipia, raros linfócitos e neutrófilos não degenerados, não se evidenciando a presença de agentes infecciosos (figura 21). O diagnóstico não foi conclusivo através de citologia, pelo que se sugeriu a realização de biópsia. Relativamente às lâminas de CAFF da massa no polo caudal do baço, observou-se apenas uma amostra de conteúdo hemático com linfócitos ocasionais, pelo que não foi possível obter-se um diagnóstico, tendo-se sugerido uma nova colheita.



**Figura 21:CAAF massa intestinal, evidenciando uma população de células redondas (mastócitos) com escassa granulação e, portanto, pouco nível de diferenciação (*Diff-Quick*, hpf: 40x). Imagem e relatório citológico gentilmente cedidos pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.**

No dia 31 de Outubro, o Najo veio ao HVBV para consulta de reavaliação. Apresentava-se ativo e bem-disposto, não voltou a ter episódios de vômito e encontrava-se com apetite. Apresentava um peso de 5,080 Kg e o EEG estava normal. O paciente apresentava um  $\mu$ -htc (micro-hematócrito) de 17%. O proprietário foi informado dos resultados das análises e recomendou-se a realização de laparotomia exploratória, com a execução de enterectomia e esplenectomia, tendo-se enaltecido a importância dos respetivos procedimentos cirúrgicos, neste caso específico. O proprietário consentiu a intervenção cirúrgica, que se agendou para o dia 2 de Novembro.

No dia 2 de Novembro, de manhã, o Najo foi recebido no HVBV, onde se averiguou que continuava a perder peso (5Kg). Foi sujeito a avaliações sanguíneas pré-cirúrgicas, onde se verificou, ao hemograma, a presença de macrocitose e anemia (HTC 15,8%), ao nível das células vermelhas. Realizou-se tipificação sanguínea (Tipo A) e de seguida, procedeu-se a transfusão sanguínea de concentrado de eritrócitos.

Ao final da tarde, o Najo deu entrada no bloco operatório, onde se executou a laparotomia. O baço estava normal, pelo que não se efetuou esplenectomia. A massa intestinal encontrava-se na região ceco-cólica, tendo-se procedido à sua remoção e consequente anastomose intestinal. A massa visível na ecografia, porém, com localização duvidosa, correspondia ao linfonodo mesentérico, que apresentava linfadenomegália. Executaram-se biópsias do pâncreas, do linfonodo mesentérico e da massa intestinal, que foram enviadas para análise histopatológica para um laboratório externo.

Cerca de uma hora após o procedimento cirúrgico, o  $\mu$ -htc e proteínas totais (PT) do Najo estavam a 13% e 6,8 g/dL, respectivamente. Instaurou-se, como medicação, ampicilina (Hiperbiótico®) 15 mg/Kg via IV TID, buprenorfina (Bupaq®) 0,02 mg/Kg via SC TID, metilprednisolona (Solu-Medrol® 40 mg/mL) 2mg/Kg via IV SID, ranitidina (Bloculcer® 50mg/2 mL) 2,5mg/Kg via SC BID e metoclopramida (Metoclopramida® 10mg/2mL) 0,25 mg/Kg via SC BID. A comida e água foram colocadas à disposição no dia seguinte de manhã, tendo-se forçado a alimentação em pequenas quantidades. Foi também aplicado, no primeiro dia após a cirurgia, como suplemento nutricional, Nutribound®.

No dia 5 de Novembro, os valores de  $\mu$ -htc diminuíram para 11%, mantendo-se as PT com valores normais. No dia 6 de Novembro, o Najo começou a comer sozinho, o EEG estava normal e o  $\mu$ -htc era de 10%. Adicionou-se amoxicilina e ácido clavulânico (Noroclav® injetável) 18 mg/Kg via SC SID, à terapêutica anterior e realizou-se nova transfusão de concentrado de eritrócitos. Foi reavaliado ecograficamente, apresentando um exame ecográfico sem alterações. Ao início da noite o  $\mu$ -htc era de 14%.

No dia 7 de Novembro, o EEG estava normal e defecou pela primeira vez desde a intervenção cirúrgica. As fezes estavam normais. O  $\mu$ -htc encontrava-se nos 15% e as PT a 7,6 g/dL. A perda de peso, porém, mostrava-se contínua, apresentando nesse momento 4,5 Kg. O Najo recebeu alta médica, levando como prescrição para casa, prednisolona (Lepicortinolo® 20mg) um quarto de comprimido SID, durante quatro dias, passando depois para dias alternados durante quatro vezes, buprenorfina (Bupaq®) 0,02 mg/Kg em seringas preparadas, via oral, BID durante três dias e famotidina (Lasa® 10 mg) meio comprimido, em jejum durante o tempo necessário. Antes de ir para casa, foi administrada uma dose de cefovecina (Convenia® 80mg/mL) 8mg/Kg via SC no HVBV.

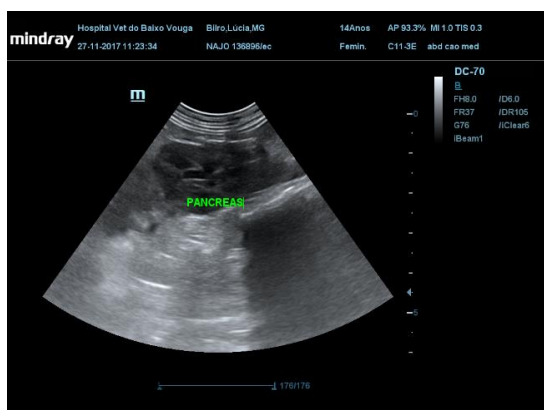
A avaliação histopatológica revelou, a respeito das amostras de intestino, a presença de áreas de infiltração intensa, difusa e compacta na submucosa, camadas musculares e tecido adiposo perintestinal por uma população monomórfica de células redondas, com anisocariose moderada a elevada, nucléolos evidentes, cromatina irregular, reduzida atividade mitótica (0 a 2 a 400x) e discreta granulação no citoplasma basofílico, com eosinófilos ocasionalmente presentes. Diagnosticou-se desse modo, um tumor de células redondas com morfologia celular sugestiva de neoplasia de origem mastocítica, na parede e tecido adiposo intestinal, afetando também o linfonodo regional. A amostra de pâncreas apresentava-se livre de infiltração neoplásica e com boa conservação da arquitetura.

O laboratório externo aplicou, posteriormente, colorações especiais (azul de toluidina) às amostras submetidas, tendo-se confirmado a presença de grânulos metacromáticos característicos de mastócitos naquela população neoplásica. Concluiu tratar-se de um mastocitoma de alto grau histopatológico, com metastização no linfonodo regional e possuindo, portanto, um prognóstico reservado a grave.

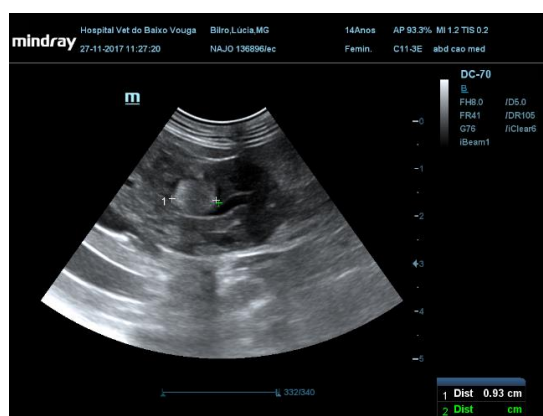
No dia 10 de Novembro, o Najo voltou para consulta de reavaliação onde realizou ecografia de controlo, não havendo alterações a reportar. Estava bem disposto e ativo, apresentou um ligeiro aumento de peso (4,850 Kg) e o EEG verificou-se normal. O  $\mu$ -htc encontrava-se a 17% e as PT a 7,8 g/dL. Comunicaram-se os resultados histopatológicos ao proprietário e expuseram-se as opções terapêuticas possíveis, sobretudo a modalidade quimioterapêutica.

No dia 24 de Novembro, o Najo voltou a ser reavaliado. Encontrava-se ativo e a comer bem, continuando a recuperar peso (5 kg). O EEG estava normal. Fez-se nova avaliação sanguínea, tendo o hemograma revelado leucopénia e neutropenia, relativamente às células brancas, e macrocitose e anemia ( $\mu$ -htc 15,8%), relativamente às células vermelhas. O painel bioquímico não apresentou alterações. Foi realizado um esfregaço sanguíneo, onde, se notou a presença de policromatófilos e corpos de Howell-Jolly. Foi enviada uma amostra sanguínea para laboratório externo, para contabilização de número total de reticulócitos e caracterização da anemia, tendo-se verificado como um processo ligeiramente regenerativo.

O proprietário aprovou o tratamento quimioterápico, tendo-se agendado a primeira sessão para o dia 27 de Novembro. Nesse dia, procedeu-se inicialmente à reavaliação ecográfica, onde se evidenciou a presença de uma massa redonda hiperecogénica, com um centímetro de diâmetro, no corpo do pâncreas (figura 23). O pâncreas apresentava dimensões muito aumentadas e bordos irregulares (figura 22).



**Figura 22: Imagem ecográfica, revelando o pâncreas, de dimensões aumentadas e bordos irregulares. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.**



**Figura 23: Imagem ecográfica, evidenciando o nódulo, com cerca de um centímetro de diâmetro, no corpo do pâncreas. Gentilmente cedida pela Dr<sup>a</sup> Carla Marrinhas, HVBV.**

Deu-se início à primeira sessão de quimioterapia, utilizando a vimblastina 1mg/mL como agente quimioterápico, na dosagem de  $2\text{mg}/\text{m}^2$  (1 kg corresponde a  $0,0584\text{ m}^2$ ). O protocolo constituía na administração de vimblastina uma vez por semana, durante quatro semanas.

Posteriormente, proceder-se-ia à administração do agente quimioterápico em semanas alternadas, quatro vezes.

O Najo voltou a casa ao final do dia. Os proprietários foram informados de todos os possíveis riscos associados com a quimioterapia e quais os cuidados que deveriam ter em casa, que incluíam evitar o contacto com crianças ou pessoas imunodeprimidas nos primeiros três dias após o tratamento quimioterápico, devido à presença de resíduos do agente quimioterápico na saliva, urina e fezes. Aconselhou-se ainda a colocar um saco de plástico na caixa de areia de modo a minimizar a manipulação com a areia e a urina e fezes, devendo sempre colocar luvas e máscara, durante o manuseamento. Levou, como medicação para casa, maropitant (Cerenia®) para administração de meio comprimido SID, em situações SOS (se nauseado ou a vomitar).

No dia 3 de Dezembro, o Najo deu entrada no HVBV, em período de urgência, com vômitos intensos e frequentes, fraqueza muscular e dispneia. Foram realizadas análises sanguíneas gerais, onde o hemograma revelou, ao nível das células brancas, monocitose e neutropenia, e ao nível das células vermelhas, macrocitose e anemia com  $\mu$ -htc de 12,8%. Ficou internado e foi imediatamente submetido a oxigenoterapia e a fluidoterapia, com solução salina a 0,9% suplementada com cloreto de potássio. A medicação empregue incluiu buprenorfina (Bupaq®) 0,02 mg/Kg via SC BID e metilprednisolona (Solu-Medrol® 40 mg/mL) 2mg/Kg via IV SID.

No dia seguinte, a anemia agravou, apresentando  $\mu$ -htc de 6%. Realizou-se um esfregaço sanguíneo, que revelou a presença de eritrócitos imaturos, nucleados e de grandes dimensões. Notou-se a falta de policromatófilos e de reticulócitos, pelo que se suspeitou da ação de um possível processo imune contra as células precursoras dos eritrócitos. O paciente apresentava-se muito prostrado e com dispneia, tendo-se continuado com a oxigenoterapia. Realizou-se ecografia de controlo, que não revelou alterações desde a última avaliação, onde se evidenciou a massa pancreática, não apresentando líquido livre torácico ou abdominal. Foi ainda, realizada radiografia torácica e abdominal, que não revelou anomalias.

Às 19h foi reavaliado o  $\mu$ -htc, que se encontrava com valores de 14% e PT de 7,4 g/dL. No dia 5 de Dezembro, os valores de  $\mu$ -htc voltaram a diminuir para 10%. Adicionou-se enrofloxacin (Alsir® 50mg/mL) 5mg/Kg à terapêutica praticada.

No dia 6 de Dezembro, o  $\mu$ -htc às 9h era de 5% e o Najo, infelizmente, acabou por falecer.

## **7. Discussão do caso clínico**

Este caso teve uma progressão clínica drasticamente rápida, onde todos os esforços terapêuticos, se mostraram sempre como temporariamente paliativos. Desde o momento do diagnóstico definitivo até ao momento do falecimento do paciente, passou apenas, sensivelmente um mês. O mastocitoma intestinal felino tem um prognóstico reservado a grave associado e este caso clínico comprova exatamente isso, estando em congruência com a literatura.

O paciente em questão chegou às instalações do hospital veterinário com sintomatologia de vômitos intensos, anorexia e perda de peso. Esta sintomatologia, apesar de inespecífica, é muito reportada em gatos com mastocitoma intestinal<sup>91,93,108</sup>, estando associada com a desgranulação dos mastócitos<sup>67</sup>.

Os primeiros passos a tomar, como forma a alcançar um diagnóstico definitivo e conseguir instaurar uma terapêutica adequada e direcionada ao problema, resumem-se à realização de uma anamnese e exame de estado geral completos e concisos. Neste caso, conseguimos detetar a presença de uma possível massa a nível abdominal, à palpação. Esse achado corresponde ao que é reportado na literatura, onde é frequente, em casos de mastocitoma intestinal, a presença de massa abdominal palpável<sup>91,94,119</sup>.

Após a conclusão da anamnese e EEG, informou-se o proprietário da importância da realização de análises hematológicas gerais, para avaliação do funcionamento orgânico e metabólico, assim como a avaliação ecográfica abdominal, com o objetivo de localizar a massa identificada ao EEG e detetar outras potenciais alterações.

O hemograma revelou a presença de neutropenia e anemia. A neutropenia é um achado frequente em várias afeções, entre elas doenças mieloproliferativas, processos infecciosos, hiperesplenismo e bacteriemia. A anemia, que através de contagem de reticulócitos, se mostrou como sendo regenerativa, pode também ser englobada em vários diagnósticos diferenciais, como intoxicação por rodenticidas, endoparasitoses, ectoparasitose severa e perda de sangue a nível gastrointestinal<sup>235</sup>. À avaliação do esfregaço sanguíneo, identificou-se a presença de auto-aglutinação positiva, elemento muitas vezes associado a hemoparasitas<sup>236,237</sup>, confirmou-se a leucopénia e identificaram-se corpúsculos de Howell-Jolly. Posto isto, surgiu a suspeita de infeção por *Mycoplasma haemofelis*.

Os corpúsculos de Howell-Jolly são inclusões nucleares arredondadas nos eritrócitos, formadas na medula óssea e, removidas pelo baço, em condições normais. Existem em quantidades bastante reduzidas em gatos, pelo que a sua presença induz um mau funcionamento esplénico, estando frequentemente aumentados na presença de anemias regenerativas<sup>237</sup>. Os eritrócitos policromatófilos correspondem aos reticulócitos imaturos e portanto, tanto a contagem de reticulócitos como a policromatofilia são considerados marcadores importantes da atividade medular<sup>238</sup>. Contudo, a contagem total de reticulócitos é mais objetiva e fiável<sup>239</sup>.

À ecografia, foi localizada uma massa a nível intestinal, tendo-se identificado uma outra massa sem localização exata, entre o baço e o pâncreas. A ecografia permite-nos identificar a presença de massas neoplásicas e lesões infiltrativas<sup>119</sup>, tendo sido bastante útil neste caso. Aconselhou-se o internamento do Najo para conseguirmos, de forma mais atenta e controlada, avaliar e monitorizar o seu estado clínico. Realizou-se fluidoterapia com solução salina a 0,9% a uma taxa de manutenção, com o objetivo de corrigir os défices de hidratação potencialmente causados pelos episódios de vômito, e aplicou-se uma terapêutica anti-emética, pela administração de maropitant (Cerenia®) e ranitidina (Bloculcer®), e analgésica, através de



buprenorfina (Bupaq®). O seu estado clínico melhorou, tendo cessado os vômitos e apresentando-se mais ativo e com apetite.

Está recomendada a avaliação dos níveis de T4, em todos os gatos, a partir dos sete anos de idade, como forma de despistar hipertiroidismo<sup>240</sup>. Posto isto, os valores de T4 foram avaliados no caso do Najo, todavia encontravam-se dentro dos valores de referência.

Pela suspeita de *Mycoplasma haemofelis*, foi prescrita doxiciclina (Actidox®) como antibioterapia específica e famotidina (Lasa®), como protetor gástrico. Recomendou-se a administração de doxiciclina com comida, para reduzir o risco de esofagite e ulceração esofágica associada<sup>241</sup>. A prednisolona (Prednicortone®) foi também prescrita, visto a anemia associada com esta afeção ser, em parte, imunomediada<sup>242</sup>.

A citologia não foi conclusiva, pelo que se propôs ao proprietário a intervenção cirúrgica como melhor método terapêutico disponível<sup>91,94,124</sup>, visto ser possível a realização de biópsia para determinação da natureza da massa, tal como proceder à sua remoção.

Apesar de o Najo se encontrar ativo e bem-disposto, os valores de  $\mu$ -htc nunca atingiram os valores normais de referência, tendo sempre apresentado anemia. De tal modo, foi sujeito a transfusão sanguínea com concentrado de eritrócitos, previamente à intervenção cirúrgica, com o fundamento de corrigir a anemia pré-cirúrgica e de atuar de forma preventiva, face à possível perda sanguínea intra-cirúrgica.

Para se evitarem possíveis reações hemolíticas transfusionais, a tipificação sanguínea é essencial, determinando o grupo de antigénios presentes nas membranas dos eritrócitos<sup>243</sup>. Nos gatos domésticos, o sistema de grupos sanguíneos é composto por três tipos sanguíneos: A, B e AB<sup>244</sup>, sendo o tipo A o predominante<sup>245</sup>. A tipificação sanguínea foi efetuada no Najo, que apresentava tipo A.

O procedimento cirúrgico decorreu com normalidade e sem complicações. A histopatologia correspondente às amostras colhidas por biópsia cirúrgica, permitiu alcançar o diagnóstico definitivo, constituindo o método de diagnóstico de eleição em mastocitomas<sup>91,93,108,132</sup>. O mastocitoma intestinal encontrava-se ao nível da junção ileocecólica, estando essa localização relacionada com um pior prognóstico e reduzido tempo de sobrevivência<sup>91</sup>.

A terapêutica pós-cirúrgica instituída incluiu, como antibioterapia, ampicilina (Hiperbiótico®) pela sua ação de amplo espectro, buprenorfina (Bupaq®) pela sua ação analgésica, metilprednisolona (Solu-Medrol®) pela sua ação anti-inflamatória, ranitidina (Bloculcer®) pela sua ação anti-emética e metoclopramida (Metoclopramida®), pela sua ação anti-emética e estimulante procinético do sistema gastrointestinal proximal.

A alimentação no primeiro dia pós-operatório, em pacientes submetidos a anastomose intestinal é segura, podendo mesmo ser benéfica<sup>246</sup>.

Após a intervenção cirúrgica, o  $\mu$ -htc do Najo continuou a diminuir de forma constante, tendo-se realizado nova transfusão sanguínea e adicionado à terapêutica, a amoxicilina e ácido clavulânico (Noroclav®), para alargar o espectro de ação. Suspeitou-se de hemorragia ativa, conseqüente do procedimento cirúrgico e, portanto, foi submetido a avaliação ecográfica, não se

tendo observado nenhuma alteração nem verificado a presença de líquido abdominal livre. Algumas horas depois da transfusão, o  $\mu$ -htc aumentou, contudo, permaneceu em valores abaixo dos níveis de referência.

Como o paciente se encontrava ativo, com o apetite restabelecido e a comer e a beber sozinho e apresentava um exame ecográfico normal, recebeu alta médica. Foi prescrita a administração de prednisolona (Solu-medrol®), pela sua ação anti-inflamatória, buprenorfina (bupaq®) pelo seu poder analgésico e famotidina (Lasa®), como protetor gástrico face à administração de glucocorticoides. A cefovecina (Convenia®) apresenta um largo expetiro de ação e está indicada em infeções de tecidos moles. Pela sua característica única de durabilidade durante mais de 48 horas, mais especificamente, durante 14 dias, foi administrada, como método profilático, antes do Najo retornar a casa.

Face aos resultados histopatológicos, consistentes com a literatura<sup>91,93,95,116,181</sup>, diagnosticou-se a presença de mastocitoma intestinal felino de alto grau, ou seja, pouco diferenciado, associado com um prognóstico reservado a grave. Como esta neoplasia apresenta um comportamento biológico maligno, pela sua natureza infiltrativa e elevada propensão para a metastização<sup>94,95,181</sup>, recomendou-se ao proprietário dar-se início a quimioterapia, como terapia adjuvante à cirurgia, pela administração de vimblastina, como agente quimioterápico.

A vimblastina é um dos agentes recomendados no tratamento de mastocitomas<sup>127</sup>, tendo apresentado respostas positivas no tratamento de mastocitomas cutâneos em gatos<sup>95</sup> e constituindo o protocolo de eleição em mastocitomas cutâneos caninos<sup>67,184</sup>. Aplicou-se um protocolo quimioterápico, em conformidade com o estipulado para o tratamento de mastocitomas cutâneos em canídeos<sup>179</sup>.

Previamente à primeira sessão de quimioterapia, o Najo foi ecograficamente reavaliado, tendo-se detetado a presença de uma massa a nível pancreático. A metastização em mastocitomas viscerais é bastante comum, sobretudo ao nível dos linfonodos mesentéricos e fígado<sup>93</sup>, tendo também sido identificada a nível pulmonar e esplênico<sup>71,122</sup>. Porém, nunca foi relatada metastização a nível pancreático, com origem em mastocitoma intestinal felino.

Sensivelmente uma semana após a primeira sessão de quimioterapia, o Najo deu entrada no HVBV em período de urgência com vômitos intensos e profusos e dispneia, tendo-se evidenciado a presença de neutropenia e anemia, no hemograma. A neutropenia pode constituir um efeito adverso relacionado com a administração da vimblastina, sendo a mielosupressão um dos principais efeitos secundários associados<sup>127</sup>.

Os vômitos podem também ser associados com a administração de agentes quimioterápicos<sup>127</sup>, contudo, podem também ter sido provocados por libertação em massa de substâncias vasoativas presentes nos grânulos de mastócitos neoplásicos<sup>67,95,126</sup>, caso a massa intestinal não tivesse sido removida de forma íntegra ou devido a focos metastáticos.

A medicação aplicada nesse período de urgência envolveu buprenorfina (Bupaq®) e metilprednisolona (Solu-Medrol®) pelo seu poder analgésico e anti-inflamatório, respetivamente. Porém, deveriam ter sido associados bloqueadores dos recetores H2, como a ranitidina ou a

famotidina, e dos recetores H1 como a difenidramina, reportados como úteis nestes casos<sup>67,71,95,202</sup>. Devido aos vômitos intensos, o paciente perdeu ácido clorídrico do estômago, tal como potássio e água, pela falta de ingestão, podendo mesmo desenvolver-se alcalose metabólica, pela perda de ácido. É por isso indicada, a fluidoterapia com solução salina a 0,9% suplementada em potássio<sup>247</sup>.

A anemia continuou a agravar-se progressivamente e à avaliação de esfregaço sanguíneo foi visível a ausência de policromatófilos e reticulócitos e a presença de eritrócitos nucleados. A presença de eritrócitos nucleados em elevado número pode estar associada a anemias regenerativas ou em condições em que a medula óssea esteja afetada<sup>237</sup>. A presença de policromatofilia está associada com anemias hemolíticas e regeneração medular, tendo-se suspeitado da presença de um processo imune contra as células precursoras dos eritrócitos.

Alguns dos processos que podem contribuir para a anemia, em mastocitomas viscerais, são a perda de sangue devido a ulceração gastrointestinal, hiperesplenismo e anemia por doença inflamatória crónica<sup>77</sup>. O hiperesplenismo ocorre quando o baço remove de forma excessiva elementos do sangue. O baço pode remover essas células por três métodos, que englobam o aumento da sequestração esplénica, o aumento da produção de anticorpos que revestem os eritrócitos, tornando-os vulneráveis à ação dos macrófagos esplénicos, e a endocitose dos eritrócitos pelos mastócitos (eritrofagocitose). Os mastócitos neoplásicos podem ainda, assumir capacidades fagocitárias sobre os eritrócitos, podendo conduzir a citopénias. Este fenómeno está inclusive, relatado em mastocitose sistémica humana<sup>248</sup>.

A sessão seguinte de quimioterapia não se realizou, pelo facto de o paciente se encontrar com neutropenia, anemia severa e sinais gastrointestinais.

Recentemente, foram relatadas evidências científicas da funcionalidade de TKI em mastocitomas intestinais felinos, tendo-se obtido, ainda assim respostas positivas maioritariamente parciais<sup>174</sup>. Esta modalidade terapêutica não foi tentada no caso do Najo, não só pela falta de evidências que justificassem o seu uso, mas também pelos elevados custos económicos que o tutor deste paciente já tinha suportado.

## **8. Conclusão**

A realização do estágio curricular resultou no cumprimento dos objetivos pretendidos, pela aquisição de competências teóricas e práticas e consolidação de conhecimentos adquiridos na Universidade de Évora, no âmbito do mestrado integrado em Medicina Veterinária. São notáveis as diferenças de casuística entre hospital e clínica veterinária, tendo aprendido a importância da delegação de tarefas e do trabalho em equipa, como meios fulcrais à gestão eficiente da elevada casuística em ambiente hospitalar.

Foi-me permitido observar uma nova e feliz realidade, onde os proprietários se apresentam mais consciencializados sobre a saúde e bem-estar dos seus animais, dando cada vez mais valor aos cuidados médico-veterinários prestados.

A elaboração do relatório de casuística permitiu evidenciar as entidades clínicas com maior representatividade na clínica de animais de companhia, associando uma breve revisão bibliográfica sobre a patogenia, diagnóstico e/ou tratamento de algumas afeções acompanhadas durante o período de estágio.

O desenvolvimento da monografia contemplou, entre outros tópicos, os meios de diagnóstico e terapêuticos aplicados em mastocitoma intestinal felino, tendo adquirido noções que serão, indubitavelmente, fulcrais ao bom desempenho da atividade profissional futura. O mastocitoma intestinal felino é uma neoplasia maligna, com um prognóstico bastante reservado. A histopatologia é o método de diagnóstico de eleição. Quanto à terapêutica, são escassas as evidências que sustentem um plano ideal, contudo, a resseção cirúrgica da massa tumoral representa o tratamento de eleição. Os inibidores de tirosina cinase são fármacos recentes na medicina veterinária, que, apesar da necessidade de investigações futuras sobre o seu método de ação e indicações de utilização, vieram proporcionar uma nova abordagem terapêutica aos pacientes oncológicos.

## 9. Bibliografia

1. Bigham-sadegh A, Oryan A (2015) Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J.*,**12**(3):238-247.
2. Carrasco D, Forbes N (2016) Aspergillosis: update on causes, diagnosis and treatment. *Companion Anim.*,**21**(1):50-57.
3. O'Neil L, Burkhard M, Diehl L, Hoover E (1995) Vertical Transmission of Feline Immunodeficiency Virus. *AIDS Res Hum Retroviruses.*,**1**(1):171-182.
4. Teixeira B, Rajão D, Haddad J, Leite R, Reis J (2007) Occurrence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in Sheltered domestic cats of Belo Horizonte. *Arq Bras Med Vet e Zootec.*,**59**(4):939-942.
5. Hartmann K (1998) Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *Vet J.*,**155**(2):123-137.
6. Miyazawa T (2002) Infections of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Front Biosci.*,**7**:504-418.
7. Palombo R (2012) Canine Parvovirus: Current status and protection of vaccines against new variants circulating in the region. *Vet.*,**48**(185):5-10.
8. Kalli I, Leontides L, Mylonakis M, Adamama-moraitou K, Rallis T, Koutinas A (2010) Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Res Vet Sci.*,**89**(2):174-178.
9. Umar S, Ali A, Younus M, Maan M, Ali S, Khan W, Irfan M (2015) Prevalence of Canine Parvovirus Infection at Different Pet Clinics in Lahore, Pakistan. *Pak J Zool.*,**47**(3):657-663.

10. Pollock R V (1982) Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell Vet.*,**72**(2):103—119.
11. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K (1988) Virucidal Efficacy of Physico-chemical and Parvoviruses Treatments Against Animals Coronaviruses of Laboratory Animals. *Exp Anim.*,**37**(3):341-345.
12. Manzoor S, Jamil A (2013) Canine Parvovirus Associated with Bloody Diarrhea in Labrador retriever. *Res J Vet Pract.*,**1**(3):34-35.
13. Marulappa S, Kapil S (2009) Simple Tests for Rapid Detection of Canine Parvovirus Antigen and Canine Parvovirus-Specific Antibodies. *Clin Vaccine Immunol.*,**16**(1):127-131.
14. Kim J, Yoon H, Eom K (2017) Imaging diagnosis: radiography, ultrasonography, and computed tomography of a giant fecaloma causing stercoral perforation of the colon in a dog with a prostatic abscess. *Vet Radiol Ultrasound.*,**00**(0):1-6.
15. Mushtaq M, Shah M, Malik A, Wani K, Thakur N, Parray F (2015) Giant Fecaloma Causing Small Bowel Obstruction: Case Report and Review of the Literature. *Bull Emerg Trauma.*,**3**(2):70-72.
16. White R N (1997) Chronic caecal faecolithiasis in a dog. *J Small Anim Pract.*,**38**(10):459-461.
17. Mineccia M, Zimmitti G, Ribero D, Girdali F, Bertolino F, Brambilla R, Ferrero A (2016) Improving results of surgery for fecal peritonitis due to perforated colorectal disease: A single center experience. *Int J Surg.*,**25**:91-97.
18. Kim K, Kim Y, Seo G, Choi C, Choi S (2007) A case of fecaloma resulting in the rectosigmoid megacolon. *Korean J Neurogastroenterol Motil.*,**2**(13):81-85.
19. Vasconcelos J, Neto T, Harlan H, Barbosa F, Rezende F, Oliveira L, Lucena R, Dantas A (2017) Caracterização clínica e histopatológica das dermatites alérgicas em cães. *Pesqui Veterinária Bras.*,**37**(3):248-256.
20. Carlotti D, Jacobs D (2000) Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dogs and cats. *Vet Dermatol.*,**11**(2):83-98.
21. Keeling B, Gavino A, Gavino A (2015) Skin Biopsy, the Allergists' Tool: How to Interpret a Report. *Curr Allergy Asthma Rep.*,**15**(62):1-8.
22. Withrow S, Vail D, Page R (2013) Why Worry About Cancer in Companion Animals ? In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth Edit. Withrow, S., Vail, D., Page, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp. xv-xvi.
23. Fonseca C, Daleck C (2000) Neoplasias mamárias em cadelas: Influência hormonal e efeitos da ovario-histerectomia como terapia adjuvante. *Ciência Rural.*,**30**(4):731-735.
24. Augusto M (2014) Mammary tumours in the dog and cat: part 1. *Companion Anim.*,**19**(9):448-452.
25. Sorenmo K, Worley D, Goldschmidt M (2013) Tumors of the Mammary Gland. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Fifth Edit. Withrow, S., Vail, D., Page, R.,

St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp: 538-556.

26. Vasetska AI, Mass A A (2017) The use of hormone containing contraceptive drugs and their effects on the reproductive system of dogs and cats. *J Vet Med Biotechnol Biosaf.*,**3**(1):21-25.
27. Gemignani F, Mayhew P, Giuffrida M, Palaigos J, Runge J, Holt D, Robertson N, Seguin B, Walker M, Singh A, Liptak J, Romanelli G, Martano M, Boston S, Lux C, Busetto R, Culp W, Skorupski K, Burton J (2018) Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991–2014). *J Am Vet Med Assoc.*,**252**(11):1393-1402.
28. Puschner B, Poppenga R (2009) Lead and zinc intoxication in companion birds. *Compend Contin Educ Vet.*,**29**(1):E1-E12.
29. Dorman D (1990) Anticoagulant, cholecalciferol and bromethalin-based rodenticides. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.*,**20**(2):339-352.
30. Fieni F, Topie E, Gogny A (2014) Medical Treatment for Pyometra in Dogs. *Reprod Domest Anim.*, **49**(2):28-32.
31. Gunn-Moore D (2003) Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.*,**5**(2):133-138.
32. Dorsch R, Vopelius-Feldt C, Wolf G, Mueller R, Straubinger R, Hartmann K (2016) Urinary tract infections in cats: prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents. *Tierärztliche Prax Kleintiere.*,**44**(4):227-234.
33. Riecks T W, Birchard S J, Stephens J A (2007) Surgical correction of brachycephalic syndrome in dogs: 62 cases (1991-2004). *J Am Vet Med Assoc.*,**230**(9):1324-1328.
34. Meola S D (2013) Brachycephalic Airway Syndrome. *Top Companion Anim Med.*,**28**(3):91-96.
35. Trappler M, Moore K (2011) Canine Brachycephalic Airway Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Nonsurgical Management. *Compend Contin Educ Vet.*,**33**(5):E1-E5.
36. Koch D, Arnold S, Hubler M, Montavon P (2003) Brachycephalic syndrome in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet Am Ed.*,**25**(1):48-55.
37. Sasaki K, Mutoh T, Shirota K, Kawashima R (2017) Cardiomyopathies in Animals. In: *Cardiomyopathies: Types and Treatments*. Kirali, K. IntechOpen, 978-953-51-3040-6 pp :331-344.
38. Fox P R, Basso C, Thiene G, Maron B J (2014) Spontaneously occurring restrictive nonhypertrophied cardiomyopathy in domestic cats: a new animal model of human disease. *Cardiovasc Pathol.*,**23**(1):28-34.
39. Araújo L, Carneiro B, Miranda M, Pereira M (2017) Hipovitaminose A em tigre d'água (*Trachemys dorbignyi*): Relato de caso. *Pubvet Med Veterinária e Zootec.*,**11**(5):466-469.
40. Mans C, Braun J (2014) Update on common nutritional disorders of captive reptiles. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.*,**17**(3):369-395.

41. Kelawala D, Patil D (2016) Surgical Management of Prolapse of Nictitans Gland-A Clinical Study of 12 Dogs. *Intas Polivet*,**17**(II):408-410.
42. Merlini N, Guberman U, Gandolfi M, Souza V, Rodas N, Ranzani J, Brandão C (2014) Estudo retrospectivo de 71 casos de prolapso da glândula da terceira pálpebra (2009-2013). *Arq Ciências Veterinárias e Zool da UNIPAR*,**17**(3):177-180.
43. Mazzucchelli S, Vaillant MD, Wéverberg F, Arnold-Tavernier H, Honegger N, Payen G, Vanore M, Liscoet L, Thomas O, Clerc B, Chahory S (2012) Retrospective study of 155 cases of prolapse of the nictitating membrane gland in dogs. *Vet Rec*,**170**(17):1-3.
44. Dehghan M, Pedram M, Azari O, Mehrjerdi H, Azad E (2012) Clinical evaluation of the pocket technique for replacement of prolapsed gland of the third eyelid in dogs. *Tourkish J Vet Anim Sci*,**36**(4):352-356.
45. Read R A, Broun H C (2007) Entropion correction in dogs and cats using a combination Hotz – Celsus and lateral eyelid wedge resection: results in 311 eyes. *Vet Ophthalmol*,**10**(1):6-11.
46. Mancinelli E, Lennox A (2017) Management of otitis in rabbits. *J Exot Pet Med*,**26**(1):63-73.
47. Thomas W (2000) Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*,**30**(1):183-206.
48. Ghormley T M, Feldman D G, Cook Jr J R (2015) Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006–2011). *J Am Vet Med Assoc*,**246**(4):447-450.
49. Podell M, Volk H A, Berendt M, Loscher W, Munana K, Patterson E E, Platt S R (2016) 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med*,**30**(2):477-490.
50. Gallucci A, Gagliardo T, Menchetti M, Bianchi E, Bucci D, Gandini G (2017) Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. *Vet Rec*,**181**(144):1-7.
51. Saridomichelakis M, Chatzis M (2018) Update on insulin treatment of dogs and cats with non-complicated diabetes mellitus. *J Hell Vet Med Soc*,**67**(2):83-98.
52. Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran D, Poundstone M (2010) AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*,**46**(3):215-224.
53. Ramos L, Leite A (2017) Alterações clínicas e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada: relato de caso. *Revista científica de Medicina Veterinária*,**28**:1-10.
54. Perry R (2017) Feline chronic gingivostomatitis: where are we now? *Feline Focus*,**3**(12):311-318.
55. Cannon M (2015) Feline chronic gingivostomatitis. *Companion Anim*,**20**(11):618-623.
56. Day M J, Horzinek M C, Schultz R D, Squires R A (2016) Diretrizes para a vacinação de cães e gatos WSAVA. *J Small Anim Pract*,**57**(1):E1-E50.
57. Decreto-Lei Nº 313/2003 de 17 de Dezembro. *Diário da República nº290/2003 - I Série*.

- Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
58. Despacho Nº 3799/2015 de 16 de Abril. *Diário da República nº74/2015* - II Série. Ministério Da Agricultura e Do Mar. Lisboa.
  59. DGAV Portaria Nº 264/2013 de 16 de Agosto. *Diário da República nº157/2013* - I Série. Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, o Mar, o Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa.
  60. Hendrick M J, Goldschmidt M H (1991) Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? *J Am Vet Med Assoc.*,**199**(8):968.
  61. Woodward K N (2011) Origins of Injection-Site Sarcomas in Cats: The Possible Role of Chronic Inflammation - A Review. *ISRN Vet Sci.* doi:10.5402/2011/210982
  62. Hendricks C G, Levy J K, Tucker S J, Olmstead S M, Crawford P C, Dubovi E J, Hanlon C A (2014) Tail vaccination in cats: a pilot study. *J Feline Med Surg.*,**16**(4):275-280.
  63. Angulo E, Bárcena J (2007) Towards a unique and transmissible vaccine against myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease for rabbit populations. *Wildl Res.*,**34**(7):567-577.
  64. Strefezzi R D F, Kleeb S R, Xavier J G, Catão-Dias J L (2009) Prognostic indicators for mast cell tumors. *Brazilian J Vet Pathol.*,**2**(2):110-121.
  65. Castells M (2006) Mast Cell Mediators in Allergic Inflammation and Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.*,**26**(3):465-485.
  66. Kiupel M (2017) Mast Cell Tumors. In: *Tumors in Domestic Animals* fifth edition, Meuten, D. J., Blackwell publishing, Danvers, 978-0-8138-2179-5/2017, pp: 176-202.
  67. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos J P, De Forner-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle D J (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.*,**10**(3):e1-e29.
  68. Ward J M, Hurvitz A I (1972) Ultrastructure of normal and neoplastic mast cells of the cat. *Vet Pathol.*,**9**(3):202-211.
  69. Mican J M, Di Bisceglie A M, Fong T L, Travis W D, Kleiner D E, Baker B, Metcalfe D D (1995) Hepatic involvement in mastocytosis: Clinicopathologic correlations in 41 cases. *Hepatology.*,**22**(4):1163-1170.
  70. Castells M C, Friend D S, Bunnell C A, Hu X, Kraus M, Osteen R T, Austen K F (1996) The presence of membrane-bound stem cell factor on highly immature nonmetachromatic mast cells in the peripheral blood of a patient with aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.*,**98**(4):831-840.
  71. Rogers K S (1996) Mast Cell Tumors: Dilemmas of diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*,**26**(1):87-102.
  72. Gordon J R, Galli S J (1991) Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc  $\epsilon$  RI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF- $\alpha$  during IgE-dependent biological res. *J Exp Med.*,**174**(1):103-107.



73. Tsujimura T, Furitsu T, Morimoto M, Kanayama Y, Namura S, Matsuzawa Y, Kitamura Y, Kanakura Y (1995) Substitution of an aspartic acid results in constitutive activation of c-kit receptor tyrosine kinase in a rat tumor mast cell line RBL-2H3. *Int Arch Allergy Immunol.*,**106**(4):377-385.
74. Hyland, J E, Sartin, E A, Spangler E A (2013) Pathology in Practice. *J Am Vet Med Assoc.*,**242**(5):627-629.
75. Lamm C G, Stern A W, Smith A J, Cooper E J, Ullom S W, Campbell G A (2009) Disseminated cutaneous mast cell tumors with epitheliotropism and systemic mastocytosis in a domestic cat. *J Vet diagnostic Investig.*,**21**(5):710-715
76. Leino L, Juhakoski A, Lauren L (1990) The determination of histamine in challenged human leukocyte preparations by high-performance liquid chromatography. *Agents Actions.*,**31**(3-4):178-182.
77. Allan R, Halsey T R, Thompson K G (2000) Splenic mast cell tumour and mastocytæmia in a cat: case study and literature review. *N Z Vet J.*,**48**(4):117-121.
78. Varga C, Horvath K, Berko A, Thurmond R L, Dunford P J, Whittle B J R (2005) Inhibitory effects of histamine H4 receptor antagonists on experimental colitis in the rat. *Eur J Pharmacol.*,**522**(1-3):130-138.
79. Fukui H (2005) Review of some molecular and physiological studies of histamine H1 receptor function (Hiroshi Wada Symposium). *Inflamm Res.*,**54**(1):S52-S53.
80. András F, Merétey K (1992) Histamine: an early messenger in inflammatory and immune reactions. *Immunol Today.*,**13**(5):154-156.
81. Chrusch C, Sharma S, Unruh H, Bautista E, Duke K, Becker A, Kepron W, Miuk S N (1999) Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis. *Am J Respir Crit Care Med.*,**160**(4):1142-1149.
82. Morse K L, Behan J, Laz T M, West Jr R E, Greenfeder S A, Anthes J C, Umland S, Wan Y, Hipkin R W, Gonsiorek W, Shin N, Gustafson E L, Qiao X, Wang S, Hednick J A, Greene J, Bayne M, Monsma F J Jr (2001) Cloning and Characterization of a Novel Human Histamine Receptor. *J Pharmacol Exp Ther.*,**296**(3):1058-1066.
83. Ling P, Ngo K, Nguyen S, Thurmond R L, Edwards J P, Karlsson L, Fung-Leung W-P (2004) Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol.*,**142**(1):161-171.
84. Hofstra C L, Desai P J, Thurmond R L, Fung-Leung W-P (2003) Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther.*,**305**(3):1212-1221.
85. De Esch I J P, Thurmond R L, Jongejan A, Leurs R (2005) The histamine H4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends Pharmacol Sci.*,**26**(9):462-469.
86. Schwartz L B, Metcalfe D D, Miller J S, Earl H, Sullivan T (1987) Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.*,**316**(26):1622-1626.

87. Forsberg E, Pejler G, Ringvall M, Lunderius C, Tomasini-Johansson B, Kusche-Gullberg M, Eriksson I, Ledin J, Hellman L, Kjellén L (1999) Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin-synthesizing enzyme. *Nature*,**400**(6746):773-776.
88. Nugent M A, Iozzo R V (2000) Fibroblast growth factor-2. *Int J Biochem Cell Biol*,**32**:115-120.
89. Shakoory B, Fitzgerald S M, Lee S A, Chi D S, Krishnaswamy G (2004) The Role of Human Mast Cell-Derived Cytokines in Eosinophil Biology. *J Interf Cytokine Res*,**24**(5):271-281.
90. Craig L E, Hardam E E, Hertzke D M, Flatland B, Rohrbach B W, Moore R R (2009) Feline Gastrointestinal Eosinophilic Sclerosing Fibroplasia. *Vet Pathol*,**46**(1):63-70.
91. Sabattini S, Giantin M, Barbanera A, Zorro S L, Dacasto M, Zancanella V, Prata D, Trivigno E, Bettini G (2015) Feline intestinal mast cell tumours: clinicopathological characterisation and KIT mutation analysis. *J Feline Med Surg*, **18**(4):289-289.
92. Gomes I, Mathur S K, Espenshade B M, Mori Y, Varga J, Ackerman S J (2005) Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: Implications in fibrogenesis. *J Allergy Clin Immunol*;**116**(4):796-804.
93. Halsey C H C, Powers B E, Kamstock D A (2010) Feline intestinal sclerosing mast cell tumour: 50 cases (1997-2008). *Vet Comp Oncol*,**8**(1):72-79.
94. London C A, Thamm D H (2013) Mast cell tumors. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth Edition, Withrow, S., Vail, D., Page, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp: 335-355.
95. Govier S M (2003) Principles of treatment for mast cell tumors. *Clin Tech Small Anim Pract*,**18**(2):103-106.
96. Dobromylskyj M (2016) Feline cutaneous mast cell tumours - where are we now with prognostication? *CVE Control Ther Ser*,**284**:45-49.
97. Melville K, Smith K C, Dobromylskyj M J (2015) Feline cutaneous mast cell tumours: a UK-based study comparing signalment and histological features with long-term outcomes. *J Feline Med Surg*,**17**(6):1-8.
98. Henry C, Herrera C (2013) Mast Cell Tumors in Cats: Clinical update and possible new treatment avenues. *J Feline Med Surg*,**15**(1):41-47.
99. Skeldon N C A, Gerber K L, Wilson R J, Cunnington S J (2010) Mastocytosis in cats: Prevalence, detection and quantification methods, haematological associations and potential implications in 30 cats with mast cell tumours. *J Feline Med Surg*,**12**(12):960-966.
100. Molander-McCrary H, Henry C J, Potter K, Tyler J W, Buss M S (1998) Cutaneous Mast cell tumors in cats: 32 cases (1991-1994). *J Am Anim Hosp Assoc*,**34**(4):281-284.
101. Johnson T O, Schulman F Y, Lipscomb T P, Yantis L D (2002) Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumors in fifteen cats. *Vet Pathol*,**39**(4):452-457.

102. Lepri E, Ricci G, Leonardi L, Sforza M, Mechelli L (2003) Diagnostic and Prognostic Features of Feline Cutaneous Mast Cell Tumours: A Retrospective Analysis of 40 Cases. *Vet Res Commun.*,**27**(1):707-709.
103. Wilcock B P, Yager J A, Zink M C (1986) The Morphology and Behavior of Feline Cutaneous Mastocytomas. *Vet Pathol.*,**23**(3):320-324.
104. Sabbatini S, Bettini G (2010) Prognostic Value of Histologic and Immunohistochemical Features in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.*,**47**(4):643-653.
105. Sommer B C, Flesner B K, Dehghanpir S, Evans D, Gaunt S D (2016) Lingual mast cell tumour in a cat. *Vet Rec Case Reports.*,**4**(2):1-4.
106. Woldemeskel M, Merrill A, Brown C (2017) Significance of cytological smear evaluation in diagnosis of splenic mast cell tumor-associated systemic mastocytosis in a cat (*Felis catus*). *Can Vet J.*,**58**(3):293-295.
107. Evans B J, O'Brien D, Allstadt S D, Gregor T P, Sorenmo K U (2017) Treatment outcomes and prognostic factors of feline splenic mast cell tumors: A multi-institutional retrospective study of 64 cases. *Vet Comp Oncol.*,**16**(1):20-27.
108. Kim S, Jaekal J, Kim J, Oh D-K, Cho J-H, Kang M-H, Park H-M (2017) Primary intestinal mast cell tumor in a Russian Blue cat: ultrasonographic and histopathological findings. *Korean J Vet Res.*,**57**(2):131-133.
109. Fox L E (1995) Feline cutaneous and subcutaneous neoplasms. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.*,**25**(4):961-979.
110. Rassnick K M, Williams L E, Kristal O, Al-Sarraf R, Baez J L, Zwahlen C H, Dank G (2008) Lomustine for treatment of mast cell tumors in Cats :38 Cases (1999 – 2005). *J Am Vet Med Assoc.*, **232**(8):1200–1205.
111. Wright Z M, Chretien J D (2006) Diagnosis and treatment of a feline oral mast cell tumor. *J Feline Med Surg.*,**8**(4):285-289.
112. Graille M, Huyghe F-P, Nicolier A (2013) Mastocytemia associated with a visceral mast cell tumor in a Sumatran tiger (*Panthera tigris*). *J zoo Wildl Med.***44**(1):189-192.
113. Brown C A, Chalmers S A (1990) Diffuse Cutaneous Mastocytosis in a Cat. *Vet Pathol.*,**27**(5):366-369.
114. Garrett L D, Craig C L, Szladovits B, Chun R (2007) Evaluation of buffy coat smears for circulating mast cells in healthy cats and ill cats without mast cell tumor-related disease. *J Am Vet Med Assoc.*,**231**(11):1685-1687.
115. Piviani M, Walton R M, Patel R T (2012) Significance of mastocytemia in cats. *Vet Clin Pathol.* 2012;**42**(1):4-10.
116. Litster A L, Sorenmo K U (2006) Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. *J Feline Med Surg.*,**8**(3):177-183.
117. Risetto K, Villamil J A, Selting K A, Tyler J, Henry C J (2011) Recent Trends in Feline Intestinal Neoplasia: an Epidemiologic Study of 1129 Cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004. *J Am Anim Hosp Assoc.*,**47**(1):28-36.

118. Gabor L J, Malik R, Canfield P J (1998) Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Aust Vet J.*,**76**(11):725-732.
119. Willard M D (2012) Alimentary Neoplasia in Geriatric Dogs and Cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.*,**42**(4):693-706.
120. Kraus K A, Clifford C A, Davis G J, Kiefer K M, Drobatz K J (2015) Outcome and Prognostic Indicators in Cats Undergoing Splenectomy for Splenic Mast Cell Tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.*,**51**(4):231-238.
121. Sabbatini S, Barzon G, Giantin M, Lopparelli R M, Dacasto M, Prata D, Bettini G (2016) Kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline splenic mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.*,**15**(3):1-11.
122. Laurenson M P, Skorupski K A, Moore P F, Zwingenberger A L (2011) Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat. *Vet Radiol Ultrasound.*,**52**(3):330-334.
123. Maas C P H J, Ter H G, Van Der Gaag I, Kirpensteijn J (2007) Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: Clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Vet Surg.*,**36**(4):302-313.
124. Cohen M, Post G S, Wright J C (2003) Gastrointestinal Leiomyosarcoma in 14 Dogs. *J Vet Intern Med.*,**17**(1):107-110.
125. Sato K, Hikasa Y, Morita T, Shimada A, Ozaki K, Kagota K (2002) Secondary erythrocytosis associated with high plasma erythropoietin concentrations in a dog with cecal leiomyosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.*,**220**(4):486-490.
126. Bergman P J (2013) Paraneoplastic Syndromes. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth Edition. Withrow, S., Vail, D., Page, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp: 83-97.
127. Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Bryan C (2016) 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.*,**52**(4):181-204.
128. DeNicola D B (2014) Round Cells. In: *Cowell and Tyler's: Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*, Fourth Edition. Cowell, R. L., Valenciano, A. C., St Louis, Missouri, Elsevier Inc., 978-0-323-08707-0 pp: 70-79.
129. Dias F, Dias L, Pereira L, Cabrini T, Rocha J (2013) Neoplasias orais nos animais de companhia - Revisão de literatura. *Rev Científica Eletrônica Med Veterinária.*,**20**(1):1-9.
130. German A (2009) How I Treat ... Feline cholangitis. *Vet Focus.*,**19**(2):41-46.
131. Haddad J M, Stowe A M, Neel J A (2014) The Gastrointestinal Tract. In: *Cowell and Tyler's: Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*, Fourth Edition. Cowell, R. L., Valenciano, A. C., St Louis, Missouri, Elsevier Inc., 978-0-323-08707-0, pp: 312-340.
132. Waly N E, Gruffydd-Jones T J, Stokes C R, Day M J (2005) Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *J Comp Pathol.*,**133**(4):253-260.

133. Ferro A, Alves I, Silva M, Carrujo O (2006) Optimizaç o da t cnica do Tricr mio de Masson. *Rev T cnica Anat Patol gica.*,**13**(9):34-39.
134. Metzger R, Schuster T, Till H, Franke F-E, Dietz H-G (2005) Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int.*,**21**(3):169-174.
135. Morini M, Bettini G, Preziosi R, Mandrioli L (2004) C-kit Gene Product (CD117) Immunoreactivity in Canine and Feline Paraffin Sections. *J Histochem Cytochem.*,**52**(5):705-708.
136. Kiupel M, Webster J D, Kaneene J B, Miller R, Yuzbasiyan-Gurkan V (2004) The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.*,**41**(4):371-377.
137. Dank G, Chien M B, London C A (2002) Activating mutations in the catalytic or juxtamembrane domain of c-kit in splenic mast cell tumors of cats. *Am J Vet Res.*,**63**(8):1129-1133.
138. Fresno Forcelledo M F (2004) Determinaci n inmunohistoqu mica de CD117/c-kit en el GIST (tumor estromal gastrointestinal). *Oncol.*,**27**(4):114-117.
139. Qiu F, Ray P, Brown K, Barker E, Jhanwar S, Ruddle F H, Besmer P (1988) Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family-oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *EMBO J.*,**7**(4):1003-1011.
140. Yarden Y, Kuang W, Yang-feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull T J, Chen E, Schlessinger J, Francke U (1987) Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.*,**6**(11):3341-3351.
141. Tsai M, Takeishi T, Thompson H, Langley K E, Zsebo K M, Metcalfe D D, Geissler E N, Galli S J (1991) Induction of mast cell proliferation, maturation, and heparin synthesis by the rat c-kit ligand, stem cell factor. *Proc Natl Acad Sci.*,**88**(14):6382-6386.
142. Vliagoftis H, Worobec A S, Metcalfe D D (1997) The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol.*,**100**(4):435-440.
143. Yarden Y, Ullrich A (1988) Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem.*,**57**(1):443-478.
144. Ma Y, Longley B J, Wang X, Blount J L, Langley K, Caughey G H (1999) Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J Invest Dermatol.*,**112**(2):165-170.
145. Ashman L K (1999) The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int J Biochem Cell Biol.*,**31**(10):1037-1051.
146. Galli S J, Zsebo K M, Geissler E N (1994)The kit Ligand, Stem Cell Factor. *Adv Immunol.*,**55**:1-96.
147. Rottapel R, Reedijk M, Williams DE, Lyman S D, Anderson D M, Pawson T, Bernstein A (1991) The Steel/W Transduction Pathway: Kit Autophosphorylation and Its Association with a Unique Subset of Cytoplasmic Signaling Proteins Is Induced by the Steel Factor.

- Mol Cell Biol.*,**11**(6):3043-3051.
148. Besmer P, Murphy J E, George P C, Qiu F, Bergold L, Snyder H W, Brodeur D, Zuckerman E E, Hardy W D (1986) A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature.*,**320**(6061):415-421.
  149. Galli S J, Kitamura Y (1987) Genetically mast-cell-deficient W/W<sup>v</sup> and S1/S1<sup>d</sup> mice: Their value for the analysis of the roles of mast cells in biologic responses in vivo. *Am J Pathol.*,**127**(1):191-198.
  150. Kitamura Y, Go S (1979) Decreased production of mast cells in S1/S1<sup>d</sup> anemic mice. *Blood.*,**53**(3):492-497.
  151. Daly M, Sheppard S, Cohen N, Nabity M, Moussy A, Hermine O, Wilson H (2011) Safety of Masitinib Mesylate in Healthy Cats. *J Vet Intern Med.*,**25**(2):297-302.
  152. Pignon J, Giraudier S, Duquesnoy P, Jouault H, Imbert M, Vainchenker W, Vernant J, Tulliez M (1997) A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol.*,**96**(2):374-376.
  153. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P (2015) Current treatment options in patients with mastocytosis: Status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.*,**94**(6):474-490.
  154. Sperr WR, Walchshofer S, Horny HP, Fodinger M, Simonitsch I, Fritsche-Polanz R, Schwarzingler I, Tschachler E, Sillaber C, Hagen W, Geissler K, Chott A, Lechner K, Valent P (1998) Systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukaemia: Report of two cases and detection of the c-kit mutation Asp-816 to Val. *Br J Haematol.*,**103**:740-749.
  155. Worobec A S, Semere T, Nagata H, Metcalfe D D (1998) Clinical correlates of the presence of the Asp816Val c-kit mutation in the peripheral blood mononuclear cells of patients with mastocytosis. *Cancer.*,**83**(10):2120-2129.
  156. Büttner C, Henz B M, Welker P, Sepp N T, Grabbe J (1998) Identification of activating c-kit mutations in adult, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: A possible explanation for divergent clinical behavior. *J Invest Dermatol.*,**111**(6):1227-1231.
  157. Nagata H, Okada T, Worobec A S, Semere T, Metcalfe D D (1997) c-kit mutation in a population of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.*,**113**(1-3):184-186.
  158. Longley B J, Metcalfe D D, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu S Z, Heitjan D, Ma Y (1999) Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*,**96**(4):1609-1614.
  159. London C A, Galli S J, Yuuki T, Hu Z Q, Helfand S C, Geissler E N (1999) Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Exp Hematol.*,**27**(4):689-697.
  160. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, Sugahara H, Butterfield J H, Ashman L K, Kanayama Y, Matsuzawa Y, Kitamura Y, Kanakura Y (1993) Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest.*,**92**(4):1736-1744.

161. Tsujimura T, Furitsu T, Morimoto M, Isozaki K, Nomura S, Matsuzawa Y, Kitamura Y, Kanakura Y (1994) Ligand-independent activation of c-kit receptor tyrosine kinase in a murine mastocytoma cell line P-815 generated by a point mutation. *Blood*,**83**(9):2619-2626.
162. Goemans B F, Zwaan C M, Miller M, Zimmermann M, Harlow A, Meshinchi S, Loonen A H, Hahlen K, Reinhardt D, Creutzig U, Kaspers G J L, Heinrich M C (2005) Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia*.**19**(9):1536-1542.
163. Isotani M, Tamura K, Yagihara H, Hikosaka M, Ono K, Washizu T, Bonkobara M (2006) Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol.*,**114**(1-2):168-172.
164. Hartmann K, Wardelmann E, Ma Y, Merkelbach-Bruse S, Preussner L M, Woolery C, Baldus S E, Heinicke T, Thiele J, Buettner R, Longley B J (2005) Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. *Gastroenterology*.,**129**(3):1042-1046.
165. Sabattini S, Frizzon M G, Gentilini F, Turba M E, Capitani O, Bettini G (2013) Prognostic Significance of Kit Receptor Tyrosine Kinase Dysregulations in Feline Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.*,**50**(5):797-805.
166. Kohl T M, Schnittger S, Ellwart J W, Hiddemann W, Spiekermann K (2005) KIT exon 8 mutations associated with core-binding factor (CBF)–acute myeloid leukemia (AML) cause hyperactivation of the receptor in response to stem cell factor. *Blood*.,**105**(8):3319-3321.
167. Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, Tamura K, Yagihara H, Fujino Y, Ono K, Washizu T, Bonkobara M (2009) Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol.*,**148**(1):144-153.
168. Preziosi R, Morini M, Sarli G (2004) Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *J Vet diagnostic Investig.*,**16**(6):554-561.
169. Dobromylskyj M J, Rasotto R, Melville K, Smith K C, Berlato D (2015) Evaluation of Minichromosome Maintenance Protein 7 and c-KIT as Prognostic Markers in Feline Cutaneous Mast Cell Tumours. *J Comp Pathol.*,**153**(4):244-250.
170. Sato A F, Solano M (2004) Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: A retrospective study of 19 patients. *Vet Radiol Ultrasound*.,**45**(1):51-57.
171. Hanson J A, Papageorges M, Girard E, Menard M, Hebert P (2001) Ultrasonographic appearance of splenic disease in 101 cats. *Vet Radiol Ultrasound*.,**42**(5):441-445.
172. Book A P, Fidel J, Wills T, Bryan J, Sellon R, Mattoon J (2011) Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound*.,**52**(5):548-554.
173. Craig LE, Hardam EE, Hertzke DM, Flatland B, Rohrbach BW, Moore RR (2009) Feline

- Gastrointestinal Eosinophilic Sclerosing Fibroplasia. *Vet Pathol.*,**46**(1):63-70.
174. Berger EP, Johannes CM, Post GS, Rothchild G, Shiu K-B, Wetzel S, Fox LE (2018) Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) use in cats with mast cell neoplasia. *J Feline Med Surg.*,**20**(2):95-102.
  175. Moore AS (2002) Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *Vet J.*,**164**(3):176-187.
  176. Peterson ME, Becker DV (1995) Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc.*,**207**(11):1422-1428.
  177. Théon AP, Marks SL, Feldman ES, Griffey S (2000) Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc.*,**216**(11):1775-1779.
  178. Larue SM, Gordon IK (2013) Radiation Therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth Edition. Withrow, S., Vail, D., Page, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp: 180-197.
  179. De Nardi AB, Costa MT, Amorim RL, Vasconcelos RO, Dagli MLZ, Rocha NS, Neto RT, Grandi F, Alessi AC, Magalhães GM, Sueiro F, Werner J, Figuera RA, Strefezzi RF, Daleck CR, Vasconcelos CH, Gerardi DG, Ubukata R, Costa SS, Casagrande TAC, Jark PC, Ferreira MGPA, Garrido E, Varalho GR, Terra EM, Anai LA, Crivelenti LZ, Pascoli AL, Semolin LMS, Oliveira MC, Rosolem MC, Luzzi MC, Huppes RR, Salvador RCL, Crivelenti SB, Ferreira TMMR, Castanheira TLC, Munhoz TD, Filho NPR, Muradian V, Mella MFV, Faria JLM, Carvalho APM, Cardoso FR, Coelho KP, Di Madeu AM, João CF, Costa LD, Barata VY, Lavalle GE, Castro VP, Guerra JM, Hirota IN, Viéra R, Matiz OS, Senhorello I, Vargas-Hernandez G, Castro JLC, Silveira TL, Moreno K, Battaglia STH, Lopes T, Milaré AS, Elston LB, Toledo GN, Martins RC, Rocha EBS, Santili J, Caguini D, Gorenstein TG, Leite JS, Pasquale Rm Scarelli SP, Sfizo LS, Junior RJGP, Alves CEF, Rocha MST, Neto NM, Delecrodi JER, Daneze ER, Pazzini J, Bueno C, Pires CG, Wong L, Oliveira MZD, Almeida ECP, Costa T, Brunner C, Ferreira AMR, Xavier, JG, Siqueira JA, Fantinatti AP, Xavier DM, Trindade AB, Canavari I, Pissinatti L, Oliva CAC, Rodrigues RL, Cruz NRN, Liguori HK, Gomez JLA, Faro AM, Firmo B (2018) Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Investigação.*,**17**(1):1-15.
  180. Kerbel RS, Kamen BA (2004) The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev.*,**4**(6):423-436.
  181. Peaston AE (1994) Visceral mast cell tumour with eosinophilia and eosinophilic peritoneal and pleural effusions in a cat. *Aust Vet J.*,**71**(7):215-217.
  182. McCaw DL, Miller MA, Ogilvie GK, Withrow SJ, Jr WGB, Klein MK, Bell FW, Anderson SK (1994) Response of Canine Mast Cell Tumors to Treatment With Oral Prednisone. *J Vet Intern Med.*,**8**(6):406-408.
  183. McCaw DL, Miller MA, Bergman PJ, Withrow SJ, Moore AS, Knapp DW, Fowler D, Johnson JC (1997) Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern*



- Med.*,**11**(6):375-378.
184. Thamm DH, Turek MM, Vail DM (2006) Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *J Vet Med Sci.*,**68**(6):581-587.
  185. Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA, Kintzer PP, Engler SJ, Cotter SM (1999) Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *J Vet Intern Med.*,**13**(6):601-605.
  186. Rassnick KM, Gieger TL, Williams LE, Ruslander DM, Northrup NC, Kristal O, Myers NC, Moorer AS (2001) Phase I evaluation of CCNU (Lomustine) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med.*,**15**(3):196-199.
  187. Weiss RB, Issell BF (1982) The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treat Rev.*,**9**(4):313-330.
  188. Hoogstraten B, Haas CD, Haut A, Talley RW, Rivkin S, Isaacs BL (1975) CCNU and Bleomycin in the treatment of cancer: a Southwest Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol.*,**1**(2):95-106.
  189. Fan TM, Kitchell BE, Dhaliwal RS, Jones PD, Hintermeister JG, Paria BC (2002) Haematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumour-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *J Am Anim Hosp Assoc.*,**38**(4):357-363.
  190. Rau SE, Barber LG, Burgess KE (2010) Efficacy of Maropitant in the Prevention of Delayed Vomiting Associated with Administration of Doxorubicin to Dogs. *J Vet Intern Med.*,**24**(6):1452-1457.
  191. Koller CA, Gorski CC, Benjamin RS, Legha SS, Papadopoulos NE, Plager C (1994) A phase I trial of weekly Lomustine in patients with advanced cancer. *Cancer*,**73**(1):236-239.
  192. Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, Kent MS, Guerrero TA, Rodriguez CO, Griffin DW (2011) Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med.*,**25**(4):838-845.
  193. Wakshlag JJ (2013) Supportive Care for the Cancer Patient. Section B: Nutritional Management of the cancer patient. In:*Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Fifth Edition. Withrow, S., Vail, D., Page, R., St Louis, Missouri: Elsevier Inc., 978-1-4377-2362-5, pp: 259-279.
  194. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, Shofer FS (2007) A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg.*,**9**(5):411-417.
  195. Viganò A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor M (2000) Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med.*,**160**(6):861-868.
  196. Krick E (2016) Challenges specific to the feline cancer patient. *Vet Focus.*,**26**(3):9-15.
  197. Klahn S (2014) Chemotherapy safety in clinical veterinary oncology. *Vet Clin North Am-*

- Small Anim Pract.*,**44**(5):941-963.
198. Ma Y, Carter E, Wang X, Shu C, McMahon G, Longley BJ (2000) Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells. *J Invest Dermatol.*,**114**(2):392-394.
  199. Traxler P, Bold G, Buchdunger E, Caravatti G, Furet P, Manley P, O'Reilly T, Wood J, Zimmermann J (2001) Tyrosine Kinase Inhibitors: From Rational Design to Clinical Trials. *Med Res Rev.*,**21**(6):499-512.
  200. Roskoski R (2003) STI-571: An anticancer protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.*,**309**(4):709-717.
  201. London CA (2014) Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice. *Vet Clin North Am-Small Anim Pract.*,**44**(5):893-908.
  202. Hahn K, Oglivie G, Rusk T, Devauchelle P, Leblanc A, Legendre A, Powers B, Leventhal PS, Kinet J-P, Palmerini F, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O (2008) Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med.*,**22**(6):1301-1309.
  203. Hadzijušević E, Peter B, Rebutzi L, Baumgartner C, Gleixner KV, Gruze A, Thaiwong T, Pickl WF, Yuzbasiyan-Gurkan V, Willmann M, Valent P (2009) Growth-inhibitory effects of four tyrosine kinase inhibitors on neoplastic feline mast cells exhibiting a Kit exon 8 ITD mutation. *Vet Immunol Immunopathol.*,**132**(2-4):243-250.
  204. Vail DM (2004) Veterinary co-operative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. 0. *Vet Comp Oncol.*,**2**(4):194-213.
  205. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, Kirshenbaum AS, Ma Y, Longley BJ, Metcalfe DD (2003) Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.*,**31**(8):686-692.
  206. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, U KM, Staten AM, Pazdur R (2002) Approval Summary for Imatinib Mesylate Capsules in the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin cancer Res.*,**8**:935-942.
  207. Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E (2005) A phase I clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med.*,**19**(6):860-864.
  208. Drummond A, Micallef-Eynaud P, Douglas WS, Murphy JÁ, Hay I, Holyoake TL, Drummond MW (2003) A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, Glivec). *Br J Haematol.*,**120**(5):911-913.
  209. London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, Chien MB, Kollias-Baker C, Rosenberg M, Downing S, Post G, Boucher J, Shenoy N, Mendel DB, McMahon G, Cherrington JM (2003) Phase I Dose-Escalating Study of SU11654 , a Small Molecule Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Dogs with Spontaneous Malignancies. *Clin cancer Res.*,**9**(7):2755-2768.
  210. London C, Mathie T, Stingle N, Clifford C, Haney S, Klein MK, Beaver L, Vickery K, Vail

- DM, Hershey B, Ettinger S, Vaughan A, Alvarez F, Hillman L, Kiselow M, Thamm D, Higginbotham ML, Ganthier M, Krick E, Phillips B, Ladne T, Jones P, Bryan J, Gill V, Novasad A, Fulton L, Carreras J, McNeill C, Henry C, Gillings S (2012) Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol.*,**10**(3):194-205.
211. Gardner H, London C (2016) Targeted therapies for canine and feline cancer. *Vet Focus.*,**26**(3):2-8.
212. Hume KR, Rizzo VL, Cawley JR, Balkman CE (2017) Effects of Toceranib Phosphate on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Tumor-Bearing Dogs. *J Vet Intern Med.*,**32**(1):377-383.
213. Schmid SM, Suchodolski JS, Price JM, Tolbert MK (2018) Omeprazole minimally alters the fecal microbial community in six cats: a pilot study. *Front Vet Sci.*,**5**(79):1-10.
214. Berlato D, Murphy S, Monti P, Stewart J, Newton JR, Flindall A, Maglennon GA (2013) Comparison of mitotic index and Ki67 index in the prognostication of canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.*,**13**(2):143-150
215. Fu D-R, Kato D, Watabe A, Endo Y, Kadosawa T (2014) Prognostic Utility of Apoptosis Index, Ki-67 and Survivin Expression in Dogs with Nasal Carcinoma Treated with Orthovoltage Radiation Therapy. *J Vet Med Sci.*,**76**(11):1505-1512.
216. Ozaki K, Yamagami T, Nomura K, Narama I (2002) Mast Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs. *Vet Pathol.*,**39**(5):557-564.
217. Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Matsunaga S, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N (2000) Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). *J Am Vet Med Assoc.*,**216**(2):222-226.
218. Patnaik AK, Twedt DC, Marretta SM (1980) Intestinal mast cell tumour in a dog. *J Small Anim Pract.*,**21**(4):207-212.
219. Johnson FM, Krug LM, Tran HT, Shoaf S, Prieto VG, Tamboli P, Peeples B, Patel J, Glisson BS (2006) Phase I studies of imatinib mesylate combined with cisplatin and irinotecan in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.*,**106**(2):366-374.
220. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani A-MA, Schwartz LB, White M V (1995) Allergens, IgE, Mediators, inflammatory mechanisms: Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol.*,**95**(3):716-725.
221. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID (2003) Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax.*,**58**(6):528-532.
222. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD (1988) A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol.*,**82**(3):425-432.
223. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, Benoist C, Mathis D, Brenner MB (2002) Mast cells: A

- cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*,**297**(5587):1689-1692.
224. Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L (1996) Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*,**381**(6577):75-77.
  225. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L (2011) Diagnosis and Treatment of Cutaneous Mastocytosis in Children: Practical Recommendations. *Am J Clin Dermatol.***12**(4):259-270.
  226. Longley BJ, Morganroth GS, Tyrrell L, Ding TG, Anderson DM, Williams DE, Halaban R (1993) Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med.*,**328**(18):1302-1307.
  227. Metcalfe DD (1991) Classification and diagnosis of mastocytosis: Current status. *J Invest Dermatol.*,**96**(3):2S-4S.
  228. Vitale CB, Ihrke PJ, Olivry T, Stannard AA (1996) Feline urticaria pigmentosa in three related Sphinx cats. *Vet Dermatol.*,**7**(4):227-233.
  229. Wimazal F, Schwarzmeier J, Sotlar K, Simonitsch I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Fodinger M, Schubert J, Horny H-P, Valent P (2004) Splenic mastocytosis: Report of two cases and detection of the transforming somatic C-KIT mutation D816V. *Leuk Lymphoma.*,**45**(4):723-729.
  230. Friend DS, Gurish MF, Austen KF, Hunt J, Stevens RL (2000) Senescent jejunal mast cells and eosinophils in the mouse preferentially translocate to the spleen and draining lymph node, respectively, during the recovery phase of helminth infection. *J Immunol.*,**165**(1):344-352.
  231. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, Hadj-Rabia S, Nasca L, Georgin-Laville S, Cohen-Akenin A, Launay JM, Barte S, Feger F, Arock M, Catteau B, San B, Stalder JF, Skowron F, Thomas L, Lorette G, Plantin P, Bordigoni P, Lortholary O, Prost Y-D, Moussy A, Sobol H, Dubreuil P (2010) Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 v and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol.*,**130**(3):804-815.
  232. Theoharides TC, Valent P, Akin C (2015) Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.*,**373**(2):163-172.
  233. Horny HP, Valent P (2001) Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.*,**25**(7):543-551.
  234. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, McMahon G, Longley BJ (2002) The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood.*,**99**(5):1741-1744.
  235. Thompson M (2014) Part three: laboratory values and interpretation of results. In: *Small Animal Medical Differential Diagnosis*. Second edition, Thompson, M. S., Elsevier Inc., St Louis, Missouri, 978-1-4557-4454-1, pp: 304-314.

236. Rosa B, Avante M, Benedette M, Ferreira M, Martins I, Filho D (2008) Hemobartonelose em gatos. *Rev Científica Eletrônica Med Veterinária*,**6**(10):1-6.
237. Harvey J (2017) The feline blood film: 1. Techniques and erythrocyte morphology. *J Feline Med Surg*,**19**(5):529-540.
238. Constantino B (2015) Reporting and grading of abnormal red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*,**37**(1):1-7.
239. Collicutt N, Grindem C, Neel J (2012) Comparison of manual polychromatophilic cell and automated reticulocyte quantification in evaluating regenerative response in anemic dogs. *Vet Clin Pathol*,**41**(2):256-260.
240. Vogt A, Rodan I, Brown M, Brown S, Buffington C, Forman M, Neilson J, Sparkles A (2010) AAFP-AAHA Feline life stage guidelines. *J Feline Med Surg*,**12**:43-54.
241. Carlborg B, Densert O (1980) Esophageal lesions caused by orally administered drugs: An experimental study in the cat. *Eur Surg Res*,**12**(4):270-282.
242. Fazio K (2006) Effectively treating cats with FHM. *Banf J*,**4**(2):36-42.
243. Knottenbelt CM (2002) The feline AB blood group system and its importance in transfusion medicine. *J Feline Med Surg*,**4**(2):69-76.
244. Auer L, Bell K (1981) The AB blood group system of cats. *Anim Blood Groups Biochem Genet*,**12**(3):287-297.
245. Giger U, Bucheler J, Patterson DF (1991) Frequency and inheritance of A and B blood types in feline breeds of the United States. *J Hered*,**82**(1):15-20.
246. Aguilar-Nascimento JE, Góelzer J (2002) Alimentação precoce pós anastomoses intestinais: Riscos ou benefícios? *Rev Assoc Med Bras*,**48**(4):348-352.
247. Robinson R (2016) Companion animal fluid therapy part 2: planning and monitoring. *Vet Times*,**46**(37):1-16.
248. Madewell BR, Gunn C, Gribble DH (1983) Mast cell phagocytosis of red blood cells in a cat. *Vet Pathol*,**20**(5):638-640.