



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Enteropatias com Perda de Proteína no Cão

Cláudia Bom dos Santos

Orientador(es) | Luís Miguel Lourenço Martins
Doroteia Isabel Viegas Filipe Bota

Évora 2023





Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Enteropatias com Perda de Proteína no Cão

Cláudia Bom dos Santos

Orientador(es) | Luís Miguel Lourenço Martins
Doroteia Isabel Viegas Filipe Bota

Évora 2023



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Rita Payan-Carreira (Universidade de Évora)

Vogais | Luís Miguel Lourenço Martins (Universidade de Évora) (Orientador)
Rodolfo Oliveira Leal (Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária) (Arguente)

Agradecimentos

Quero começar por agradecer aos meus pais, Hortense e Fernando, e ao meu irmão David por serem os meus pilares, desde sempre e para sempre. Por todo o carinho, dedicação e sacrifícios que fizeram para eu conseguir realizar este sonho. Sem eles não teria sido possível e por isso lhes dedico todo o meu esforço e trabalho.

Aos meus avós, João e Fernanda, pelo amor incondicional, por serem os meus segundos pais e por acreditarem sempre em mim.

Ao Nuno, o meu apoio incondicional, a minha motivação, o meu tudo. A pessoa que melhor me conhece e que melhor sabe o que dizer e o que fazer. Agradeço pela sua eterna paciência, por me motivar, por acreditar em mim e sobretudo por me fazer sempre tão feliz!

À Velha Guarda, os meus amigos para a vida, que a Universidade de Évora me deu. Obrigada por serem os melhores amigos que podia ter, por estarem sempre prontos a ajudar e por me terem proporcionado os melhores anos da minha vida.

À Inês, a minha melhor amiga desde sempre. Esteve presente na minha vida nos bons e maus momentos, e não podia pedir amizade mais bonita. É até sermos velhinhas!

À Ana Sofia, Ana Filipa, Inês, Maria e Mariana, companheiras de curso, que se tornaram amizades tão importantes e que levo para a vida. Obrigada por terem estado comigo a ultrapassar obstáculos e a desfrutar dos melhores momentos destes 6 anos de Medicina Veterinária!

Ao Professor Doutor Luís Martins pela sua orientação, não só nesta última etapa, mas ao longo de todo o curso. Pela sua boa disposição e palavras motivadoras. Agradeço de coração todos os seus ensinamentos que levo para a minha vida.

E por último quero deixar um enorme agradecimento à equipa do AniCura Restelo Hospital Veterinário pelas oportunidades que me proporcionaram. Um agradecimento muito especial à Dra. Doroteia Bota, não só pela sua orientação, mas também carinho, gargalhadas, motivação e preocupação ao longo desta etapa. Toda a sua dedicação aos animais e profissionalismo foram e continuarão a ser uma fonte de inspiração!

Resumo

O presente relatório foi redigido no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, e encontra-se dividido em três partes. A primeira parte engloba a análise estatística da casuística acompanhada no decorrer do estágio curricular, no período de um de janeiro a um de junho de 2022, no AniCura Restelo Hospital Veterinário. A segunda inclui uma monografia sobre o tema “Enteropatias com Perda de Proteína no Cão”. Na terceira parte é realizada a apresentação de um caso clínico e a sua discussão.

Palavras-chave: Enteropatias, perda de proteína, doença inflamatória intestinal, linfangiectasia, cão

Abstract

Protein-Losing Enteropathies in Dogs

The current report was written as part of the conclusion of the master's degree in Veterinary Medicine of the University of Évora and is divided into three parts. The first part includes statistical analysis of the followed clinical cases during the internship on AniCura Restelo Veterinary Hospital, from 1st of January to 1st of June of 2022. The second part consists of a monograph about "Protein-Losing Enteropathies in Dogs". In the third part there is a presentation of a clinical case and its discussion.

Key words: Enteropathies, protein loss, inflammatory bowel disease, lymphangiectasia, dog

Índice geral

Agradecimentos	I
Resumo	II
Abstract.....	III
Índice geral	IV
Índice de gráficos.....	VII
Índice de tabelas	VIII
Índice de figuras	XI
Lista de abreviaturas e siglas	XII
Introdução.....	1
I- Relatório descritivo do estágio e análise casuística.....	2
1- AniCura Restelo Hospital Veterinário	2
2- Distribuição das atividades desenvolvidas	3
3- Análise da casuística	3
4- Distribuição da casuística por espécie animal	4
5- Distribuição da casuística por área clínica.....	5
6- Especificação e distribuição da casuística referente à Clínica Médica.....	6
6.1- Gastroenterologia e Glândulas Anexas	8
6.2- Oncologia	10
6.3- Nefrologia e Urologia.....	12
6.4- Dermatologia.....	13
6.5- Neurologia.....	13
6.6- Endocrinologia	16
6.7- Otorrinolaringologia e Pneumologia.....	16
6.8- Doenças Infeciosas e Parasitárias.....	18

6.9- Ortopedia.....	19
6.10- Cardiologia.....	20
6.11- Oftalmologia.....	21
6.12- Odontoestomatologia.....	21
6.13- Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia.....	22
7- Especificação e distribuição da casuística referente à Medicina Preventiva ...	25
8- Especificação e distribuição da casuística referente à Clínica Cirúrgica.....	26
8.1- Cirurgia de tecidos moles.....	27
8.2- Cirurgia odontológica.....	29
8.3- Cirurgia de pele e anexos.....	29
8.4- Cirurgia ortopédica.....	30
8.5- Cirurgia laparoscópica.....	31
8.6- Neurocirurgia.....	31
9- Exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos.....	32
II- Monografia: Enteropatias com Perda de Proteína no Cão.....	35
1- Introdução.....	35
2- Anatomofisiologia do intestino delgado.....	36
3- Etiologia.....	39
3.1- Enteropatia crónica.....	39
3.2- Linfangiectasia intestinal.....	42
3.3- Lesão das criptas.....	45
3.4- Outras causas de enteropatia com perda de proteína.....	46
4- Fisiopatologia.....	48
5- Apresentação clínica e alterações laboratoriais.....	53
6- Abordagem diagnóstica.....	55
6.1- Análises laboratoriais.....	56

6.2-	Imagiologia.....	60
6.3-	Biomarcadores.....	61
6.4-	Realização de biópsias intestinais	62
6.5-	Avaliação histopatológica	64
7-	Índices de atividade clínica.....	66
8-	Abordagem terapêutica	67
8.1-	Modificação da dieta	69
8.2-	Imunossupressores	71
8.3-	Antiagregantes plaquetários	74
8.4-	Suplementação	75
8.5-	Outros tratamentos	77
8.6-	Controlo do tratamento.....	77
9-	Prognóstico	78
III-	Apresentação de caso clínico.....	80
1-	Identificação do paciente e motivo da consulta	80
2-	Anamnese e exame físico	80
3-	Lista de problemas e diagnósticos diferenciais.....	81
4-	Exames complementares de diagnóstico	83
4.1-	Análises laboratoriais	83
4.2-	Ecografia abdominal	85
4.3-	Endoscopia	87
5-	Tratamento e evolução clínica	88
6-	Discussão do caso clínico	92
	Conclusão	95
	Referências bibliográficas	96

Índice de gráficos

Gráfico 1- Frequência relativa (f_i) expressa em percentagem (%) das espécies observadas ($N=511$).....	4
--	---

Índice de tabelas

Tabela 1- Distribuição da casuística por área clínica e por espécie animal de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) (<i>N</i> =511).....	5
Tabela 2- Distribuição da casuística referente à Clínica Médica por espécie animal e por área de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) (<i>N</i> =403).	7
Tabela 3- Distribuição da casuística referente à área de Gastroenterologia e Glândulas Anexas de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada, organizada por sistemas (<i>N</i> =68).	9
Tabela 4- Distribuição da casuística referente à especialidade de Oncologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =61).....	11
Tabela 5- Distribuição da casuística referente à área de Nefrologia e Urologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =46).....	12
Tabela 6- Distribuição da casuística referente à especialidade de Dermatologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =40).....	14
Tabela 7- Distribuição da casuística referente à especialidade de Neurologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =27).....	15
Tabela 8- Distribuição da casuística referente à área de Endocrinologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =25).	16
Tabela 9- Distribuição da casuística referente à área de Otorrinolaringologia e Pneumologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =21).....	17
Tabela 10- Distribuição da casuística referente à área de Doenças Infeciosas e Parasitárias de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =20).....	18
Tabela 11- Distribuição da casuística referente à especialidade de Ortopedia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =20).....	19
Tabela 12- Distribuição da casuística referente à área de Cardiologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =19).	20
Tabela 13- Distribuição da casuística referente à especialidade de Oftalmologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =14).	21

Tabela 14- Distribuição da casuística referente à área de Odontostomatologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =13).....	22
Tabela 15- Distribuição da casuística referente à especialidade de Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =12).	23
Tabela 16- Distribuição da casuística referente à área de Hematologia e Doenças Imunomediadas de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =10).....	24
Tabela 17- Distribuição da casuística referente à área de Traumatologia e Toxicologia de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (<i>N</i> =7).	24
Tabela 18- Distribuição da casuística referente à Medicina Preventiva por espécie animal e por procedimento realizado de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) (<i>N</i> =55).	25
Tabela 19- Distribuição da casuística referente à Clínica Cirúrgica por espécie animal e por área cirúrgica de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) (<i>N</i> =53).....	27
Tabela 20- Distribuição da casuística referente à Cirurgia de tecidos moles de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada por sistemas (<i>N</i> =22).	28
Tabela 21- Distribuição da casuística referente à Cirurgia odontológica de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada (<i>N</i> =13).....	29
Tabela 22- Distribuição da casuística referente à Cirurgia de pele e anexos de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada (<i>N</i> =10).....	30
Tabela 23- Distribuição da casuística referente à Cirurgia ortopédica de acordo com a <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada (<i>N</i> =4).....	31
Tabela 24- Exames complementares de diagnóstico acompanhados, de acordo com <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal (<i>N</i> =833).	32
Tabela 25- Procedimentos Médicos acompanhados, de acordo com <i>ni</i> e <i>fi</i> (%) em função da espécie animal (<i>N</i> = 255).	33
Tabela 26- Diferenças entre diarreia de intestino delgado e intestino grosso (Adaptado de Willard, 2020).....	55
Tabela 27- Abordagem inicial de diagnóstico para pacientes com sinais clínicos GI (Adaptado de Simpson & Jergens, 2011).	56

Tabela 28- Vantagens e desvantagens da obtenção de biópsias gastrointestinais por laparotomia e por endoscopia (Adaptado de Veiga-Parga & Palgrave, 2021).....	63
Tabela 29- CCECAI: índice de atividade clínica das enteropatias crônicas no cão (Adaptado de: Allenspach et al., 2007; Jergens et al., 2003).	67
Tabela 30- Principais diagnósticos diferenciados de acordo com a lista de problemas do Pookie.	82
Tabela 31- Hemograma, perfil bioquímico (com concentração sérica de cobalamina e folato) e ionograma do Pookie.....	84
Tabela 32- Evolução clínica e terapêutica do Pookie ao longo de 27 semanas de tratamento após diagnóstico de PLE.	90

Índice de figuras

Figura 1- Esquema simplificado do metabolismo da vitamina D (Adaptado de Cline, 2012).....	50
Figura 2- Representação esquemática do processo de absorção do ácido fólico e cobalamina (Adaptado de Hall & Day, 2017).	52
Figura 3- Aparência endoscópica da mucosa duodenal em cães. A , mucosa normal. B , cão com IL. C , cão com LPE. (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).	64
Figura 4- Cortes histológicos de ID (coloração hematoxilina-eosina com ampliação de 40X). A , Dilatação de lácteos intestinais (setas). B , dilatação de cripta intestinal (seta). (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).	65
Figura 5- Proposta de abordagem terapêutica em cães com PLE associada a CE. CCECAI, <i>canine chronic enteropathy clinical activity index</i> ; CIBDAI, <i>canine inflammatory bowel disease activity index</i> ; FR, <i>food responsive</i> ; IR, <i>immunosuppressive-responsive</i> ; NR, <i>nonresponsive</i> ; PLE, <i>protein-losing enteropathy</i> ; SR, <i>steroid responsive</i> . (Adaptado de Procoli, 2020).	68
Figura 6- Pookie. (fotografia gentilmente cedida pela Dra. Doroteia Bota).	80
Figura 7- Ecografia do duodeno com presença de pontilhados hiperecogênicos e espessamento da parede duodenal (0,81 cm) (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Ricardo Medeiros).	86
Figura 8- Imagens da endoscopia alta do Pookie. A , mucosa gástrica com presença de sangramento e ulcerações. B , mucosa duodenal com granularidade aumentada. (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).	87

Lista de abreviaturas e siglas

ACTH- *Adrenocorticotropic Hormone* –
Hormona adrenocorticotrófica

AGCC- Ácidos gordos de cadeia curta

AGCL- Ácidos gordos de cadeia longa

AGCM- Ácidos gordos de cadeia média

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

ALP- *Alkaline phosphatase*- Fosfatase
alcalina

ALT- Alanina aminotransaminase

ARE- *Antibiotic-responsive enteropathy*
- Enteropatia responsiva a antibióticos

ARHV- AniCura Restelo Hospital
Veterinário

AT III- Antitrombina III

BID- Duas vezes ao dia

BUN- *Blood urea nitrogen* - Ureia
nitrogenada

CAAF- Citologia aspirativa por agulha
fina

CC- Condição corporal

CCECAI- *Canine chronic enteropathy
clinical activity index* - Índice de
atividade clínica da enteropatia crónica

CE- *Chronic enteropathy* - Enteropatia
crónica

CHCM- Concentração de hemoglobina
corpuscular média

CIBDAI- *Canine inflammatory bowel
disease activity index* - Índice de
atividade clínica da doença inflamatória
intestinal

cPLI- *Canine pancreatic lipase
immunoreactivity* - Imunoreatividade a
lípase pancreática canina

CRP- *C-reactive protein* - Proteína C-
reativa

cTLI- *Canine trypsin-like
immunoreactivity* - Imunoreatividade
sérica semelhante à tripsina canina

DAPP- Dermatite alérgica à picada da
pulga

DGGR- 1,2-o-dilauril-rac-glicero-3-
ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster

DRC- Doença Renal Crónica

ECD- Exames Complementares de
Diagnóstico

EOD- Dia sim, dia não

EPI- *Exocrine pancreatic insufficiency*-
insuficiência pancreática exócrina

FAS- Fosfatase alcalina sérica

FRE- *Food-responsive enteropathy* -
Enteropatia responsiva a dieta

GALT- *Gut-associated lymphoid tissue*
- Tecido linfóide associado ao intestino

GI- Gastrointestinal

HCM- Hemoglobina corpuscular média

HI- *Hepatic insufficiency* – Insuficiência
hepática

IBD- *Inflammatory bowel disease* -
Doença inflamatória intestinal

ID- Intestino delgado

IF- *Intrinsic factor*- fator intrínseco

IFN- Interferon

Ig- Imunoglobulina

IL- Interleucina

IRE- *Immunosuppressant-responsive
enteropathy* - Enteropatia responsiva aos
imunossupressores

IV- Intravenoso

LCR- Líquido cefalorraquidiano

LI- *Intestinal lymphangiectasia* -
Linfangiectasia intestinal

LPE- *Lymphoplasmacytic enteritis* -
Enterite linfoplasmocítica

mRNA- *Messenger ribonucleic acid* -
ácido ribonucleico mensageiro

NRE- *Non-responsive enteropathy*-
Enteropatia não responsiva

OVE- Ovariectomia

OVH- Ovariohisterectomia

pANCAs- *Perinuclear antineutrphil
cytoplasmic autoantibodies* - Anti-
citoplasma de neutrófilos perinucleares

PLE- *Protein-losing enteropathy* -
Enteropatia com perda de proteína

PLN- *Protein-losing nephropathy* –
Nefropatia com perda de proteína

PO- *Per os* -via oral

PRR- *Pattern recognition receptors* -
Recetores de reconhecimento de padrões

PTH- Paratormona

PU/PD- Poliúria/polidipsia

RER- *Resting energy requirement*-
necessidades energéticas em repouso

RM- Ressonância Magnética

ROTEM-*Rotational
thromboelastometry*-
tromboelastometria rotacional

RPCU- Rácio proteína/creatinina urinário

SC- Subcutânea

SCWT- *Soft-Coated Wheaten Terrier*

SID- Uma vez ao dia

TC- Tomografia Computorizada

TEG- Tromboelastografia

TGI- Trato gastrointestinal

Th- *Helper T lymphocyte* - Linfócitos T auxiliares

TID- Três vezes ao dia

TLRs - *Toll-like receptors* - Receptores do tipo Toll

TNF- *Tumor necrosis factor*- TNF- fator de necrose tumoral

TRC- Tempo de repleção capilar

TSH- *Thyroid stimulating hormone*- Hormona estimuladora da tiroide

UA- Urianálise

ULFD- *Ultra low fat diet* - Dieta com teor ultrabaixo em gordura

VCM- Volume corpuscular médio

YST- *Yorkshire terrier*

α 1-PI- *Alpha 1-proteinase inhibitor* – Inibidor da alfa 1 protease

Introdução

O presente relatório foi redigido no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora. O seu objetivo consiste na descrição e análise das atividades desenvolvidas no decorrer do estágio curricular, no aprofundamento de um tema de interesse e na apresentação dos casos clínicos acompanhados no decorrer do mesmo.

O local onde se realiza o estágio curricular é de extrema importância pois deve proporcionar o treino, a aprendizagem e o aprofundamento de conhecimentos necessários para o exercício profissional em clínica de animais de companhia. Com tais objetivos em mente, o local escolhido foi o AniCura Restelo Hospital Veterinário (ARHV). O estágio teve início a um de janeiro e terminou a um de junho de 2022, e decorreu sob a orientação do Professor Doutor Luís Martins (Universidade de Évora) e da Dra. Doroteia Bota (ARHV).

O relatório encontra-se organizado em três componentes: relatório descritivo do estágio e análise da casuística; monografia e apresentação de um caso clínico. A primeira componente engloba a descrição do local de estágio, das atividades desenvolvidas e, ainda, o tratamento estatístico dos casos clínicos, procedimentos médicos e exames complementares de diagnóstico. Como segunda componente figura uma monografia, que consiste na revisão bibliográfica do tema “Enteropatias com Perda de Proteína no Cão” e na terceira componente apresenta-se um dos casos clínicos acompanhados.

I- Relatório descritivo do estágio e análise casuística

1- AniCura Restelo Hospital Veterinário

O ARHV, anteriormente designado Hospital Veterinário do Restelo, situado em Lisboa, foi fundado em 2002 e pertence, desde 2018, ao grupo europeu AniCura. Este fornece cuidados e serviços veterinários e conta com uma rede de clínicas e hospitais por toda a Europa. O ARHV conta com 31 médicos veterinários, 18 enfermeiros veterinários (distribuídos pelas áreas de cirurgia, internamento, oncologia e apoio a consultórios) e 19 auxiliares veterinários que garantem o funcionamento do serviço 24 horas por dia, 365 dias por ano.

Os serviços disponíveis no hospital são variados e abrangem diversas áreas, nomeadamente anestesia e cirurgia, cardiologia, cuidados paliativos, analgesia, dermatologia, doenças infectocontagiosas, endoscopia, fisioterapia, gastroenterologia, geriatria, imagiologia, internamento, medicina de animais exóticos, medicina interna, medicina preventiva, medicinas alternativas, neurologia, odontologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, reprodução/obstetrícia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e serviço de urgências 24 horas por dia.

A equipa multidisciplinar e fortemente dedicada, a diversidade e qualidade dos equipamentos médicos, bem como a excelência dos serviços prestados, são fatores que fazem do ARHV um hospital de referência.

O edifício do ARHV possui dois pisos. No primeiro, localiza-se a receção com duas salas de espera separadas para cães e gatos, nove consultórios (dois dos quais exclusivos para gatos), uma sala de altas e tratamentos, um laboratório de análises clínicas, duas salas de ecografia, uma sala de TC e uma unidade de cuidados intensivos. Também neste piso estão os internamentos distintos para cães, gatos, animais exóticos e patologias infetocontagiosas. No segundo piso localiza-se a área da cirurgia, com uma sala de preparação cirúrgica, duas salas de cirurgia, uma sala para lavagem e esterilização de instrumentos cirúrgicos assim como uma sala de quimioterapia, uma sala de RM, uma sala de refeições, dois vestuários e diversos gabinetes.

2- Distribuição das atividades desenvolvidas

Durante o estágio curricular no ARHV é atribuído ao estagiário uma rotação quinzenal por 11 áreas distintas: animais exóticos; cardiologia; dermatologia; cirurgia; fisioterapia/reabilitação; imagiologia; internamento; medicina geral/interna; neurologia; oftalmologia; oncologia e ortopedia. Durante as rotações, o estagiário acompanha um médico veterinário e realiza o seu horário, podendo fazer turnos diurnos de oito ou seis horas e turnos noturnos de 12 ou 16 horas, durante a semana e fim de semana, respetivamente. A organização das rotações ao longo do estágio é feita pelo grupo de estagiários, sendo que os médicos apenas podem ser acompanhados por um estagiário em cada rotação. De notar que as áreas de rotação são apenas uma maneira do ARHV proporcionar ao estagiário um maior número de casos em determinada área, permitindo um estágio mais completo e enriquecedor. Ainda assim, e porque mesmo os médicos alocados a uma especialidade fazem consultas sem marcação, durante uma rotação específica podem ser acompanhados casos de outras áreas.

No total, foram realizadas 704 horas de estágio, repartidas pela maioria das rotações, excetuando animais exóticos, fisioterapia/reabilitação e oftalmologia.

3- Análise da casuística

No total foram acompanhados 384 animais e 511 casos clínicos. Por apresentarem doenças concomitantes ou terem sido submetidos a mais que um procedimento em simultâneo, os casos acompanhados não representam o número de animais, pelo que o número total de animais observados é inferior ao número de casos totais (N). Assim, a casuística reportada não representa a casuística real do ARHV, apenas aquela acompanhada durante os turnos realizados.

Para a análise da casuística os casos foram distribuídos de acordo com a espécie animal e também pelas três grandes áreas da Medicina Veterinária: Clínica Cirúrgica, Clínica Médica e Medicina Preventiva. Dentro de cada uma destas áreas, os casos foram ainda divididos de acordo com a especialidade e/ou o procedimento realizado.

Posteriormente obtiveram-se as frequências absolutas (ni) e relativas (fi), e compilou-se a informação em gráficos e tabelas para uma análise mais detalhada da casuística acompanhada. Para além desta divisão, fez ainda sentido organizar e tratar estatisticamente, da forma já referida, os Procedimentos Médicos e Exames Complementares de Diagnóstico (ECD) acompanhados.

4- Distribuição da casuística por espécie animal

Durante o período de estágio foram acompanhadas duas espécies: cão (*Canis lupus familiaris*) e gato (*Felis silvestris catus*). No **Gráfico 1** é possível constatar que a espécie mais observada foi o cão, com 370 casos (72,41%). No caso dos gatos foram acompanhados 141 casos (27,59%).

Distribuição da Casuística por Espécie Animal

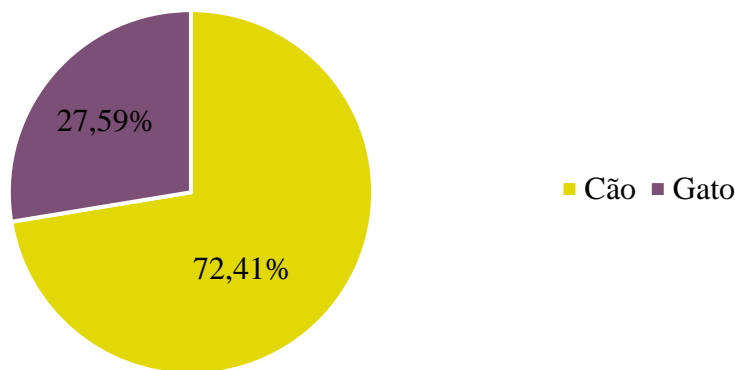


Gráfico 1- Frequência relativa (fi) expressa em percentagem (%) das espécies observadas ($N=511$).

5- Distribuição da casuística por área clínica

A **Tabela 1** resume a divisão dos casos observados pelas áreas clínicas. Dos 511 casos observados, 403 pertencem a Clínica Médica e representam 78,86% do total. A Medicina Preventiva contou com 55 casos observados (10,76%) e Clínica Cirúrgica com 53 (10,37%).

Tabela 1- Distribuição da casuística por área clínica e por espécie animal de acordo com a *ni* e *fi* (%) ($N=511$).

Área Clínica	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Clínica Médica	287	116	403	78,86
Medicina Preventiva	44	11	55	10,76
Clínica Cirúrgica	39	14	53	10,37
Total	370	141	511	100,00

A acentuada diferença entre o número de casos observados em cada área clínica é explicada pelo tempo despendido em cada uma. Por englobar áreas de maior interesse, foram realizadas 664 horas na área de Clínica Médica, número muito superior às 40 horas realizadas em Clínica Cirúrgica. Assim, o número de casos observados em Clínica Médica foi também muito superior ao número de casos observados em Clínica Cirúrgica. Em Medicina Preventiva foram incluídos os casos em que, em contexto de consulta e independentemente dos motivos que levaram à mesma, foram realizados procedimentos de carácter profilático como vacinação, desparasitação e identificação eletrónica. É importante salientar que o ARHV, por ser um hospital de referência, apresenta um serviço mais especializado. Isto é, grande parte da casuística é composta por casos referenciados por outros centros de atendimento médico-veterinário, para consultas de especialidade. Assim, o número de atendimentos em contexto de clínica de proximidade, onde são normalmente realizados os procedimentos de carácter profilático, foi mais reduzido.

6- Especificação e distribuição da casuística referente à Clínica Médica

A casuística inserida nesta área inclui os casos observados nas rotações nas especialidades de cardiologia, dermatologia, medicina geral/interna, neurologia, oncologia, ortopedia e internamento. Durante estas rotações era feito o acompanhamento dos médicos veterinários no decorrer das suas consultas, assistindo e ajudando em muitos dos procedimentos de rotina da prática clínica de animais de companhia. Assim, houve oportunidade de aprofundar e consolidar conhecimentos na recolha da anamnese e dados da história clínica, contenção de animais, exame físico, preparação e administração de medicação, entre outros. Nestas rotações foi também possível acompanhar a realização de diversos Procedimentos Médicos e ECD, detalhados no **ponto 9-I** deste relatório. No internamento assistiu-se ainda à passagem de casos entre médicos, e deu-se apoio na preparação e administração de medicação, preparação e administração de fluidoterapia e na realização de exames físicos.

A **Tabela 2** apresenta as áreas acompanhadas, por ordem decrescente de frequência. Esta mostra-nos que as áreas de Gastroenterologia e Glândulas Anexas, e de Oncologia, com 16,87% e 15,14% do total, respetivamente, foram as mais acompanhadas no decorrer do estágio. Em contraste, as áreas menos acompanhadas foram as de Hematologia, de Doenças Imunomediadas (2,48% do total), de Traumatologia e de Toxicologia (1,74% do total).

Tabela 2- Distribuição da casuística referente à Clínica Médica por espécie animal e por área de acordo com a *ni* e *fi* (%) (*N*=403).

Clínica Médica	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Gastroenterologia e Glândulas Anexas	53	15	68	16,87
Oncologia	43	18	61	15,14
Nefrologia e Urologia	14	32	46	11,41
Dermatologia	34	6	40	9,93
Neurologia	24	3	27	6,70
Endocrinologia	19	6	25	6,20
Otorrinolaringologia e Pneumologia	15	6	21	5,21
Doenças Infeciosas e Parasitárias	10	10	20	4,96
Ortopedia	18	2	20	4,96
Cardiologia	17	2	19	4,71
Oftalmologia	9	5	14	3,47
Odontoestomatologia	7	6	13	3,23
Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia	9	3	12	2,98
Hematologia e Doenças Imunomediadas	10	0	10	2,48
Traumatologia e Toxicologia	5	2	7	1,74
Total	287	116	403	100,00

6.1- Gastroenterologia e Glândulas Anexas

Gastroenterologia e Glândulas Anexas foi a área que contou com um maior número de casos assistidos no ARHV. Esta esteve presente ao longo de todas as rotações do estágio, desde consultas de carácter geral, internamento e exames imagiológicos. Contudo, a maioria dos casos foi contabilizada durante as consultas da especialidade de Medicina Interna, com a Dra. Doroteia Bota. A Dra. Doroteia é médica veterinária especialista em Medicina Interna de pequenos animais pelo *European College of Veterinary Internal Medicine*. Foi das áreas que a estagiária reconheceu como mais frequentes e desafiantes, fatores que conduziram à escolha do tema da monografia “Enteropatias com Perda de Proteína no Cão” desenvolvido na segunda parte deste relatório.

Na **Tabela 3** encontra-se a distribuição da casuística desta área, organizada por ordem decrescente de frequência, dentro de cada sistema observado.

É notório que o sistema gastrointestinal foi o que apresentou um maior número de doenças observadas. A gastroenterite aguda inespecífica (13,24%) foi o diagnóstico mais frequente no sistema gastrointestinal. De seguida, destaque para a doença inflamatória intestinal e enteropatia crónica (ambas representam 8,82% do total), sendo que a diferença foi que os casos de doença inflamatória intestinal apresentavam diagnóstico histopatológico. No sistema hepatobiliar, a hepatite, com 7,35% do total, foi a mais frequente e relativamente às doenças do pâncreas, a pancreatite foi a afeção mais acompanhada, com 7,35% do total.

Tabela 3- Distribuição da casuística referente à área de Gastroenterologia e Glândulas Anexas de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada, organizada por sistemas (N=68).

Gastroenterologia e Glândulas Anexas		<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Sistema hepatobiliar	Hepatite	5	0	5	7,35
	Mucocele biliar	1	1	2	2,94
	Colangiohepatite	1	0	1	1,47
	Colelitíase	0	1	1	1,47
	Lipidose hepática secundária	0	1	1	1,47
	<i>Shunt</i> porto-sistémico	1	0	1	1,47
Doenças do pâncreas	Pancreatite	3	2	5	7,35
	Triadite	0	1	1	1,47
Sistema gastrointestinal	Gastroenterite aguda inespecífica	7	2	9	13,24
	Doença inflamatória intestinal	3	3	6	8,82
	Enteropatia crónica	6	0	6	8,82
	Colite crónica	5	0	5	7,35
	Enteropatia com perda de proteína	5	0	5	7,35
	Gastrite crónica inespecífica	3	1	4	5,88
	Corpo estranho gástrico	2	0	2	2,94
	Corpo estranho intestinal	2	0	2	2,94
	Fecaloma	1	1	2	2,94
	Gastrite por <i>Helicobacter</i> sp.	1	1	2	2,94
	Gastroenterite hemorrágica	2	0	2	2,94
	Gastroenterite por indiscrição alimentar	2	0	2	2,94
	Ulceração gástrica	2	0	2	2,94
	Dilatação gástrica	1	0	1	1,47
	Megacólon	0	1	1	1,47
	Total		53	15	68

6.2- Oncologia

Na rotação de Oncologia foi acompanhada a rotina da Dra. Ana Eiras, médica da especialidade de Oncologia e da sua equipa de enfermagem. A maioria dos casos contabilizados em Oncologia foram observados nesta rotação, havendo, no entanto, casos oncológicos acompanhados noutras rotações, que foram também aqui incluídos.

Para além do seguimento do paciente em consulta, foi possível observar o estadiamento de alguns dos tumores, a obtenção de dados imagiológicos, principalmente ecografia, e a realização de biópsias para análise histopatológica para obtenção de diagnóstico. Foi também possível acompanhar tratamentos em ambiente hospitalar, nomeadamente sessões de quimioterapia endovenosa e eletroquimioterapia. Desde a explicação dos procedimentos de manipulação e segurança para os operadores, na preparação e administração dos fármacos quimioterápicos, até aos cálculos necessários à preparação dos fármacos, preparação dos pacientes, administração do tratamento e monitorização, foi uma experiência bastante enriquecedora. Os exames e procedimentos realizados estão, também, sumarizados no **ponto 9-I** deste documento.

Relativamente à casuística, foram contabilizados 61 casos, organizados por sistema afetado, como mostra a **Tabela 4**. O linfoma intestinal foi o tumor mais frequente no decorrer do estágio (18,03% do total) e o gato foi a espécie mais afetada, com dez casos observados. O sistema com mais tumores observados foi a pele e anexos, com seis tipos de tumores diferentes, sendo o mastocitoma (9,84% do total) o mais frequente.

Tabela 4- Distribuição da casuística referente à especialidade de Oncologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (N=61).

Oncologia		<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Tumores da cavidade oral	Epúlide	1	0	1	1,64
	Melanoma	1	0	1	1,64
Tumores de pele e anexos	Mastocitoma	6	0	6	9,84
	Adenocarcinoma das glândulas dos sacos anais	2	0	2	3,28
	Carcinoma células escamosas	2	0	2	3,28
	Lipoma	1	0	1	1,64
	Sarcoma	1	0	1	1,64
Tumores do sistema cardiovascular	Quemodectoma	3	0	3	4,92
	Hemangiossarcoma	2	0	2	3,28
Tumores do sistema endócrino	Insulinoma	2	0	2	3,28
	Feocromocitoma	1	0	1	1,64
Tumores do sistema esquelético	Linfoma ósseo	2	0	2	3,28
	Osteossarcoma	1	0	1	1,64
Tumores do sistema gastrointestinal	Linfoma intestinal	1	10	11	18,03
	Carcinoma intestinal	1	1	2	3,28
Tumores do sistema hematopoiético	Linfoma multicêntrico	4	0	4	6,56
	Linfoma	2	0	2	3,28
	Hemangiossarcoma esplênico	1	0	1	1,64
Tumores do sistema nervoso	Indefinido	2	0	2	3,28
	Adenoma	1	0	1	1,64
Tumores do sistema reprodutivo	Carcinoma mamário	1	3	4	6,56
	Sertolinoma	1	0	1	1,64
	Teratoma ovárico	1	0	1	1,64
Tumores do sistema urinário	Carcinoma de células de transição	2	0	2	3,28
Tumores nasais	Carcinoma de células escamosas	0	1	1	1,64
	Melanoma	1	0	1	1,64
Tumores pulmonares	Carcinoma pulmonar	0	3	3	4,92
Total		43	18	61	100,00

6.3- Nefrologia e Urologia

Esta área foi a única em que a casuística foi mais frequente em gatos ($ni=32$) do que em cães. Pela observação da **Tabela 5** é notório que a doença renal crónica (DRC) foi a afeção mais frequente, correspondendo a 30,43% do total desta área. Ainda nos gatos, as outras afeções mais frequentes foram a urolitíase uretral e a cistite bacteriana.

Para além desta área ter sido frequente em consultas de medicina interna, foi em contexto de urgência que foram acompanhados casos de obstrução uretral por cálculos, infeção do trato urinário inferior e lesão renal. Também em imagiologia foi possível acompanhar algumas destas doenças, nomeadamente as que necessitavam de controlo ecográfico, como DRC ou pacientes com *Bypass* Ureteral Subcutâneo, em que a limpeza do mesmo é um procedimento ecoguiado.

Tabela 5- Distribuição da casuística referente à área de Nefrologia e Urologia de acordo com a ni e fi (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada ($N=46$).

Nefrologia e Urologia	ni Cão	ni Gato	ni Total	fi (%)
Doença renal crónica	3	11	14	30,43
Urolitíase uretral	0	8	8	17,39
Cistite bacteriana	4	3	7	15,22
Urolitíase vesical	2	3	5	10,87
Doença do trato urinário inferior felina	0	4	4	8,70
Urolitíase ureteral	2	1	3	6,52
Nefropatia com perda de proteína	2	0	2	4,35
Displasia renal	1	0	1	2,17
Doença renal poliquística felina	0	1	1	2,17
Lesão renal aguda	0	1	1	2,17
Total	14	32	46	100,00

6.4- Dermatologia

Na rotação de Dermatologia, em que foi acompanhada a Dra. Joana Sousa, foi possível assistir a uma diversidade de casos dermatológicos, sobretudo no cão, como mostra a **Tabela 6**. Foi durante a rotação de Dermatologia que foi observada a maioria dos casos desta especialidade, no entanto alguns deles foram acompanhados em contexto de consulta geral, por já terem o diagnóstico prévio e outros em contexto de urgência. Foi durante esta rotação que houve oportunidade de aperfeiçoar a técnica de visualização de canal auditivo com otoscópio, limpeza auricular, colheita de amostras para citologia, preparação das lâminas e observação das mesmas. Estes procedimentos estão contabilizados no **ponto 9-I**, nas tabelas mais adiante, de Procedimentos Médicos e ECD.

A afeção mais frequente foi a dermatite atópica (35,00% do total), observada em 12 cães. Esta doença foi observada em animais previamente diagnosticados, mas que sofriam recaídas sazonais, como é frequente ocorrer em animais atópicos. As otites externa e média/interna foram afeções que correspondem a 7,5% do total. As reações anafiláticas foram observadas em contexto de urgência, assim como otohematoma.

6.5- Neurologia

Na rotação de Neurologia foi acompanhado o Dr. Hugo Lucas. Para além das consultas de especialidade, onde foi possível assistir à realização de exames neurológicos, também se assistiu à preparação e realização de TC e RM, exames imagiológicos fundamentais para o diagnóstico de doenças neurológicas. Mais ainda, procedimentos menos comuns como a colheita de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e o processamento da respetiva amostra foram também acompanhados nesta rotação.

Na **Tabela 7** estão distribuídas por ordem de frequência as doenças observadas. A maioria dos casos acompanhados foram de epilepsia idiopática, correspondente a 18,52%, todos em cães. Muitos destes casos já tinham sido previamente diagnosticados e eram seguidos em consulta de especialidade para controlo de crises e ajustes de medicação.

Tabela 6- Distribuição da casuística referente à especialidade de Dermatologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (N=40).

Dermatologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Dermatite atópica	12	2	14	35,00
Otite externa	3	0	3	7,50
Otite média/interna	2	1	3	7,50
Abcesso subcutâneo	2	0	2	5,00
Alopécia	2	0	2	5,00
Hiperplasia inflamatória	2	0	2	5,00
Reação anafilática	2	0	2	5,00
Impactação das glândulas anais	1	1	2	5,00
Otohematoma	2	0	2	5,00
Quisto sebáceo	1	1	2	5,00
Abcesso glândulas perineais	1	0	1	2,50
Dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP)	1	0	1	2,50
Dermatite por contacto	1	0	1	2,50
Onicodistrofia	1	0	1	2,50
Pólipos auriculares	0	1	1	2,50
Síndrome eosinofílico	1	0	1	2,50
Total	34	6	40	100,00

Tabela 7- Distribuição da casuística referente à especialidade de Neurologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (*N*=27).

Neurologia	ni Cão	ni Gato	ni Total	fi (%)
Epilepsia idiopática	5	0	5	18,52
Síndrome de disfunção cognitiva	4	0	4	14,81
Hérnia de disco intervertebral cervical	3	0	3	11,11
Hérnia de disco intervertebral toracolombar	3	0	3	11,11
Meningite responsiva a esteroides	2	0	2	7,41
Polineuropatia radicular periférica	1	1	2	7,41
Síndrome vestibular idiopático	1	1	2	7,41
Estenose lombo-sagrada	0	1	1	3,70
Miastenia <i>Gravis</i>	1	0	1	3,70
Paralisia do nervo facial	1	0	1	3,70
Síndrome de cauda equina	1	0	1	3,70
Protrusão de disco intervertebral	1	0	1	3,70
Síndrome de <i>Horner</i> idiopático	1	0	1	3,70
Total	24	3	27	100,00

6.6- Endocrinologia

A área de Endocrinologia foi motivo de muitas das consultas da especialidade de Medicina Interna com a Dra. Doroteia Bota. Foi no contexto destas consultas que se assistiu à realização de diversos exames de diagnóstico, como análises sanguíneas e urinárias, e exames de imagem, sobretudo ecografia. De acordo com a **Tabela 8**, a doença mais frequente foi a diabetes *mellitus*, que corresponde a 32% do total. O hiperadrenocorticismismo e o hipotiroidismo apenas foram observadas em cães. Já o hipertiroidismo só foi registado em gatos. A doença menos frequente foi o hipoadrenocorticismismo, com 8,00% do total.

Tabela 8- Distribuição da casuística referente à área de Endocrinologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (*N*=25).

Endocrinologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Diabetes <i>mellitus</i>	5	3	8	32,00
Hiperadrenocorticismismo	7	0	7	28,00
Hipotiroidismo	5	0	5	20,00
Hipertiroidismo	0	3	3	12,00
Hipoadrenocorticismismo	2	0	2	8,00
Total	19	6	25	100,00

6.7- Otorrinolaringologia e Pneumologia

As áreas de Otorrinolaringologia e de Pneumologia foram associadas por motivos de síntese. Foram áreas acompanhadas sobretudo em consultas de Medicina Interna, mas também em contexto de urgência. Foi durante o acompanhamento destes casos que mais

oportunidade houve para a realização e interpretação de radiografias torácicas e ecografias, assim como procedimentos médicos como a Toracocentese.

Na **Tabela 9** encontra-se a distribuição da casuística. A pneumonia por aspiração foi a afeção mais frequente nesta área e corresponde a 19,05% do total e apenas foi observada em cães. A asma felina e a bronquite crónica foram as que se seguiram, ambas com 14,29% do total. A rinite crónica também foi uma das condições mais frequentes nesta área, e apenas registada em gatos.

Tabela 9- Distribuição da casuística referente à área de Otorrinolaringologia e Pneumologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (*N*=21).

Otorrinolaringologia e Pneumologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Pneumonia por aspiração	4	0	4	19,05
Asma felina	0	3	3	14,29
Bronquite crónica	3	0	3	14,29
Rinite crónica	0	2	2	9,52
Atelectasia pulmonar	1	0	1	4,76
Colapso traqueal	1	0	1	4,76
Contusão pulmonar	1	0	1	4,76
Derrame pleural	0	1	1	4,76
Fibrose pulmonar	1	0	1	4,76
Paralisia da laringe	1	0	1	4,76
Pneumotórax	1	0	1	4,76
Surdez	1	0	1	4,76
Torção de lobo pulmonar	1	0	1	4,76
Total	15	6	21	100,00

6.8- Doenças Infeciosas e Parasitárias

Nas Doenças Infeciosas e Parasitárias, para além de serem recebidos em consulta, muitos dos casos foram também acompanhados durante o internamento, nomeadamente no internamento específico para pacientes com patologias infetocontagiosas. Para além da monitorização e tratamento do paciente, nesta área é fundamental a proteção, limpeza e desinfeção dos espaços e dos operadores, para minimizar os riscos de contaminação e disseminação de algumas das doenças que são altamente contagiosas. Na **Tabela 10** estão apontados os 20 casos acompanhados durante o estágio. A coronavirose entérica canina e a leishmaniose (ambas correspondentes a 10,00% do total) foram as doenças mais frequentes no cão. Já no gato, a panleucopénia viral felina, rinotraqueíte infecciosa felina, vírus da imunodeficiência felina (FIV) e vírus da leucemia felina (FeLV) foram as doenças mais observadas.

Tabela 10- Distribuição da casuística referente à área de Doenças Infeciosas e Parasitárias de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (*N*=20).

Doenças Infeciosas e Parasitárias	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Coronavirose entérica canina	2	0	2	10,00
Giardiose	1	1	2	10,00
Leishmaniose	2	0	2	10,00
Panleucopénia viral felina	0	2	2	10,00
Rinotraqueíte infecciosa felina	0	2	2	10,00
Vírus da imunodeficiência felina	0	2	2	10,00
Vírus da leucemia felina	0	2	2	10,00
Dirofilariose	1	0	1	5,00
Erliquiose	1	0	1	5,00
Leptospirose	1	0	1	5,00
Papilomavírus	1	0	1	5,00
Peritonite infecciosa felina (PIF)	0	1	1	5,00
Puliculose	1	0	1	5,00
Total	10	10	20	100,00

6.9- Ortopedia

Foi na rotação de Ortopedia, guiada pelo Dr. Luís Lopes, que foi observada a maioria dos casos presentes na **Tabela 11**. Alguns destes, no entanto, foram posteriormente acompanhados na área de Clínica Cirúrgica. Para além da realização de exames ortopédicos, foram feitos diversos exames imagiológicos, principalmente radiografias e TC, e avaliações pós cirúrgicas e realização de pensos. A lesão mais frequente foi a rotura do ligamento cruzado cranial (15,00%), seguida da displasia da anca, cotovelo, fraturas múltiplas de bacia e luxação da patela. As únicas lesões observadas em gatos foram a fratura de dígitos e fratura de mandíbula.

Tabela 11- Distribuição da casuística referente à especialidade de Ortopedia de acordo com a ni e fi (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada ($N=20$).

Ortopedia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Rutura do ligamento cruzado cranial	3	0	3	15,00
Displasia da anca	2	0	2	10,00
Displasia do cotovelo	2	0	2	10,00
Fraturas múltiplas de bacia	2	0	2	10,00
Luxação da patela	2	0	2	10,00
Artrose coxofemoral	1	0	1	5,00
Fratura do colo escapular	1	0	1	5,00
Fratura de dígitos	0	1	1	5,00
Fratura de mandíbula	0	1	1	5,00
Fratura de sacro	1	0	1	5,00
Fratura de úmero	1	0	1	5,00
Luxação coxofemoral	1	0	1	5,00
Luxação sacroilíaca	1	0	1	5,00
Osteoartrite	1	0	1	5,00
Total	18	2	20	100,00

6.10- Cardiologia

A rotação de Cardiologia foi realizada com a Dra. Susana Chaves. Novamente, nem todos os casos de Cardiologia foram acompanhados durante esta rotação, com animais a já possuírem condições diagnosticadas, ou a surgirem em momentos de descompensação clínica. Para além disso, alguns dos animais foram atendidos em contexto de referência para realização de ECDs como a ecocardiografia ou eletrocardiogramas (ECG). Foi aliás, na realização destes exames, que a maioria dos animais foi observada, ao invés de consultas, como nas restantes rotações.

Na **Tabela 12** é possível verificar que a afeção mais frequente foi a doença degenerativa da válvula mitral, com 31,58% de frequência relativa, doença apenas observada no cão. No gato, foram apenas observados um caso de tromboembolismo aórtico e uma hérnia peritoneopericárdica, posteriormente acompanhada e resolvida cirurgicamente na Clínica Cirúrgica.

Tabela 12- Distribuição da casuística referente à área de Cardiologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada ($N=19$).

Cardiologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Doença degenerativa da válvula mitral	6	0	6	31,58
Doença degenerativa da válvula tricúspide	4	0	4	21,05
Efusão pericárdica	4	0	4	21,05
Insuficiência cardíaca congestiva	2	0	2	10,53
Edema pulmonar cardiogénico	1	0	1	5,26
Hérnia peritoneopericárdica	0	1	1	5,26
Tromboembolismo aórtico	0	1	1	5,26
Total	17	2	19	100,00

6.11- Oftalmologia

Os casos incluídos nesta área só foram acompanhados durante consultas na rotação de Medicina Interna e internamento, uma vez que não foi realizada nenhuma rotação na especialidade de Oftalmologia. Na **Tabela 13** estão organizados os 14 casos acompanhados. O mais frequente foi a conjuntivite em gatos (28,57% do total) seguida das cataratas e queratoconjuntivite seca em cães.

Tabela 13- Distribuição da casuística referente à especialidade de Oftalmologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (N=14).

Oftalmologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Conjuntivite	1	3	4	28,57
Cataratas	3	0	3	21,43
Queratoconjuntivite seca	3	0	3	21,43
Prolapso da membrana nictitante	1	1	2	14,29
<i>Entropion</i>	1	0	1	7,14
Úlcera de córnea	0	1	1	7,14
Total	9	5	14	100,00

6.12- Odontoestomatologia

Como é possível observar na **Tabela 14**, a doença periodontal foi a afeção mais frequente, em Odontoestomatologia, representando 69,23% do total de casos. As restantes doenças observadas, abscesso do dente carniceiro e gengivo-estomatite crónica felina corresponderam ambas a 15,38% do total.

Tabela 14- Distribuição da casuística referente à área de Odontoestomatologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (*N*=13).

Odontoestomatologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Doença periodontal	5	4	9	69,23
Abcesso do dente carniceiro	2	0	2	15,38
Gengivo-estomatite crónica felina	0	2	2	15,38
Total	7	6	13	100,00

6.13- Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia

Tal como já foi referido, a especialidade de Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia foi das menos frequentes e apenas foram acompanhados 12 casos. Estes foram sobretudo em contexto de urgência ou na realização de exames imagiológicos, nomeadamente ecografia e radiografia. A doença mais frequente foi a hiperplasia benigna prostática, com 25,00% do total de casos. Na **Tabela 15** está apresentada a casuística destas áreas de especialidade.

Tabela 15- Distribuição da casuística referente à especialidade de Ginecologia, Andrologia e Obstetrícia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada ($N=12$).

Geriatría, Andrologia e Obstetrícia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Hiperplasia benigna prostática	3	0	3	25,00
Gestação	1	1	2	16,67
Piómetra	1	1	2	16,67
Vaginite	2	0	2	16,67
Hiperplasia mamária	0	1	1	8,33
Hipocalcemia pós-parto	1	0	1	8,33
Prostatite	1	0	1	8,33
Total	9	3	12	100,00

6.14- Hematologia e Doenças Imunomediadas

Apesar de ser uma das áreas com menos casos observados, foi na Hematologia e Doenças Imunomediadas que se verificou uma das casuísticas mais desafiantes. A maioria foi acompanhada durante as consultas de Medicina Interna com a Dra. Doroteia Bota e com o Dr. Ricardo Medeiros. No momento das consultas, alguns dos casos contavam já com o diagnóstico feito. No entanto, como são doenças cuja monitorização do paciente (através do exame físico e ECD) durante os tratamentos é fundamental, tornou-se bastante enriquecedor fazer o acompanhamento dos pacientes.

A anemia hemolítica imunomediada e a trombocitopenia imunomediada foram as doenças mais frequentes, com 40,00% e 30,00% do total, respetivamente. Na **Tabela 16** está exposta a restante casuística destas áreas.

Tabela 16- Distribuição da casuística referente à área de Hematologia e Doenças Imunomediadas de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (N=10).

Hematologia e Doenças Imunomediadas	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Anemia hemolítica imunomediada	4	0	4	40,00
Trombocitopenia imunomediada	3	0	3	30,00
Lúpus sistêmico	1	0	1	10,00
Poliartrite imunomediada	1	0	1	10,00
Vasculite	1	0	1	10,00
Total	10	0	10	100,00

6.15- Traumatologia e Toxicologia

Pelo fato de serem as áreas menos frequentes no decorrer do estágio, a Traumatologia e Toxicologia foram anexadas, perfazendo um total de sete casos seguidos, dos 403 casos da Clínica Médica. Foram todos acompanhado em contexto de urgência e internamento. As lesões por mordedura corresponderam a 57,14% do total e ocorreram sobretudo em cães. Foram também observados hematoma esplênico por queda, intoxicação por dicumarínicos e hérnia diafragmática. A **Tabela 17** apresenta a casuística destas áreas.

Tabela 17- Distribuição da casuística referente à área de Traumatologia e Toxicologia de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da doença diagnosticada (N=7).

Traumatologia e Toxicologia	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Lesões por mordedura	3	1	4	57,14
Hematoma esplênico por queda	1	0	1	14,29
Intoxicação por dicumarínicos	1	0	1	14,29
Hérnia diafragmática	0	1	1	14,29
Total	5	2	7	100,00

7- Especificação e distribuição da casuística referente à Medicina Preventiva

Apesar da maioria dos casos acompanhados durante o estágio não pertencerem à área da Medicina Preventiva, o acompanhamento dos mesmos foi fundamental. Os procedimentos de carácter profilático são extremamente importantes para a saúde dos pacientes e tutores. É também nestas consultas que o médico veterinário deve dotar os tutores dos conhecimentos necessários para a promoção da saúde e bem-estar do seu animal.

Na **Tabela 18** foram organizados os casos acompanhados nesta área clínica. A vacinação foi o procedimento mais frequente (54,55%), seguido da desparasitação. Neste procedimento agruparam-se as desparasitações externas e internas. Por último a identificação eletrónica, onde só foi atendido um paciente. 44 casos corresponderam a procedimentos efetuados em cães, sendo os restantes 11 realizados em gatos.

Tabela 18- Distribuição da casuística referente à Medicina Preventiva por espécie animal e por procedimento realizado de acordo com a *ni* e *fi* (%) ($N=55$).

Medicina Preventiva	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Vacinação	24	6	30	54,55
Desparasitação	19	5	24	43,64
Identificação eletrónica	1	0	1	1,82
Total	44	11	55	100,00

8- Especificação e distribuição da casuística referente à Clínica Cirúrgica

Na Clínica Cirúrgica foi acompanhada a rotina do Dr. Luís Lopes e da equipa de enfermagem da cirurgia. Ainda assim, de forma esporádica, também se conseguiu observar o trabalho de outros cirurgiões, nomeadamente do Dr. Martinho Capelão e do Dr. Rui Rodrigues.

Durante a rotação foi possível assistir e participar nos diferentes procedimentos pré, intra e pós cirúrgicos aos quais o paciente é submetido. A rotina começava com a preparação e administração de pré-medicação anestésica, colocação de cateter intravenoso, administração de fluidoterapia. De seguida fazia-se a entubação endotraqueal, colocavam-se os elétrodos e procedia-se à tricotomia, seguida da preparação asséptica do local a intervencionar. Seguidamente, e já no bloco operatório, para além da possibilidade de auxiliar na monitorização anestésica, era também dada a oportunidade de participar enquanto ajudante de cirurgião. No pós-operatório, a principal função era a monitorização do paciente e garantir que o mesmo recuperava bem da anestesia.

Como é possível ver na **Tabela 19**, a cirurgia de tecidos moles foi a mais frequente, com 41,51% de todos os casos observados. De seguida encontra-se a cirurgia odontológica, com 24,53%, a cirurgia de pele e anexos e a cirurgia ortopédica com 18,87% e 7,55% respetivamente. Tanto a cirurgia laparoscópica como a neurocirurgia foram os procedimentos menos frequentes, ambas com 3,77% dos casos totais observados. Independentemente do tipo de cirurgia, o cão foi a espécie mais representada, com 39 dos 53 casos observados.

Tabela 19- Distribuição da casuística referente à Clínica Cirúrgica por espécie animal e por área cirúrgica de acordo com a *ni* e *fi* (%) (*N*=53).

Clínica Cirúrgica	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Cirurgia de tecidos moles	15	7	22	41,51
Cirurgia odontológica	9	4	13	24,53
Cirurgia de pele e anexos	9	1	10	18,87
Cirurgia ortopédica	2	2	4	7,55
Cirurgia laparoscópica	2	0	2	3,77
Neurocirurgia	2	0	2	3,77
Total	39	14	53	100,00

8.1- Cirurgia de tecidos moles

A cirurgia de tecidos moles, como foi referido anteriormente, foi a área da Clínica Cirúrgica mais frequente. Na **Tabela 20** encontram-se distribuídos todos os procedimentos acompanhados. O sistema gastrointestinal foi o sistema mais intervencionado, com sete cirurgias. Destas, duas foram realizadas para colocação de tubo de alimentação esofágico e duas para gastrotomia. Os restantes procedimentos foram realizados apenas uma vez. De seguida, o sistema mais intervencionado foi o sistema reprodutor, com seis cirurgias. A orquiectomia e a ovariectomia (OVH) eletiva foram ambas realizadas duas vezes, e a OVH por massa ovárica e por piómetra perfazem as restantes cirurgias do sistema. No que diz respeito à herniorrafia, foram realizadas três cirurgias no total, duas delas em gatos. As biópsias hepáticas e a colecistectomia foram as cirurgias do fígado e vias biliares acompanhadas, todas elas em cães. Foram ainda realizadas cirurgias do sistema hemolinfático e do sistema pancreático, nomeadamente esplenectomias e excisão de insulinooma.

Tabela 20- Distribuição da casuística referente à Cirurgia de tecidos moles de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada por sistemas (*N*=22).

Cirurgia de Tecidos Moles		<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Cirurgia do sistema hemolinfático	Esplenectomia	2	0	2	9,09
Cirurgia do sistema hepatobiliar	Biópsias hepáticas	2	0	2	9,09
	Colecistectomia	1	0	1	4,55
Cirurgia do sistema pancreático	Excisão de insulinoma	1	0	1	4,55
Cirurgia do sistema reprodutor	Orquiectomia	2	0	2	9,09
	OVH eletiva	1	1	2	9,09
	OVH por massa ovárica	1	0	1	4,55
	OVH por piómetra	0	1	1	4,55
Cirurgia do sistema gastrointestinal	Colocação de tubo de alimentação esofágico	0	2	2	9,09
	Gastrotomia	2	0	2	9,09
	Colocação de tubo de diálise peritoneal	0	1	1	4,55
	Enterectomia	1	0	1	4,55
	Excisão de linfonodo mesentérico	1	0	1	4,55
Herniorrafia	Diafragmática	0	1	1	4,55
	Peritoneopericárdica	0	1	1	4,55
	Umbilical	1	0	1	4,55
Total		15	7	22	100,00

8.2- Cirurgia odontológica

A cirurgia odontológica foi o segundo tipo de cirurgia mais assistida durante o estágio. Os procedimentos mais realizados foram a destartarização e a extração dentária, ambas realizadas seis vezes, perfazendo 46,15% desta casuística (**Tabela 21**). Nos dois procedimentos, quatro das seis cirurgias foram realizadas em cães e duas em gatos.

Tabela 21- Distribuição da casuística referente à Cirurgia odontológica de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada ($N=13$).

Cirurgia Odontológica	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Destartarização	4	2	6	46,15
Extração dentária	4	2	6	46,15
Remoção de epúlide	1	0	1	7,69
Total	9	4	13	100,00

8.3- Cirurgia de pele e anexos

Os procedimentos realizados em cirurgia de pele e anexos encontram-se descritos na **Tabela 22**. Quatro destes procedimentos foram biópsias excisionais de nódulos (40,00%) onde é feita a excisão cirúrgica de nódulos que são posteriormente enviados para análise histopatológica, para obtenção de diagnóstico definitivo. Outros dois casos corresponderam a suturas de lacerações cutâneas, ambos cães vítimas de ataques de conspecíficos, e os restantes casos distribuem-se igualmente pelos restantes procedimentos. A trepanação da bolha timpânica apenas foi realizada em gatos, sendo o único procedimento a ser realizado nesta espécie.

Tabela 22- Distribuição da casuística referente à Cirurgia de pele e anexos de acordo com a ni e fi (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada ($N=10$).

Cirurgia de Pele e Anexos	ni Cão	ni Gato	ni Total	fi (%)
Biópsia excisional de nódulo	4	0	4	40,00
Sutura de lacerações cutâneas	2	0	2	20,00
Excisão de adenoma das glândulas hepatóides	1	0	1	10,00
Nodulectomia	1	0	1	10,00
Resolução de otohematoma	1	0	1	10,00
Trepanação bolha timpânica	0	1	1	10,00
Total	9	1	10	100,00

8.4- Cirurgia ortopédica

A cirurgia ortopédica contabilizou quatro procedimentos (**Tabela 23**), todos com apenas um caso assistido. Na amputação de membro e na resolução de fratura de úmero os pacientes eram cães, enquanto na osteossíntese de dígito e na osteossíntese de mandíbula os pacientes eram gatos.

Tabela 23- Distribuição da casuística referente à Cirurgia ortopédica de acordo com a *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal e da cirurgia realizada (*N*=4).

Cirurgia Ortopédica	<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Amputação de membro	1	0	1	25,00
Osteossíntese de dígito	0	1	1	25,00
Osteossíntese de mandíbula	0	1	1	25,00
Resolução de fratura de úmero	1	0	1	25,00
Total	2	2	4	100,00

8.5- Cirurgia laparoscópica

A cirurgia laparoscópica é uma cirurgia minimamente invasiva que ainda se encontra em desenvolvimento na Medicina Veterinária. A especialização do cirurgião e os equipamentos necessários para a sua realização são fatores que ainda limitam a sua disponibilidade. Foi possível acompanhar dois casos de cirurgia laparoscópica, em que foram realizadas ovariectomias (OVE) eletivas em cadelas.

8.6- Neurocirurgia

Apesar de a neurocirurgia ser uma das áreas cirúrgicas de referência do ARHV, nenhum dos neurocirurgiões foi acompanhado na rotação de cirurgia. Contudo, pontualmente, foi possível assistir a algumas das suas cirurgias. Assim, pode-se observar uma hemilaminectomia e uma *ventral slot*, ambas para resolução de extrusões de disco intervertebral em cães.

9- Exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos

Tal como tem sido referido ao longo do relatório, o estágio curricular no ARHV permitiu a observação e participação em diversos ECDs e Procedimentos Médicos que foram fundamentais para complementar a aprendizagem.

No total foram acompanhados 833 ECD, que estão organizados na **Tabela 24**. Destes, destacam-se as análises clínicas, nomeadamente os hemogramas e as análises bioquímicas. Na imagiologia, o exame mais realizado foi a ecografia.

Na **Tabela 25**, encontram-se os 255 Procedimentos Médicos acompanhados, com especial destaque para a cistocentese, colocação de cateter intravenoso e entubação endotraqueal, que foram os mais frequentes.

Tabela 24- Exames complementares de diagnóstico acompanhados, de acordo com *ni* e *fi* (%) em função da espécie animal ($N=833$).

Exames Complementares de Diagnóstico		<i>ni</i> Cão	<i>ni</i> Gato	<i>ni</i> Total	<i>fi</i> (%)
Análises sanguíneas	Hemograma	110	50	160	19,21
	Bioquímicas	105	50	155	18,61
	Ionograma	7	9	16	1,92
	Tiroxina (T4)	5	4	9	1,08
	Medição de vitamina B12 e folatos	5	3	8	0,96
	Glucose	5	2	7	0,84
	Cortisol	6	0	6	0,72
	Proteinograma	4	2	6	0,72
	Provas de coagulação	6	0	6	0,72
	Medição de ácidos biliares pré e pós pandriais	5	0	5	0,60
	PCR leishmaniose	5	0	5	0,60
	Hormona estimuladora da tiroide (TSH)	5	0	5	0,60
	Microhematócrito	2	1	3	0,36
	Teste de supressão com doses baixas de dexametasona	3	0	3	0,36
	Teste de estimulação com ACTH	2	0	2	0,24

	Medição de metanefrinas	2	0	2	0,24
	Medição da concentração de Paratormona (PTH)	1	0	1	0,12
	Medição da concentração de fenobarbital	1	0	1	0,12
Fezes	Coprologia	13	2	15	1,80
Análises Urinárias	Urianálise tipo II	37	25	62	7,44
	Urocultura	13	9	22	2,64
	Rácio proteína/creatinina Urinário	10	10	20	2,40
	Tira de urina	3	2	5	0,60
Anatomohistopatologia	Citologia	31	5	36	4,32
	Histopatologia	13	4	17	2,04
Imagiologia	Ecografia	89	48	137	16,45
	Radiografia	31	15	46	5,52
	Tomografia computadorizada	17	5	22	2,64
	Ecocardiografia	10	1	11	1,32
	Eletrocardiograma	5	1	6	0,72
	Ressonância magnética	1	0	1	0,12
Testes de Oftalmologia	Teste de <i>Shirmer</i>	5	2	7	0,84
	Teste de Fluoresceína	4	2	6	0,72
Testes Rápidos	IDEXX SNAP® 4DX Plus (dirofilariose, erliquiose, anaplasmose e borreliose)	9	0	9	1,08
	Uranotest® Leishmaniose	3	0	3	0,36
	Uranotest® Parvo-Corona	3	0	3	0,36
	Uranotest® FeLV-FIV	0	2	2	0,24
	IDEXX SNAP® PL (lípase pancreática canina e felina)	1	1	2	0,24
	Alvedia® Quick Test BD DEA-1 (tipificação sanguínea)	1	0	1	0,12
	Total		578	255	833

Tabela 25- Procedimentos Médicos acompanhados, de acordo com ni e fi (%) em função da espécie animal (N= 255).

Procedimentos Médicos	ni Cão	ni Gato	ni Total	fi (%)
Cistocentese	33	23	56	22,05

Colocação de cateter intravenoso	30	10	40	15,75
Entubação endotraqueal	26	8	34	13,39
Quimioterapia	10	4	14	5,51
Eutanásia	10	2	12	4,72
Medição da pressão arterial	7	5	12	4,72
Realização de pensos	9	1	10	3,94
Sedação	3	6	9	3,54
Curva de glicemia	5	2	7	2,76
Limpeza auricular	6	0	6	2,36
Endoscopia digestiva	4	1	5	1,97
Medição da pressão intraocular	3	2	5	1,97
Pericardiocentese	5	0	5	1,97
Toque retal	5	0	5	1,97
Limpeza e antisepsia de ferida	3	1	4	1,57
Eletroquimioterapia	3	1	4	1,57
Algaliação	0	3	3	1,18
Colheita de LCR	3	0	3	1,18
Colonoscopia	3	0	3	1,18
Abdominocentese	1	1	2	0,79
Colocação de medidor <i>FreeStyle Libre</i>	2	0	2	0,79
Drenagem e lavagem de abscesso	2	0	2	0,79
Esvaziamento vesical	1	1	2	0,79
Limpeza de <i>Bypass Ureteral Subcutâneo</i>	0	2	2	0,79
<i>Coupage</i>	1	0	1	0,39
Enema	1	0	1	0,39
Entubação endogástrica	1	0	1	0,39
Lavagem broncoalveolar	1	0	1	0,39
Rinoscopia	1	0	1	0,39
Sutura de ferida	1	0	1	0,39
Toracocentese	0	1	1	0,39
Transfusão de sangue	1	0	1	0,39
Total	181	74	255	100,00

II - Monografia: Enteropatias com Perda de Proteína no Cão

1- Introdução

A enteropatia com perda de proteína (*Protein-losing enteropathy*- PLE) em cães é definida como uma síndrome de disfunção intestinal que se caracteriza pela perda excessiva de proteína para o lúmen intestinal. Esta perda é consequência de outras doenças que afetam a mucosa entérica e estruturas adjacentes, resultando em hipoalbuminemia (Gaschen, 2012; Peterson & Willard, 2003; Wennogle et al., 2021). Esta síndrome pode ser ainda resultado de qualquer doença intestinal cuja gravidade seja suficiente para que haja extravasamento de proteína para o lúmen intestinal, contudo a enteropatia crônica (*Chronic enteropathy*- CE), linfangiectasia intestinal (*Intestinal lymphangiectasia*- IL) e lesão das criptas estão entre as afeções crônicas do intestino delgado (ID) mais frequentes (Craven & Washabau, 2019; Peterson & Willard, 2003). A PLE é um diagnóstico de exclusão, pelo que, para além da avaliação histopatológica de biópsias intestinais, é necessário descartar outras possíveis causas de hipoalbuminemia, tais como hepatopatia e nefropatia com perda de proteína (Peterson & Willard, 2003). Por se encontrarem hipoalbuminêmicos, a deterioração do estado clínico do paciente ocorre com maior facilidade e pode levar ao desenvolvimento de complicações potencialmente fatais (Peterson & Willard, 2003; Vaden, 2010). Cães com PLE têm, a longo prazo, um prognóstico mais reservado pela gravidade da doença subjacente e eventual falta de resposta ao tratamento (Allenspach et al., 2007; Peterson & Willard, 2003). Não há muitos estudos com informação sobre a prevalência da PLE, mas de acordo com Allenspach et al. (2007), foi identificada uma hipoalbuminemia significativa (< 2 g/dL) em cerca de 21% dos cães com CEs e PLE.

Pela importância do diagnóstico de PLE em cães, aliado ao interesse da autora pela gastroenterologia, o tema escolhido para a presente monografia foi “Enteropatias com Perda de Proteína no Cão”. Pela extensão do tema, a monografia irá focar-se apenas em algumas das principais causas de PLE nos cães, nomeadamente CE, IL e lesão das criptas. É também incluída informação relativa à anatomofisiologia do ID, etiologia, fisiopatologia, abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstico desta síndrome.

2- Anatomofisiologia do intestino delgado

O ID é um órgão tubular, com início no piloro e termo na válvula ileocólica, encontrando-se dividido em três segmentos. De cranial para caudal temos duodeno, jejuno e íleo (Hall et al., 2013; Ruaux, 2010). O aporte sanguíneo para este órgão é garantido pelas artérias mesentéricas cranial e caudal, com a artéria pancreaticoduodenal, ramo da artéria gastroduodenal, a irrigar também parte do duodeno (Singh, 2018). O retorno venoso é feito para o fígado através da veia porta (Hall & Day, 2017). O ID tem ainda uma rede de vasos linfáticos que vai desde os capilares linfáticos (lácteos) até aos vasos linfáticos do mesentério. Estes, por sua vez, fazem o transporte de linfa até aos linfonodos mesentéricos e depois para a cisterna do quilo, até ao ducto torácico (Craven & Washabau, 2019; Hall et al., 2013). A inervação do ID resulta de uma coordenação entre a inervação vagal, simpática e do sistema nervoso intrínseco intestinal, de forma a regular as suas funções (Hall et al., 2013).

O ID possui quatro camadas histológicas: mucosa, submucosa, muscular e serosa (Junqueira & Carneiro, 2017). Do ponto de vista clínico, a mucosa é a mais relevante, pelas funções de defesa, absorção e secreção, que desempenha (Hall & Day, 2017). A mucosa é formada por várias pregas permanentes (*plicae circularis*) e encontra-se revestida por prolongamentos digitiformes da mucosa intestinal para o lúmen, designadas de vilosidades intestinais (Riaux, 2010). O epitélio de revestimento é do tipo cilíndrico simples e tem uma função sobretudo de absorção, por ser formado principalmente por enterócitos (Junqueira & Carneiro, 2017). Estes, possuem uma membrana plasmática luminal, modificada em microvilosidades, cuja aparência microscópica lhe dá o nome de bordadura em escova (Hall & Day, 2017). Esta particularidade permite uma maior área da superfície intestinal, fundamental para as funções que desempenha (Junqueira & Carneiro, 2017). O epitélio das vilosidades está em continuidade com o das criptas intestinais e constituem a unidade funcional do ID (Hall & Day, 2017). A lâmina própria da mucosa forma um espaço de tecido conjuntivo onde se encontram células imunitárias, nervos entéricos e vasos sanguíneos e linfáticos. No centro das vilosidades localizam-se os lácteos, que comunicam intimamente com uma rede de capilares sanguíneos (Hall et al., 2013).

O ID é responsável por processos de digestão, absorção e transporte de nutrientes (Hall & Day, 2017). Estas funções digestivas são reguladas através da produção de péptidos, produzidos ao longo do trato gastrointestinal (TGI), por ação do sistema endócrino e do sistema nervoso central e entérico (Washabau, 2013). Para que possam ser transportados através da mucosa intestinal, os macronutrientes têm primeiro que ser hidrolizados em moléculas simples (Hall & Day, 2017). Este processo ocorre no lúmen intestinal, pela ação conjunta das enzimas gástricas e pancreáticas e, também, ácidos biliares (Washabau, 2013). A digestão proteica inicia-se no estômago, pela ação da pepsina e continua no duodeno, pela ação de enzimas pancreáticas (tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidases, aminopeptidases, nuclease e elastase). O produto final são péptidos e aminoácidos (Junqueira & Carneiro, 2017). A digestão dos hidratos de carbono ocorre por ação de α -amilase pancreática, sacarase, lactase, maltase e isomaltase. A absorção dos produtos finais (maioritariamente açúcares simples, como a glucose) ocorre por transporte ativo (Junqueira & Carneiro, 2017). Os produtos finais da digestão de proteínas e hidratos de carbono seguem para o fígado, via circulação portal (Junqueira & Carneiro, 2017). Relativamente aos lípidos, micelas formadas por monoglicéridos, colesterol e ácidos gordos livres são absorvidas pelos enterócitos jejunais. No íleo, os sais biliares são separados da fração lipídica e são reabsorvidos pelos enterócitos. Nos enterócitos do jejuno, os lípidos são reesterificados e, juntamente com apoproteínas, são incorporados em quilomicrons, que são posteriormente transportados para os lácteos intestinais e seguem para os capilares portais. As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) são incorporadas em quilomicrons, juntamente com os lípidos provenientes da dieta, antes de entrarem na circulação linfática (Washabau, 2013). As vitaminas hidrossolúveis, como as do complexo B, são absorvidas passivamente ou por transporte ativo pelos enterócitos e seguem para a circulação portal.

O papel que o ID desempenha na defesa do organismo é tão importante quanto complexo (Hall et al., 2013). A presença de pregas, vilosidades e microvilosidades, que aumenta a área de superfície para as funções digestivas, proporciona uma maior exposição ao microbioma intestinal (na sua maioria bactérias, mas também protozoários, fungos e vírus), a antigénios alimentares e a agentes patogénicos (Hall et al., 2013; Hall & Day, 2017). De forma a assegurar este efeito de barreira de defesa, encontra-se estabelecido um conjunto de mecanismos de carácter imunitário, inatos e adquiridos, de natureza

física, bioquímica e microbiana (Hall & Day, 2017). Em conjunto, barreira física, sistema imunitário e microbioma equilibrado constituem a base de uma barreira intestinal saudável (Eissa et al., 2019; Hall & Day, 2017; Tizard, 2018).

O tecido linfoide associado ao intestino (*Gut-associated lymphoid tissue* - GALT) compreende cerca de 70% de todo o tecido linfoide corporal, o que o torna o maior órgão do sistema imunitário (Garden, 2013; Hall et al., 2013; Ruth & Field, 2013). Este é constituído por células, do sistema imunitário inato como adquirido, tais como placas de *Peyer*, folículos linfoides isolados, células epiteliais intestinais, linfócitos intraepiteliais e linfonodos mesentéricos (Ruth & Field, 2013). Pela exposição contínua a antígenos, como mencionado anteriormente, o GALT tem um papel importante no reconhecimento distintivo de antígenos patogénicos e não patogénicos, denominado de tolerância oral, permitindo o reconhecimento de bactérias comensais e antígenos alimentares, enquanto defende o organismo de agentes/substâncias patogénicas (Allenspach, 2011; Ruth & Field, 2013).

Quando há exposição antigénica nas placas de *Peyer* e nos linfonodos mesentéricos, ocorre uma chamada de células imunitárias da circulação periférica para locais efetores na mucosa e depois para a lâmina própria intestinal. Estas células já estão maturadas e prontas a responder a antígenos externos. A lâmina própria é constituída sobretudo por células plasmáticas secretoras de imunoglobulinas (Ig) A e linfócitos T efetores (Ruth & Field, 2013). A exposição a antígenos aumenta a produção de IgA em vários locais da mucosa e, a nível sistémico, estimula a produção de IgG. A IgA é captada pelos enterócitos e, sob a forma de IgA secretora, é libertada no lúmen intestinal. No lúmen intestinal, este complexo liga-se a antígenos, prevenindo a sua adesão à mucosa e a eventual invasão do epitélio intestinal por agentes patogénicos (Ruaux, 2010; Ruth & Field, 2013).

3- Etiologia

De acordo com Craven & Washabau (2019), 66% dos casos de PLE em cães tinham como causa a enterite linfoplasmocitária (*Lymphocytic-plasmacytic enteritis*- LPE) e cerca de 50% correspondiam a IL. A lesão das criptas foi identificada em menos de 10% dos casos e outras condições como diferentes tipos de doença inflamatória intestinal (*Inflammatory Bowel Disease*- IBD) foram raros. Esta publicação teve por base a descrição de PLE, num total de 469 animais, na revisão de 23 artigos científicos publicados entre 1977 e 2018.

Como a PLE se trata de uma síndrome com inúmeras causas, por motivos de síntese, nesta monografia vão ser detalhadas apenas as etiologias não neoplásicas e crônicas de PLE que são consideradas como mais frequentes no cão que são as CE, IL e lesão das criptas.

3.1- Enteropatia crónica

A CE inclui as entidades clínicas com sinais GI crónicos (> a três semanas) após exclusão de causas extraintestinais, infecciosas ou parasitárias e doenças intestinais de outras etiologias como intussusceções, corpos estranhos e neoplasias intestinais (Dandrieux & Mansfield, 2019). Estas podem ser classificadas como: enteropatia responsiva a dieta (*Food-responsive enteropathy*- FRE), enteropatia responsiva a antimicrobianos (*Antibiotic-responsive enteropathy*- ARE) e enteropatia responsiva a imunossupressores (*Immunosuppressant-responsive enteropathy*- IRE), consoante a resposta ao tratamento. Cães sem resposta ao tratamento são classificados como tendo enteropatia não responsiva (*Non-responsive enteropathy*- NRE) (Dandrieux & Mansfield, 2019). A IRE é a entidade clínica mais próxima à doença de *Crohn* em medicina humana e é um termo que se utiliza de forma comutativa com IBD (Dandrieux & Mansfield, 2019). Ainda é incerto se a FRE, ARE, IRE e PLE representam entidades clínicas distintas ou se são apenas uma variação fenotípica da mesma doença multifatorial de extrema complexidade (Procoli, 2020). Contudo, a PLE pode ser uma consequência de CEs graves (Willard, 2020).

O termo IBD, em Medicina Veterinária, é adaptado da medicina humana, em que este caracteriza duas doenças gastrointestinais crônicas idiopáticas multifatoriais: a Doença de *Crohn* e a Colite Ulcerativa (Cerquetella et al., 2010). No entanto, existem diferenças entre a doença em animais e no Homem, pelo que a utilização desta terminologia tem vindo a ser questionada.

É reconhecido, em ambos, que a IBD é uma doença multifatorial e imunomediada, cuja patogénese ainda não se encontra totalmente conhecida, mas que envolve uma interação complexa entre o sistema imunitário da mucosa intestinal e fatores ambientais, tais como desequilíbrios alimentares e do microbioma intestinal, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Allenspach, 2011; Hawes et al., 2018; Jergens & Simpson, 2012; Packey & Sartor, 2008). Pensa-se que o desencadeamento de uma resposta inflamatória intestinal exagerada contra antigénios endógenos ou exógenos, com excessiva libertação de citocinas e quimiocinas pelas subpopulações de linfócitos T ativadas, esteja na base do desenvolvimento de IBD (Allenspach, 2011; Geremia et al., 2014). Enquanto a doença de *Crohn* está associada a uma resposta imunitária polarizada para subpopulações de linfócitos T auxiliares (Th)1/Th7, mediada sobretudo pelo interferão (*interferon- IFN*) γ e fator de necrose tumoral (*Tumor necrosis factor- TNF*) α , por outro lado, na colite ulcerativa ocorre sobretudo a produção de interleucina (IL) 13 e IL-5, citocinas associadas a uma resposta Th2. Apesar de existirem diversos estudo em Medicina Veterinária, com o intuito de identificar padrões de citocinas, ainda nenhum foi consistentemente identificado (Hawes et al., 2018; Heilmann & Suchodolski, 2015; Jergens et al., 2009). Isto pode ser justificado pelo facto de que o reconhecimento de um processo inflamatório ao nível da mucosa de ID (sobretudo linfoplasmocitário) é extremamente complexo, pela mucosa intestinal ser um local imunologicamente ativo, com uma elevada população celular mediadora de respostas imunitárias (Day, 2013). Vários avanços têm sido feitos para uma melhor compreensão da sua fisiopatologia, nomeadamente ao nível da avaliação imunohistoquímica das subpopulações de células imunitárias. Num estudo em cães da raça Pastor Alemão, com inflamação intestinal, mostrou-se que a expressão de ácido ribonucleico mensageiro (*Messenger ribonucleic acid -mRNA*) de várias citocinas como IL-2, IL-5, IL-12p40, IFN- γ , TNF- α e transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) era mais elevadas em animais doentes (German et al., 2000). Peters et al. (2005) não encontraram diferenças significativas na expressão

do mRNA das citocinas IL2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α , e TGF- β entre cães saudáveis ou afetados por diarreia crônica. Jergens et al. (2009) descreveram que, animais com inflamação intestinal no ID, apresentavam uma expressão diminuída de IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α e do IFN- 11 γ e um aumento da expressão de IL-12p40. Mais recentemente, num estudo publicado por Hawes et al. (2018), foi demonstrado um aumento da expressão de IL-1 β na mucosa intestinal de animais com IBD grave, ao contrário dos animais com PLE, cujas diferenças para o grupo de controlo não foram significativas, o que pode ser justificado por uma possível diferença na patogénese destas entidades clínicas. Posto isto, em Medicina Veterinária não se encontra ainda estabelecido um consenso relativo ao padrão de citoquinas associado a doença inflamatória intestinal, tal como já sucede relativamente IBD humana.

Outro aspeto que difere em medicina humana e veterinária é a abordagem terapêutica. Em medicina humana, o recurso a imunossuppressores é essencial para o controlo do processo inflamatório subjacente, e estima-se que entre 40 a 50% dos pacientes tem necessidade de tratamento cirúrgico nos primeiros dez anos após diagnóstico de IBD (Annese et al., 2016). Em Medicina Veterinária, a maioria dos animais com inflamação intestinal respondem a alterações na dieta, sem necessidade de recorrer a agentes imunossuppressores, e o recurso a tratamento cirúrgico é extremamente raro (Dandrieux, 2016; Watson et al., 2014).

Posto isto, o termo CE, ao contrário do IBD, pode ser utilizado de forma mais generalista porque pode ser aplicado em animais em que há suspeita de inflamação intestinal, mas sem diagnóstico histológico e também não infere o tipo de tratamento necessário para o controlo da doença (Dandrieux, 2016; Dandrieux & Mansfield, 2019; Holmberg et al., 2022). Conclui-se que o termo IBD em veterinária apenas fará sentido em pacientes com sinais GI crónicos, com inflamação intestinal confirmada por avaliação histopatológica de biópsias e sem resposta a modificações da dieta e administração de antimicrobianos, sendo necessário o recurso a imunossuppressores (Dandrieux, 2016).

Poucos estudos existem ainda com informação sobre a prevalência de CE, mas de acordo com Dandrieux & Mansfield (2019), a prevalência varia entre 0,9 e 2%. É uma doença que afeta sobretudo animais de meia idade e que aparentemente não tem predisposição sexual (Jergens & May, 2010). Certas raças já foram reconhecidas como predispostas para IBD, nomeadamente Pastor Alemão, *Basenji*, *Soft-Coated Wheaten*

Terriers (SCWT) e *Shar-Pei*, apesar da IBD poder afetar qualquer cão (Jergens & May, 2010).

Para que haja um diagnóstico definitivo, é necessário excluir outras causas de inflamação intestinal e fazer uma avaliação histopatológica de biópsias intestinais (Jergens & Simpson, 2012). Após essa avaliação, a classificação é feita de acordo com o tipo de infiltrado celular que predomina na mucosa intestinal, nomeadamente em LPE, enterite eosinofílica, enterite granulomatosa, enterite neutrofílica, entre outros (Hall et al., 2013). A LPE, a enteropatia dos *Basenji* e a forma de IBD familiar dos SCWT foram associadas a PLE (Dossin & Lavoué, 2011; Peterson & Willard, 2003). A forma mais comum no cão é a LPE, caracterizada pela infiltração de linfócitos e plasmócitos na mucosa intestinal, bem como por alterações estruturais nas vilosidades e vasos linfáticos (Hall et al., 2013). A enteropatia dos *Basenji* é uma doença imunoproliferativa rara, com um intenso infiltrado inflamatório associado a hipertrofia gástrica, que induz uma perda grave de proteína intestinal e, em alguns casos, associada a hipergamaglobulinémia. Afeta normalmente animais com uma idade média de quatro a seis anos e a progressão da doença, nestes casos, é normalmente mais rápida e muitas vezes fatal (Allenspach et al., 2016). Na forma familiar dos SCWT, a PLE está associada a Nefropatia com Perda de Proteína (*Protein-losing nephropathy*- PLN) em 50% dos casos. As alterações ao nível da mucosa incluem infiltrados inflamatórios, dilatação dos lácteos e linfangite em camadas profundas. Os cães afetados apresentam sensibilidades alimentares e a exposição a certos alérgenos alimentares (sobretudo proteínas) leva a hipoalbuminémia, apesar dos mecanismos ainda não serem totalmente conhecidos (Dossin & Lavoué, 2011; Gaschen, 2012).

3.2- Linfangiectasia intestinal

A IL é uma das principais causas de PLE (Davitkov et al., 2017). É caracterizada pela dilatação dos vasos linfáticos intestinais da mucosa, submucosa ou ambas. Esta alteração leva obstrução da circulação linfática que culmina na rutura dos vasos linfáticos com extravasamento de linfa para o lúmen intestinal (Melzer & Sellon, 2002; Peterson & Willard, 2003; Vaden, 2010). A IL pode ser primária (congénita) ou secundária

(adquirida) e, ao contrário do Homem, em cães a IL primária é uma condição menos frequente quando comparada com a IL secundária (Melzer & Sellon, 2002).

Em cães, a IL primária é uma condição rara e de etiologia desconhecida (Melzer & Sellon, 2002). Pensa-se que tem origem em anomalias na linfangiogénese (e.g., aplasia), tal como descrito na IL primária humana, que leva obstrução do fluxo linfático (Gaschen, 2012; Melzer & Sellon, 2002).

A IL secundária é a forma mais frequente nos cães e resulta do aumento da pressão nos vasos linfáticos por obstruções diretas ou indiretas ao fluxo linfático (Melzer & Sellon, 2002). As doenças intestinais são frequentemente associadas a IL secundária, quer seja por uma obstrução direta (e.g., neoplasia) ou indireta (e.g., reação inflamatória intensa). A inflamação intestinal é considerada uma das principais causas de IL no cão (Melzer & Sellon, 2002), isto porque a parede intestinal pode apresentar um espessamento cicatricial que compromete a circulação linfática (Rodríguez-Alarcón et al., 2012). Doenças sistémicas que contribuam para aumentos de pressão hidrostática portal podem estar também na origem de IL secundária. Doença cardíaca congestiva direita, efusão pericárdica, doença hepática, entre outras, podem aumentar a pressão hidrostática porque dificultam a saída de linfa do ducto torácico, levando a estase linfática que culmina em linfangiectasia (Melzer & Sellon, 2002; Simpson & Jergens, 2011). Contudo, a maioria dos casos de IL em cães são idiopáticos (Willard, 2020).

A hipertensão nos vasos linfáticos intestinais leva à dilatação dos lácteos, que ficam fragilizados e acabam por roturar, havendo saída da linfa para o lúmen intestinal. Com o extravasamento da linfa, há perda dos seus constituintes, nomeadamente, proteínas (como albumina e imunoglobulinas), quilomicrons e linfócitos (Melzer & Sellon, 2002). Esta hipertensão é, muitas vezes, responsável pela formação de edemas nas camadas intestinais, com acumulação de fluidos nos tecidos envolventes (Dossin & Lavoué, 2011).

Normalmente, as proteínas perdidas no lúmen intestinal são digeridas e reabsorvidas, no entanto, na presença de IL, esta capacidade do ID fica comprometida pela perda excessiva de linfa, que resulta em PLE (Melzer & Sellon, 2002; Willard, 2020). Outra das consequências da perda de linfa é que a sua ação irritativa nos tecidos provoca uma reação inflamatória que contribui para o desenvolvimento de uma linfangite granulomatosa, que se caracteriza por uma inflamação dos vasos linfáticos e dos tecidos

envolventes com formação de nódulos compostos por detritos celulares e lipídicos (Watson et al., 2014). Estes lipogranulomas podem apresentar-se como massas focais no ID, detetáveis à ecografia e que, à medida que aumentam de tamanho, podem coalescer (Watson et al., 2014), agravando o processo obstrutivo da circulação linfática (Hall et al., 2013).

Relativamente a predisposições, há referência de raças suscetíveis a IL primária como SCWT, *Lundhund* Norueguês, *Yorkshire Terrier* (YST), *Maltese Terrier* e *Sharpei* (Bota et al., 2016; Dossin & Lavoué, 2011). Os sinais clínicos de IL são geralmente inespecíficos e variáveis como diarreia e perda de peso. O achado mais consistente em cães com IL é a presença de ascite e edemas (Melzer & Sellon, 2002; Peterson & Willard, 2003; Willard, 2020).

O diagnóstico de IL representa um grande desafio clínico já que é difícil de diferenciar de doenças que lhe estão associadas ou a doenças que ocorram em simultâneo (Dossin & Lavoué, 2011). É expectável que animais com IL apresentem hipoalbuminémia grave e hipocolesterolémia. A panhipoproteinémia e linfopénia são possíveis, mas mais inconsistentes. Contudo, os achados clinicopatológicos não têm valor diagnóstico (Willard, 2020). A ecografia intestinal é útil para orientar o diagnóstico, já que a presença de estrições hiperecogénicas da mucosa sugerem dilatação dos vasos linfáticos (Sutherland-Smith et al., 2007). O diagnóstico definitivo só é conseguido através de avaliação histopatológica de biópsias intestinais (Washabau et al., 2010), em que se o método de colheita for através de endoscopia, a visualização de pontos brancos na mucosa intestinal corresponde a vasos linfáticos dilatados, assim como a presença de lipogranulomas na submucosa e/ou muscular intestinal na colheita por laparotomia é sugestivo de IL (Willard, 2020). A distinção entre IL primária e secundária nem sempre é possível pelas reações inflamatórias secundárias nos tecidos originadas pelo extravasamento de linfa, como referido anteriormente (Craven & Washabau, 2019). Está descrita a presença de IL numa alta proporção de biópsias endoscópicas (44/83; 53%) de cães com doenças GI e nesta população houve ainda uma associação significativa da IL com hipoalbuminémia (28/38; 76%) (Wennogle et al., 2017). De acordo com Cerquetella et al. (2010), a IL pode ser diagnosticada em simultâneo com IBD, contudo não há evidências de que uma das doenças precede a outra ou se ambas se originam do mesmo processo patológico. Em contraste, segundo Craven & Washabau (2019), há muitos

estudos sobre IBD e PLE que referem a ausência de doença linfática, mas estas afirmações têm de ser cuidadosamente analisadas, isto porque os capilares linfáticos estão intimamente ligados aos capilares sanguíneos, e porque na maioria das vezes, nem o íleo nem parte do jejuno, são amostrados.

3.3- Lesão das criptas

A lesão das criptas é uma condição caracterizada por criptas quísticas dilatadas que contém células epiteliais descamadas, detritos celulares e leucócitos (Willard et al., 2000). Estas lesões podem ter uma distribuição irregular e multifocal, separadas por mucosa intestinal normal (Willard et al., 2003). Apesar dos mecanismos por detrás destas lesões ainda não serem totalmente conhecidos (Craven et al., 2009), a existência destas lesões no ID já foi associada a PLE em cães (Willard et al., 2000). Segundo Willard et al. (2000), a presença de várias lesões das criptas pode ser um marcador de algum tipo de afeção intestinal que culmine em PLE, mesmo que as lesões *per si* não sejam a causa da perda de proteína.

Nos humanos, as lesões das criptas estão descritas como sendo altamente preditivas de colite ulcerativa. Na colite ulcerativa humana, há colonização das criptas por um elevado número de bactérias associadas à mucosa e também neutrófilos, sugerindo um papel oportunista das bactérias. Aparentemente existe uma alta prevalência destas lesões em cães da raça *Rottweiler* e YST (Willard et al., 2000; Willard et al., 2003). Nesta última raça foi realizado um estudo para ver se a etiologia seria semelhante à do Homem (Craven et al., 2009). Os autores concluíram que as lesões das criptas nos YST com PLE, apesar de frequentemente designadas como “abcessos das criptas”, não continham bactérias (abcessos assépticos ou quistos) e não há evidências de que a iniciação das lesões das criptas seja por uma disbiose intestinal localizada (Craven et al., 2009).

O diagnóstico definitivo é feito após avaliação histopatológica de biópsias intestinais. A obtenção de biópsias por laparotomia não é ideal, pois são lesões que não são observadas pelo cirurgião, pelo que a endoscopia é o método preferível, já que com este método é conseguida a visualização da mucosa intestinal. As biópsias endoscópicas mais superficiais podem facilmente falhar estas lesões, já as biópsias mais profundas podem

mostrar várias criptas dilatadas com muco, células epiteliais descamadas e células inflamatórias (Willard et al., 2003).

3.4- Outras causas de enteropatia com perda de proteína

Um parasitismo intestinal mais grave, especialmente por ancilostomídeos (e.g., *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*), pode levar a PLE com edemas e ascite associados (Dossin & Lavoué, 2011). Geralmente o parasitismo está associado a PLE em animais jovens (Neiger, 2013). Em humanos a giardiose está descrita como uma causa de PLE (Dossin & Lavoué, 2011). Num estudo recente de Perrucci et al. (2020), foi avaliada a prevalência de infecção por *Giardia duodenalis* em cães com CEs, incluindo PLE. Concluíram que 34% dos animais avaliados deram positivo para *G. duodenalis*. Como para classificar um animal com CE é necessário descartar outras causas intestinais, como a giardiose, muitas vezes é iniciado o tratamento com fembendazol mesmo que não se detete *G. duodenalis* nas análises laboratoriais (Hall & Day, 2017).

Algumas doenças infecciosas estão associadas a hipoalbuminémia, nomeadamente histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*) e pitiose (*Pythium insidiosum*) (Berryessa et al., 2008; Brömel & Sykes, 2005). Ambas as doenças são caracterizadas por infiltração granulomatosa a nível intestinal em cães. São microrganismos cuja distribuição ocorre maioritariamente em regiões temperadas, subtropicais e tropicais, sendo espécies endêmicas na maioria dos Estados Unidos da América (Berryessa et al., 2008; Brömel & Sykes, 2005). Contudo, ainda não há evidências que a hipoalbuminémia observada nestas doenças seja por perda intestinal (Dossin & Lavoué, 2011).

A intussusceção intestinal ocorre quando há invaginação de um segmento do TGI no lúmen do segmento adjacente. Geralmente está associada a gastroenterites agudas por parasitas ou Parvovirus em animais mais jovens (menos de um ano de idade). Em animais com PLE por intussusceção, é fundamental identificar a causa subjacente, já que esta pode ter um papel importante na patogénese da doença. O diagnóstico definitivo é feito por ecografia abdominal e o tratamento é cirúrgico. Os animais têm um prognóstico favorável, sobretudo se a válvula ileocólica não for afetada (Peterson & Willard, 2003).

O linfoma intestinal representa apenas 5 a 7 % de todos os linfomas no cão e é uma causa frequente de PLE (Lane et al., 2018). No estudo de Couto et al. (1989), 75% dos cães com linfoma apresentavam hipoproteinemia por hipoalbuminemia. A maioria dos cães apresenta o tumor confinado ao TGI com uma minoria a apresentar um envolvimento multicêntrico do mesmo (Couto et al., 1989; Lane et al., 2018; Rassnick et al., 2009). Cães machos com mais idade aparentam ser predispostos ao surgimento desta neoplasia (Couto et al., 1989). Este caracteriza-se por uma infiltração local ou difusa de linfócitos na mucosa, submucosa ou epitélio intestinal (Hall & Day, 2017). Outras neoplasias intestinais como adenocarcinoma podem também induzir hipoalbuminemia e PLE (Peterson & Willard, 2003).

Outras doenças associadas a perda intestinal de proteína são ulceração e erosão GI (Peterson & Willard, 2003). Estas lesões podem resultar de um processo multifatorial como aumento da produção de ácido ou por diminuição das defesas ao nível da mucosa (Peterson & Willard, 2003).

4- Fisiopatologia

A perda de proteína intestinal pode resultar de qualquer doença gastrointestinal (GI) grave que envolva processos inflamatórios, congestivos, infiltrativos ou hemorrágicos (Equilino et al., 2015; Hall et al., 2013). Os mecanismos pelos quais se dá a passagem de fluidos ricos em proteína para o lúmen intestinal ainda não são completamente conhecidos no cão, mas existem três mecanismos básicos definidos na PLE humana (Gaschen, 2012): 1) lesões ulcerativas ou erosivas da mucosa que levam a exsudação secundária de proteína; 2) disfunção linfática com extravasamento de linfa para o lúmen intestinal; e/ou 3) alterações na mucosa que comprometem a sua função de barreira, alterando a sua permeabilidade, com conseqüente perda de proteína para o lúmen intestinal (Craven & Washabau, 2019; Dossin & Lavoué, 2011).

A concentração plasmática de proteínas no organismo é influenciada por vários fatores como a capacidade de síntese hepática, a taxa de degradação endógena de proteínas e o grau de estimulação de produção de globulinas (Vaden, 2010). A albumina é uma proteína que é responsável por manter a pressão oncótica e a integridade vascular e realizar o transporte de alguns fármacos e substâncias endógenas, entre outras (Conner, 2017; Mazzaferro et al., 2002). Dada a importância destas funções, a albumina é das proteínas mais estudadas (Mazzaferro et al., 2002).

A nível intestinal, num animal saudável, a proteína que naturalmente se perde para o lúmen é digerida em aminoácidos e péptidos que são reabsorvidos para a circulação sanguínea para serem utilizados na síntese proteica no fígado (Vaden, 2010). Num cão saudável, a passagem de proteína para o lúmen intestinal ocorre de forma passiva através de um gradiente de pressão oncótica do interstício para o lúmen (Craven & Washabau, 2019).

Em cães com PLE, a perda das proteínas séricas para o lúmen intestinal é não seletiva, pois a perda ocorre à mesma taxa, independentemente do peso molecular (Dossin & Lavoué, 2011; Vaden, 2010). Contudo a diminuição sérica das proteínas pode diferir, uma vez que, proteínas com tempos de semi-vida mais longos, como a albumina, são mais afetadas que aquelas com tempos de semi-vida mais curtos (Craven & Washabau, 2019).

A hipoalbuminemia torna-se clinicamente relevante quando a concentração sérica de albumina é inferior a 2 g/dL. Esta perda de proteínas pode ser assintomática, mas pode refletir estados clínicos mais críticos, com formação de edemas e derrames, sobretudo quando a diminuição da concentração é grave (<1,5 g/dL) (Conner, 2017; Craven & Washabau, 2019; Vaden, 2010). No estado de hipoalbuminemia em que se encontram estes pacientes, a pressão oncótica intersticial excede a pressão oncótica intravascular, havendo passagem de fluido para o lúmen intestinal. Quando a capacidade do sistema linfático de drenar o fluido em excesso é ultrapassada, há acumulação de fluidos e formação de edemas (Mazzaferro et al., 2002). Um aumento da pressão hidrostática nos capilares ou a perda da integridade dos capilares também permite o movimento de fluido e favorece o surgimento de edemas (Conner, 2017). A hipoalbuminemia com consequente diminuição da pressão oncótica no TGI pode ainda resultar em translocação bacteriana e má absorção por estase intestinal (Mazzaferro et al., 2002). A má absorção pode resultar na perda de aminoácidos que são necessários para a síntese hepática de albumina (Mazzaferro et al., 2002).

Associada a doenças GI que culminam em perda de proteína, podem existir perdas de outros constituintes celulares que agravam o quadro clínico geral do paciente porque se manifestam por complicações sistêmicas.

A absorção de ácidos gordos é feita para os lácteos intestinais (Craven & Washabau, 2019). A maioria da gordura ingerida numa dieta normal é absorvida pelos lácteos e transportada para a circulação venosa (Sanderson, 2013). Os ácidos gordos são classificados em cadeia curta (AGCC < 6 carbonos), cadeia média (AGCM entre 6 e 12 carbonos) ou cadeia longa (AGCL com 12 carbonos) (Sanderson, 2013). A maioria dos lípidos provenientes da dieta são obtidos sob a forma de AGCL que são absorvidos nos enterócitos para formar quilomicrons que através dos lácteos, entram na circulação linfática (Craven & Washabau, 2019). Já os AGCM conseguem passar para a circulação portal, após absorção nos enterócitos, não passando pela circulação linfática (Sanderson, 2013). Em casos distúrbios GI, sobretudo a IL, como há perturbação do fluxo linfático, pode existir má absorção de lípidos (Sanderson, 2013). Por este motivo, cães com IL têm maior risco de deficiências em vitaminas lipossolúveis (Tolbert et al., 2022).

As vitaminas são compostos orgânicos que são necessários para diversos processos metabólicos no organismo, mas como não são produzidos pelos mamíferos, a sua obtenção é feita principalmente através da dieta (Tolbert et al., 2022). É por este motivo que são dos micronutrientes mais afetados por doenças GI (Tolbert et al., 2022). Das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), nos cães, a vitamina D é das mais afetadas nas enteropatias (Tolbert et al., 2022). O principal motivo prende-se com o facto da sua síntese não ocorrer por exposição à luz ultravioleta, mas sim através da dieta, após absorção GI, pelo que há um maior risco de deficiência em síndromes de má absorção (Tolbert et al., 2022). A vitamina D é absorvida no ID e tem de ser metabolizada em calcitriol, a sua forma biologicamente ativa, por duas etapas que envolvem o fígado e os rins (**Figura 1**) (Cline, 2012; Hall & Day, 2017). A vitamina D desempenha diversas funções no organismo, sendo uma das mais importantes o papel no controlo da homeostase do cálcio, que é essencial para diversos processos tais como contração muscular, coagulação sanguínea, indução da sinalização intracelular, entre outros (Council, 2006).

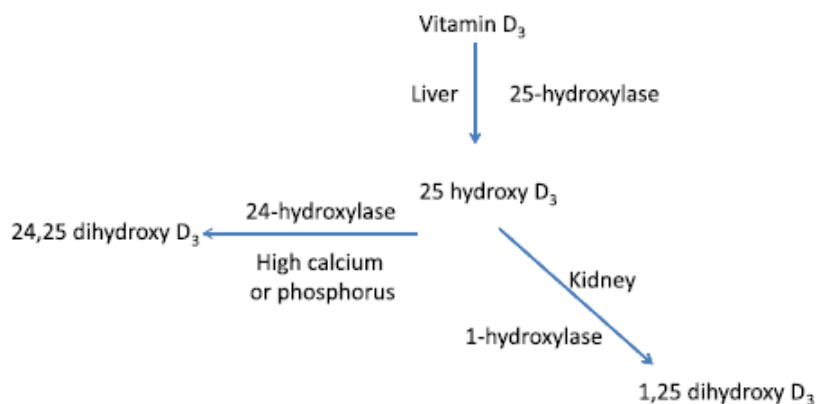


Figura 1- Esquema simplificado do metabolismo da vitamina D (Adaptado de Cline, 2012).

O cálcio existe em três formas no plasma: cálcio ionizado (forma livre biologicamente ativa) que corresponde no cão a 56% do cálcio total; cálcio não ionizado (ligado a aniões como fosfato, bicarbonato, lactato, entre outros) e o cálcio ligado a proteínas, como a albumina que representam, respetivamente, 10 e 34% do cálcio total (Schenck & Chew, 2008). As concentrações plasmáticas de cálcio vão depender do controlo da Paratormona

(PTH) que, para além de garantir a homeostase do cálcio por via óssea e renal, a nível intestinal, aumenta a hidroxilação da 25,OH vitamina D em calcitriol que, por sua vez, aumenta a absorção de cálcio no ID (Hall & Day, 2017). Pela relação complexa entre a vitamina D, cálcio e também o fósforo, é raro observar uma simples deficiência ou excesso de um destes, mas sim um desequilíbrio de dois ou até mesmo dos três em simultâneo (Cline, 2012).

As vitaminas do complexo B são hidrossolúveis e atuam como coenzimas em vários processos metabólicos no organismo. A sua deficiência tem especial impacto em sistemas com altas taxas metabólicas, tais como sistema nervoso, cardiovascular, GI e pele (Tolbert et al., 2022). Do ponto de vista clínico, a absorção das vitaminas hidrossolúveis B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina), apesar de complexa (**Figura 2**), é muito importante, uma vez que, alterações nas suas concentrações séricas, podem ajudar a determinar a localização de doenças intestinais (Hall et al., 2013). O ácido fólico ou folato, para além de se encontrar na dieta, é produzido pelo microbioma e absorvido ao nível do ID proximal (Hall et al., 2013). É geralmente conjugado numa forma de poliglutamato que, por ser pouco absorvível, tem de ser hidrolizada pela folato desconjugase, enzima da bordadura em escova antes de ser absorvido (Hall et al., 2013). Depois de absorvido, o ácido fólico passa para a circulação portal, onde a maioria é captada pelo fígado. Aqui, ou é libertado e segue para a circulação sistémica, ou é convertido em derivados do poliglutamato, que são armazenados (Council, 2006). A síntese de vitamina B12 é feita quase exclusivamente por bactérias sendo apenas encontrada em alimentos que tenham sido fermentados e/ou em produtos de animais que a tenham obtido através da sua microflora intestinal (Sanderson, 2013). A cobalamina, cuja absorção ocorre exclusivamente no íleo, depende da ligação a proteínas R (haptocorrinas) e ao fator intrínseco (*Intrinsic factor*- IF)-B12 antes de ser absorvida nos enterócitos por endocitose (Hall et al., 2013; Washabau, 2013). No cão, o IF-B12 tem origem gástrica e pancreática (Hall et al., 2013). Para que a cobalamina possa entrar nos tecidos e ser posteriormente excretada pela biliar, ocorre a sua ligação à transcobalamina-2 (Hall et al., 2013). As deficiências em cobalamina no cão podem estar associadas a má absorção intestinal por doenças crónicas graves que, no íleo, promovem a destruição ou redução da expressão do IF-B12 nos enterócitos (Allenspach et al., 2007). Como no cão o pâncreas é a principal fonte de IF-B12, outra das causas

possíveis de hipocobalaminemia é a insuficiência pancreática exócrina (*Exocrine pancreatic insufficiency- EPI*) (Allenspach et al., 2007; Hall et al., 2013).

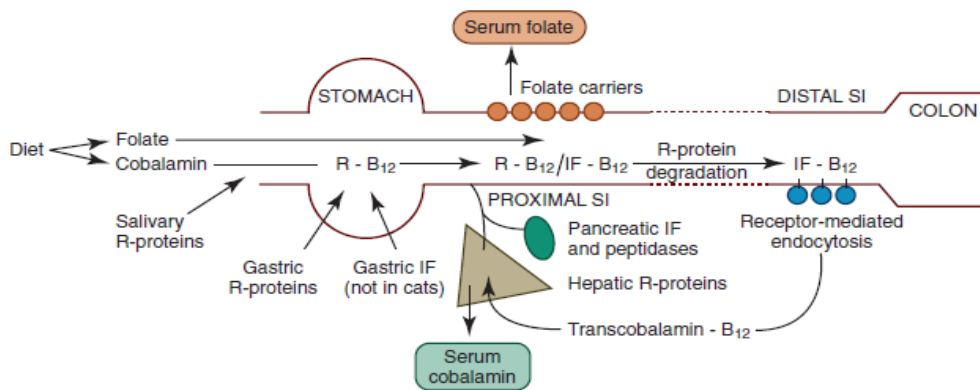


Figura 2- Representação esquemática do processo de absorção do ácido fólico e cobalamina (Adaptado de Hall & Day, 2017).

Em medicina humana, a ocorrência de tromboembolismo é uma das complicações conhecidas de PLE associada a IBD e nos cães essa associação tem vindo a ser demonstrada (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021; Dossin & Lavoué, 2011; Goodwin et al., 2011; Jacinto et al., 2017). À semelhança da medicina humana, os mecanismos pelos quais a PLE leva a tromboembolismo ainda não se encontram bem definidos. Pensa-se que se trata de um processo multifatorial, nomeadamente inflamação sistêmica, alteração na absorção de vitamina K, perda de Antitrombina III (AT III), hiperagregação plaquetária e compromisso vascular, que promove um estado de hipercoagulabilidade (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021; Craven & Washabau, 2019). Contudo, no estudo realizado por Goodwin et al. (2011), trombocitose e leucocitose foram apontadas como causas mais prováveis para o estado de hipercoagulabilidade, ao invés da potencial perda de AT III. A hipercoagulabilidade pode ocorrer também pelo efeito pró-trombótico dos glucocorticoides, mas estes efeitos adversos têm de ser mais estudados (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021; Gaschen, 2012). De acordo com os estudos que foram analisados por Allenspach & Iennarella-Servantez (2021), complicações resultantes do estado de hipercoagulabilidade ocorreram em 10% dos casos de PLE.

5- Apresentação clínica e alterações laboratoriais

A PLE é uma síndrome que pode afetar cães mais jovens ou mais velhos e, em algumas raças, é conhecida uma predisposição, tais como YST, *Rottweiler*, *Shar-pei*, Pastor alemão, SCWT, Maltês, *Basenji* e *Lundhund* Norueguês (Bota et al., 2016; Dossin & Lavoué, 2011; Peterson & Willard, 2003).

A apresentação clínica típica de cães com PLE é semelhante à apresentação de doenças crônicas GI, embora os sinais clínicos variem consoante a causa subjacente, o segmento do TGI afetado, a duração e a gravidade da doença (Hall & Day, 2017). Os sinais clássicos são diarreia crônica intermitente típica de ID (**Tabela 26**), com ou sem vômitos, hiporexia/anorexia e perda de peso (Dossin & Lavoué, 2011). Há animais que podem estar assintomáticos e outros cuja sintomatologia é mais grave, reflexo de complicações da doença.

Tal como já foi referido, na PLE, a perda não seletiva de proteínas e outros constituintes plasmáticos, assim como as lesões a nível da mucosa intestinal, têm consequências sistémicas que se repercutem no estado clínico do paciente. As complicações mais frequentemente associadas a PLE são as que resultam da hipalbuminémia grave (< 2 g/dL), nomeadamente derrames cavitários (e.g., ascite e efusão pleural) e edemas periféricos em que, ao exame físico, é visível a acumulação dos fluidos e também eventuais consequências, como desconforto e dificuldades respiratórias.

As consequências do estado de hipercoagulabilidade a que estes pacientes estão sujeitos podem ser potencialmente fatais, nomeadamente pelo desenvolvimento de doença tromboembólica. Alguns cães podem ocasionalmente apresentar paraparésia aguda ou paraplegia devido a tromboembolismo aórtico (Simmerson et al., 2014).

Com a perda intestinal de albumina é expectável que a concentração sérica de cálcio total esteja diminuída, já que uma parte cálcio existente no organismo se encontra ligado à albumina (Gaschen, 2016). Para além da medição da concentração sérica de cálcio total, tem se revelado importante a medição do cálcio ionizado, já que estes em PLE se encontram frequentemente diminuídos (Kimmel et al., 2000). No que diz respeito a sintomatologia, foram raros os casos de cães com PLE com convulsões secundárias a hipocalcemia grave (Whitehead et al., 2015). As causas específicas para a diminuição da

concentração de cálcio ionizado em PLE ainda não estão totalmente clarificadas. Aponta-se, no entanto, para que a diminuição da vitamina D esteja envolvida, já que a sua absorção intestinal pode estar comprometida. Para além disso, devido à perda de apetite que estes pacientes geralmente apresentam, o aporte na dieta de vitamina D é reduzido, diminuindo ainda mais a sua concentração (Goodwin et al., 2011; Woods et al., 2019). A hipovitaminose D é um achado comum em animais com CE e foi associada a um prognóstico negativo em cães com PLE (Allenspach et al., 2017). Foi reportado um caso de episódios convulsivos por hipocalcémia e hipovitaminose D secundária a PLE, num cão de raça *cocker spaniel* (Woods et al., 2019).

A diminuição da concentração sérica de magnésio está reportada em PLE e pode ocorrer quer por perda para o lúmen intestinal ou até mesmo associada a perda fluidos do TGI, por vômitos ou diarreia (Kimmel et al., 2000). De acordo com um estudo publicado por Bush et al. (2001), a hipomagnesémia associada a PLE pode influenciar o eixo cálcio-PTH- vitamina D. A diminuição da concentração sérica de cálcio ionizado estimula a libertação de PTH das glândulas paratiróides que atua na reabsorção de cálcio a nível renal e ósseo (Gaschen, 2016). Como os iões magnésio são necessários para a síntese e libertação de PTH para a circulação sanguínea, a hipomagnesémia pode conduzir a um hipoparatiroidismo secundário, não havendo uma resposta adequada à hipocalcémia do animal (Bush et al., 2001; Woods et al., 2019). Os distúrbios eletrolíticos do cálcio e magnésio podem induzir complicações a nível neuromuscular, cardíaco e metabólico (Kimmel et al., 2000).

As deficiências em cobalamina e/ou folato, apesar de não terem uma influência direta na perda intestinal de proteína, são parâmetros importante por serem indicativos de doenças de ID associadas a má-absorção (Littler, 2013). A hipocobalaminémia é um achado frequente em PLE associada a CE, e foi identificada como tendo a mesma importância no prognóstico que a hipoalbuminémia (Dossin & Lavoué, 2011). Esta deficiência tem efeitos negativos no metabolismo e pode atrasar a resolução da inflamação intestinal (Gaschen, 2012).

Os défices imunológicos documentados são vários em PLE humana, tais como disfunção dos anticorpos, depleção de células B e T e diminuição de IgA, IgG e IgM.

Apesar de haver poucos estudos que o confirmem em medicina veterinária, é expectável que seja semelhante no cão (Craven & Washabau, 2019).

Tabela 26- Diferenças entre diarreia de intestino delgado e intestino grosso (Adaptado de Willard, 2020).

Características	Intestino Delgado	Intestino Grosso
Fezes		
Volume	Geralmente aumentado	Geralmente diminuído
Consistência	Muito líquida a semi-formada (escala fecal de 6-7/7)*	Semi-formada, gelatinosa (escala fecal de 4-5/7)*
Presença de muco	Pouco comum	Pode estar presente
Presença de sangue	Melena (raro)	Hematoquézia (pode estar presente)
Defecação		
Frequência	Normal a Aumentada (2-4 vezes por dia)	Aumentada (> 3 vezes por dia)
Tenesmo	Pouco comum	Pode estar presente
Urgência	Pouco comum	Presente
Outras		
Vómitos	Pode estar presente	Pode estar presente
Perda de peso	Expectável	Pouco comum

(* Com base na tabela de classificação fecal do *Purina Institute*)

6- Abordagem diagnóstica

A recolha das informações do animal, dos sinais clínicos e do exame físico realizado é o primeiro passo na abordagem diagnóstica. O diagnóstico de PLE pode ser desafiante já que os sinais clínicos associados não são específicos de enteropatias primárias, podendo refletir doenças infecciosas/parasitárias e enteropatias secundárias (isto é, distúrbios extra GI) (Berghoff & Steiner, 2011; Volkmann et al., 2017). Como a PLE é um diagnóstico de exclusão, a abordagem diagnóstica (**Tabela 27**) nestes pacientes deve ser feita de forma a excluir todas as outras possíveis causas.

Tabela 27- Abordagem inicial de diagnóstico para pacientes com sinais clínicos GI (Adaptado de Simpson & Jergens, 2011).

Integrar a descrição do paciente, anamnese e exame físico	Predisposição racial, ambiente, tipo de dieta, sinais GI, achados localizados
Deteção de agentes parasitários e infecciosos	Análises fecais (e.g., <i>Giardia</i> sp.)
Executar exames clinicopatológicos	
Deteção de doença extra GI	Hemograma, perfil bioquímico, UA, +- TLI, teste de estimulação de ACTH, ácidos biliares pré e pós-prandiais
Deteção/caracterização de doença GI	Hipoproteinémia, hipocalcémia, hipocolesterolémia, leucopénia, leucocitose. Diminuição de cobalamina e folato
Executar testes imagiológicos	
Deteção de doença extra GI	Ecografia abdominal (fígado, pâncreas, baço, linfonodos, massas e efusões)
Deteção/caracterização de doença GI	Radiografia, ecografia abdominal (deteção de intussusceções, obstruções, massas focais, espessamento intestinal, perda de estratificação intestinal. Aparência hipocogénica e presença de estrições/pontilhados hipercogénicos)

6.1- Análises laboratoriais

A PLE é um diagnóstico de exclusão, pelo que outros diagnósticos diferenciais para sinais GI crónicos devem começar por ser descartados. Em cães com sinais GI crónicos, o parasitismo intestinal deve começar por ser descartado antes de avançar para outros testes de diagnóstico mais invasivos, complexos e dispendiosos (Berghoff & Steiner, 2011). No caso concreto de PLE, o parasitismo intestinal não é das principais causas, mas

deve ser feito o despiste com análises fecais para pesquisa de parasitas. A abordagem laboratorial a realizar perante sinais GI passa pela determinação de imunoreatividade para lípase pancreática canina (*Canine pancreatic lipase immunoreactivity* – cPLI) para descartar pancreatite. A EPI é outra das afeções a descartar perante perda de peso e fezes moles em cães e o teste de eleição é a imunoreatividade sérica semelhante à tripsina canina (*Canine trypsin-like immunoreactivity* – cTLI). O hipoadrenocorticismo atípico, ou seja, sem distúrbios eletrolíticos, origina sinais GI e ou presença de efusões por hipoalbuminémia e deve ser descartado com medição da concentração do cortisol basal no plasma ou soro. Valores $> 2 \mu\text{g/dL}$ permite descartar hipoadrenocorticismo. Em cães que a concentração seja $< 2 \mu\text{g/dL}$, a possibilidade de existir hipoadrenocorticismo tem de ser descartada com testes de estimulação da hormona adrenocorticotrófica (*Adrenocorticotropic Hormone* ACTH) que é o *gold standard* (Berghoff & Steiner, 2011; Craven & Washabau, 2019).

Quando se trata de pacientes com PLE, o hemograma geralmente está normal, podendo mostrar ligeiras alterações como neutrofilia em face dos processos inflamatórios subjacentes e/ou linfopenia por perda intestinal, geralmente associada a IL (Melzer & Sellon, 2002). Outras alterações podem ocorrer por processos concomitantes como por exemplo eosinofilia associada a parasitismo (Berghoff & Steiner, 2011).

No que diz respeito ao perfil bioquímico, a hipoalbuminémia (concentração de albumina sérica igual ou inferior a 2 g/dL) é o achado clinicopatológico chave para a deteção de PLE. A medição da albumina sérica é fundamental e já foi indicada como um fator de prognóstico negativo (Allenspach et al., 2007; Berghoff & Steiner, 2011; Gaschen, 2012). Dependendo da sua gravidade, a hipoalbuminémia pode ou não estar associada a sintomatologia clínica. Quando a diminuição é ligeira, esta pode ser um achado de exames de rotina. Quando a perda é grave, sinais associados à diminuição da pressão oncótica surgem, como efusões e edema (Gaschen, 2012; Littler, 2013). Na presença de efusões, uma amostra do fluido pode ser recolhida, idealmente ecoguiada, para análise. O tipo mais comum de fluido associado a PLE é o transudado puro (Littler, 2013). É expectável que, em pacientes com PLE, a concentração sérica de globulinas também esteja diminuída pela perda não seletiva de proteína intestinal. Contudo, apesar da presença de panhipoproteinémia ser um sinal clássico de PLE, é variável. É possível que um cão apresente hiperglobulinémia por infeção ou parasitismo (exemplo Erliquiose

ou Dirofilariose), neoplasias (como o linfoma intestinal e mieloma múltiplo) e reações inflamatórias graves (Hall et al., 2013; Hall & Day, 2017). Um dos exemplos é a enteropatia dos *Basenji* que, apesar de pouco frequente, é uma doença proliferativa grave que resulta num aumento da produção de imunoglobulinas. Nestes casos, é possível encontrar uma hipoalbuminémia associada a valores normais ou aumentados de globulinas. Este aumento das globulinas pode ser alto o suficiente para que os valores de proteínas totais estejam dentro dos valores de referência (Littler, 2013). Posto isto, é fundamental que a medição da concentração da albumina sérica seja feita em detrimento da medição da concentração da proteína total sérica na abordagem diagnóstica à PLE (Peterson & Willard, 2003). As enzimas hepáticas fosfatase alcalina (*Alkaline phosphatase*- ALP) e alanina aminotransferase (*Alanine aminotransferase*- ALT) podem estar ligeiramente aumentadas no soro ou plasma por hepatopatias reativas em pacientes com CE, mesmo na ausência de hepatopatia primária (Berghoff & Steiner, 2011). A hipocolesterolémia também é um dos achados frequentes em doenças intestinais como IL por má absorção e por perda da linfa para o lúmen intestinal (Berghoff & Steiner, 2011).

Após a identificação da hipoalbuminémia, o passo seguinte é determinar a sua origem, ou seja, devem ser descartadas outras possíveis causas de diminuição de albumina. (Gaschen, 2012; Hall et al., 2013). Os dois grandes diagnósticos diferenciais para hipoalbuminémia são PLN e Insuficiência hepática (*Hepatic insufficiency* - HI).

A combinação de hipoalbuminémia com sinais GI crónicos não é suficiente para assumir uma PLE, pois a PLN e HI também podem apresentar estes sinais (Peterson & Willard, 2003). Para descartar PLN é fundamental fazer urianálise (UA) com medição do rácio proteína: creatinina urinário (RPCU). A nível bioquímico, a hipocolesterolémia é um achado de PLE que não é comum em PLN (Hall et al., 2013).

Diferenciar PLE de HI pode ser mais desafiante. Relativamente a achados bioquímicos, a hipoalbuminémia, hipocolesterolémia e diminuição da ureia nitrogenada (*Blood urea nitrogen* - BUN) podem estar associados a ambas (Peterson & Willard, 2003). A realização de testes de função hepática (medição dos ácidos biliares pré e pós-prandiais), se normais, permite eliminar HI. Quando há aumento da concentração sérica de ácidos biliares, pode ser por causas GI e hepáticas. Nestes casos, pode ser necessário recorrer a biópsias do trato GI e do fígado para diferenciar hepatopatias reativas a doença

GI de doenças hepáticas primárias (Peterson & Willard, 2003). É importante reconhecer que pacientes com PLN ou HI podem ter PLE concomitante (Hall et al., 2013). Quando a PLN e HI são descartadas, e não existem evidências de hemorragias GI nem de doença cutânea exsudativa que possam induzir perdas de proteína, a PLE é o diagnóstico mais provável (Salavati Schmitz et al., 2019).

Por haver riscos de complicações associadas a PLE, estas devem ser avaliadas e corrigidas para melhorar o estado clínico do paciente. A realização de um ionograma para identificação de possíveis distúrbios eletrolíticos é fundamental, nomeadamente a medição do cálcio ionizado pelo risco de hipocalcemia. A hipovitaminose D pode ser uma das causas da hipocalcemia, já que é um parâmetro associado a CEs e é relevante por estar associado a prognóstico negativo (Allenspach et al., 2017).

A avaliação da função de hemóstase, através de um painel de coagulação que inclua a medição do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, AT III e D-dímeros, pode ser útil por eventual tromboembolismo (Dossin & Lavoué, 2011; Simpson & Jergens, 2011). Também pode ser realizada uma tromboelastografia (TEG), que é um método que avalia e quantifica os estados de hipercoagulabilidade (Goodwin et al., 2011). É um teste viscoelástico rotativo *ex vivo* que produz uma representação gráfica da formação e destruição de trombos através do sangue total (Goodwin et al., 2011). A tromboelastometria rotacional (*Rotational thromboelastometry-ROTEM*) é uma versão mais moderna do TEG e que já foi usado para avaliar o estado de hipercoagulabilidade em cães com PLE (Nagahara et al., 2021).

A concentração de cobalamina e folato deve ser medida em todos os pacientes com CE para avaliar a necessidade de suplementação por ser um indicador de risco para resultados clínicos negativos e para refratariedade ao tratamento (Allenspach et al., 2007; Berghoff & Steiner, 2011). A presença de concentrações de cobalamina sérica dentro dos intervalos de referência não exclui a presença de doença de ID porque é possível que as reservas corporais do paciente ainda sejam suficientes para manter uma concentração sérica normal. Como a cobalamina é um cofator para uma via enzimática na qual o folato é usado, em casos de hipocobalaminemia, o folato não é utilizado e acumula-se e pode estar normal mesmo em situações de má absorção (Salavati Schmitz et al., 2019).

6.2- Imagiologia

A imagiologia, nomeadamente a ecografia, é um meio de diagnóstico complementar muito útil em afeções do TGI, incluindo a PLE.

A ecografia abdominal a nível intestinal permite a avaliação da espessura da parede, estratificação das camadas da parede intestinal e identificação de alterações intestinais que, no caso de PLE, têm valor diagnóstico (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021). No estudo retrospectivo de Sutherland-Smith et al. (2007), em que foi avaliada a presença ecográfica de estriações hiperecogénicas da mucosa intestinal concluíram que, em 96% dos casos, estavam associadas à presença de dilatação dos lácteos nas amostras histológicas. Em 78% dos cães, as estriações da mucosa estavam associadas a sinais clínicos e alterações clinicopatológicas de PLE. Outro dos achados do estudo foi a presença de manchas (*speakles*) hiperecóicas em 70% dos cães, que os autores especulam que sejam uma secção parcial de lácteos dilatados ou então acumulações focais de muco, detritos celulares, proteínas ou gás nas criptas intestinais, sendo a seu significado clínico desconhecido. A ascite estava presente em 95% dos cães com hipoalbuminémia e 90% dos cães com panhipoproteinémia. Esta efusão abdominal estava presente em 87% dos cães com estriações da mucosa intestinal. Gaschen et al. (2008) realizaram um estudo em que concluíram que, ao nível da mucosa, a presença de estriações ou “manchas” (*speakles*) hiperecogénicas, associadas a dilatação dos lácteos, tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 96% para PLE, mas ainda não foi estudado o seu valor prognóstico.

Outra das vantagens do exame ecográfico é a identificação de líquido livre, outras lesões intestinais, massas e linfadenopatias. Também auxilia na distinção entre causas inflamatórias de neoplásicas (Dossin & Lavoué, 2011; Peterson & Willard, 2003), para além de se conseguir retirar informação diagnóstica de outros órgãos alterados além da mucosa intestinal, através de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) (Gaschen et al., 2008). A ecografia abdominal pode ser também um pré-requisito para seleção do método de recolha de biópsias. A identificação de lesões focais ou irregulares que, não alcançáveis pelo endoscópio, é uma condicionante à recolha por laparotomia (Dossin & Lavoué, 2011).

6.3- Biomarcadores

Em medicina humana, os biomarcadores são ferramentas úteis na avaliação e monitorização de remissão de doenças GI e também na identificação do agravamento do estado clínico, mesmo antes do desenvolvimento de sintomatologia. Isto permite o estabelecimento de um plano de tratamento preventivo (Otoni et al., 2018). À semelhança da medicina humana, em Medicina Veterinária tem vindo a ser estudada a viabilidade de biomarcadores laboratoriais para doenças GI, com o intuito de se tornarem ferramentas úteis na sua avaliação e, possivelmente, prognóstico. Os biomarcadores laboratoriais têm a vantagem de serem testes pouco ou nada invasivos e, geralmente, simples de executar. São, portanto, uma alternativa válida a métodos como a endoscopia, que são influenciados pela experiência do operador e um procedimento relativamente invasivo (Equilino et al., 2015; Otoni et al., 2018).

No que diz respeito à PLE e CE, vários biomarcadores têm sido estudados, nomeadamente proteína-C reativa (*C-reactive protein*- CRP), inibidor da alfa 1 protease (*Alpha 1-proteinase inhibitor* - α 1-PI) anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (*Perinuclear antineutrphil cytoplasmic autoantibodies*- pANCAs), calgranulina-C (S100A12) e calprotectina. Atualmente os únicos testes comercialmente disponíveis são a medição da concentração de cobalamina, CRP e α 1-PI. A CRP é uma proteína de fase aguda positiva, produzida no fígado, em resposta a inflamação, infeção ou neoplasias e identificada como um biomarcador sensível para inflamação (Otoni et al., 2018). Esta já foi também indicada como marcador de PLE, nomeadamente no estudo de Equilino et al. (2015), onde 13 de 18 cães com PLE apresentavam aumentos de CRP, comparativamente a apenas dois cães com FRE. Contudo, não há um consenso na sua utilidade diagnóstica e, como se trata de um marcador não específico de inflamação, a sua validade nos estudos vai depender de muitos fatores (Craven & Washabau, 2019).

O α 1-PI apresenta um tamanho semelhante ao da albumina e também é sintetizado no fígado. Como tem atividade anti-proteolítica, é resistente à hidrólise e não é digerido ou degradado por proteases digestivas ou bacterianas e, portanto, é excretado intacto pelas fezes. É por estas características que, em medicina humana, é utilizado como marcador de PLE. Em Medicina Veterinária, a sua utilidade como biomarcador de PLE já foi demonstrada em cães (Equilino et al., 2015; Heilmann et al., 2016), mas, atualmente, a

análise só se encontra disponível no Laboratório Gastrointestinal da *Texas A&M University- School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences.*, nos Estados Unidos da América. Para a medição, são necessárias três amostras de fezes frescas, centrifugadas, de três dias consecutivos. A colheita tem de ser feita para tubos calibrados, fornecidos pelo laboratório, e a amostra tem de ser imediatamente congelada e transportada (Dossin & Lavoué, 2011; Vaden, 2010). A avaliação da α 1-PI permite uma melhoria na precisão diagnóstica em cães com PLE, mas a concentração pode estar aumentada pela administração de glucocorticoides (Heilmann et al., 2016).

Apesar de vários biomarcadores já se encontrarem disponíveis, o *gold standard* para PLE em cães não foi ainda estabelecido, pelo que deve ser uma área de estudo a aprofundar (Craven & Washabau, 2019).

6.4- Realização de biópsias intestinais

Até ao momento, não existem meios de diagnóstico não invasivos para PLE, já que são necessárias biópsias para chegar a um diagnóstico definitivo. A exceção é o linfoma, que pode ocasionalmente ser diagnosticado por CAAF ecoguiada da mucosa intestinal, linfonodos mesentéricos e baço/fígado (Craven & Washabau, 2019).

A realização de biópsias intestinais pode ser feita através de endoscopia ou laparotomia exploratória (Gaschen, 2012). Há vantagens e desvantagens na escolha dos métodos (**Tabela 28**) e a decisão depende da disponibilidade de um método e do estado clínico do paciente, já que cães com hipoalbuminemia grave não são bons candidatos anestésicos e pode ser preferível adiar o procedimento para evitar riscos excessivos (Gaschen, 2012).

A laparotomia permite obter uma amostra de espessura total e de locais que podem ser inatingíveis com endoscópio (Vaden, 2010). Para além disso, biópsias de outros órgãos podem ser recolhidas se necessário. Regra geral, as biópsias de espessura total são superiores às obtidas por endoscopia, já que permitem uma observação transmural do TGI, aumentando a probabilidade de alcançar um diagnóstico definitivo e são também menos suscetíveis a danos relacionados com a recolha das mesmas (Veiga-Parga & Palgrave, 2021). Estas biópsias permitem ainda a observação de todas as camadas

intestinais e a avaliação de invasão das mesmas, contudo podem falhar lesões focais intestinais (Veiga-Parga & Palgrave, 2021). Em animais com PLE, existe um maior risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias como deiscência de suturas, atraso na cicatrização e tromboembolismo. Enxertos de serosa no local da biópsia podem ajudar a reduzir a probabilidade de perda de fluido durante a laparotomia (Vaden, 2010).

Tabela 28- Vantagens e desvantagens da obtenção de biópsias gastrointestinais por laparotomia e por endoscopia (Adaptado de Veiga-Parga & Palgrave, 2021).

	Vantagens	Desvantagens
Laparotomia	Melhor qualidade das amostras e com menos artefactos	Mais invasivo
	Maior quantidade de tecido a ser analisado	Maior risco de complicações
	Permite avaliação de toda a parede intestinal	Pode falhar lesões focais da mucosa
	Todas as áreas do trato gastrointestinal podem ser amostradas	Apenas consegue examinar superfícies serosas
	Inspeção/amostragem de outros órgãos, se necessário	
Endoscopia	Menos invasivo	Requer prática para a recolha das amostras
	Menor risco de complicações	Amostra geralmente sujeita a artefactos
	Múltiplas áreas de mucosa podem ser amostradas	Algumas áreas do trato gastrointestinal não são alcançáveis
	A aparência da mucosa consegue ser avaliada	Requer equipamento específico e prática para a recolha das amostras

A endoscopia está associada a menos complicações o que a torna uma boa escolha na maioria dos pacientes (Craven & Washabau, 2019). Durante a endoscopia, pelo menos oito biópsias de boa qualidade devem ser obtidas de cada órgão acessível: estômago, duodeno íleo e cólon e as amostras obtidas por endoscopia podem não ter valor diagnóstico se não se tiver informação de todas as camadas intestinais. Os achados endoscópicos em PLE variam desde uma mucosa normal ulcerações (**Figura 3, A**) até uma mucosa mais friável (Bota et al., 2016) com alterações mais graves como aumento dos lipogranulomas, erosões e ulcerações (**Figura 3, C**) (Dossin & Lavoué, 2011). A

presença de vilosidades brancas na mucosa, correspondem a lácteos dilatados que, embora seja sugestivo de IL (**Figura 3, B**), muitas vezes as biópsias endoscópicas não são diagnósticas. Segundo Larson et al. (2012), a aparência geral da mucosa duodenal e particularmente a presença vilosidades brancas, carece de valor diagnóstico de IL pela sua baixa especificidade e moderada sensibilidade, pelo que é necessário a recolha de biópsias para diagnóstico definitivo. Mais recentemente, Simmerson et al. (2014) demonstraram que a IL pode ser diagnosticada através de biópsias no duodeno, facto que é muito importante já que o estado clínico de pacientes com PLE (e.g., efusões, diminuição da pressão oncótica etc.) os torna inelegíveis para laparotomia visando obtenção de biópsias de espessura total.

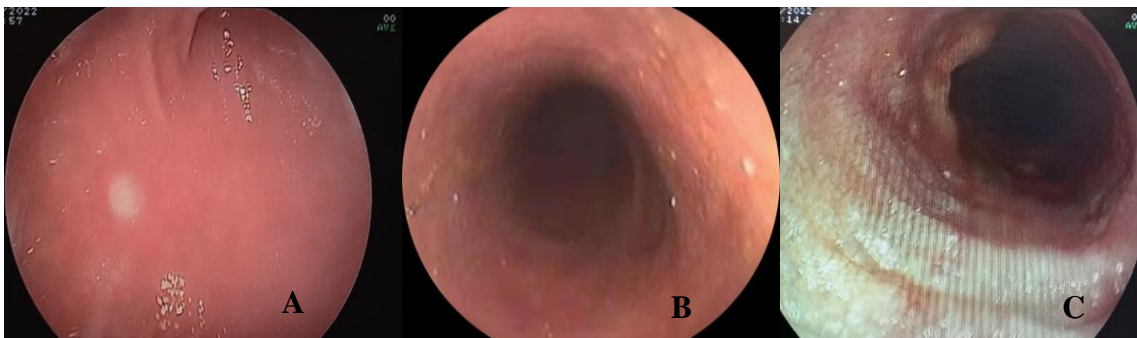


Figura 3- Aparência endoscópica da mucosa duodenal em cães. **A**, mucosa normal. **B**, cão com IL. **C**, cão com LPE. (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).

6.5- Avaliação histopatológica

A obtenção de biópsias intestinais é fundamental para a avaliação de doenças GI e para a caracterização da extensão e gravidade dos processos inflamatórios. Contudo, a interpretação das amostras é difícil e existem inúmeros esquemas de classificação histopatológica que não são uniformemente aceites em diversos laboratórios (Allenspach et al., 2019). Posto isto, foi desenvolvido pela *World Small Animal Veterinary Association GI Standardization Group* um modelo para caracterização histopatológica da natureza e gravidade da inflamação e alterações morfológicas ao nível da mucosa. Esta criação tenta

reduzir a avaliação subjetiva entre patologistas e instituições, de forma a uniformizar diagnósticos (Day et al., 2008).

Relativamente aos achados histopatológicos de cães com PLE, no estudo feito por Simmerson et al. (2014) em YST com PLE, as características histopatológicas mais constantes foram dilatação dos lácteos (**Figura 4, A**), microvilosidades atrofiadas, fibrose da mucosa e dilatação das criptas (**Figura 4, B**), sendo que, em todos os casos analisados, havia presença de infiltrados inflamatórios, alguns mais ligeiros do que outros. 20% dos cães não apresentavam IL, o que sugere que nesta raça a doença pode ser secundária a outra patologia, como dilatação das criptas ou inflamação. Também no estudo retrospectivo de Bota et al. (2016), a presença de inflamação linfoplasmocitária e dilatação dos lácteos e criptas foram achados histopatológicos frequentes em YST com PLE. Wennogle et al. (2017) compararam as características histopatológicas de cães de diversas raças com CEs e concluíram que havia diferenças entre cães normoalbuminémicos e hipoalbuminémicos. No geral, a presença de infiltrados linfoplasmocitários e eosinofílicos, que caracterizam as CEs, manteve-se em ambos, mas outro tipo de lesões como distensão das criptas, presença de linfócitos intraepiteliais, dilatação dos lácteos, neutrófilos na lâmina própria e lesão e atrofia das microvilosidades foram achados em maior proporção em cães com PLE. A hipótese que os autores apresentam prende-se com a possibilidade destas lesões morfológicas indicarem um processo mais grave a decorrer no ID, mas que são necessárias mais evidências para o determinar.

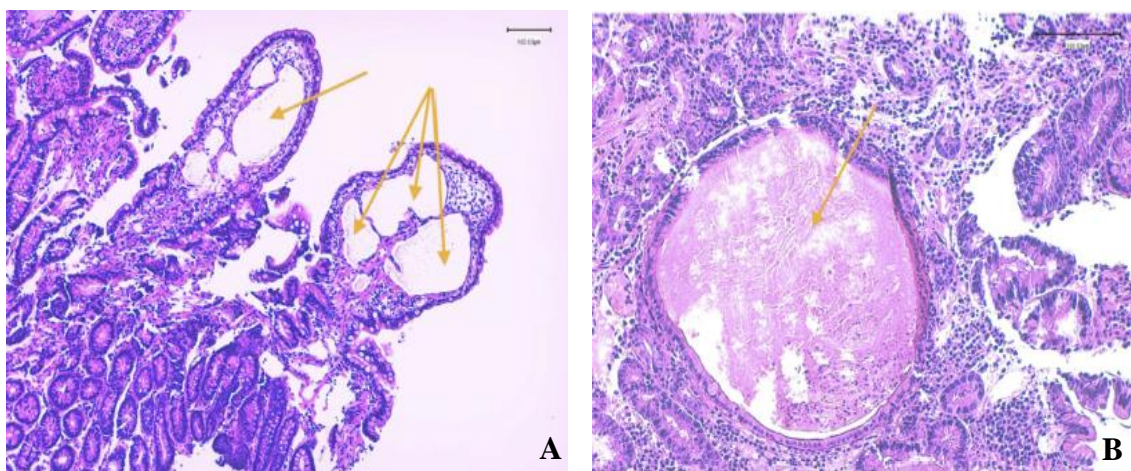


Figura 4- Cortes histológicos de ID (coloração hematoxilina-eosina com ampliação de 40X). **A**, Dilatação de lácteos intestinais (setas). **B**, dilatação de cripta intestinal (seta). (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).

7- Índices de atividade clínica

Com o intuito de avaliar a gravidade de determinadas doenças e guiar o tratamento, em medicina humana, ao longo dos anos, foram criados vários índices de atividade clínica. Isto é, sistemas de pontuação que atribuem um grau de gravidade, com base em sinais clínicos e parâmetros laboratoriais. Para colmatar a necessidade de uma ferramenta semelhante em Medicina Veterinária para inflamação intestinal, Jergens et al. (2003) criaram o índice de atividade clínica da doença inflamatória intestinal no cão (*Canine inflammatory bowel disease activity index* - CIBDAI). A gravidade da doença é determinada após o somatório da pontuação (entre zero e três pontos) atribuída a seis sinais clínicos: atitude/atividade, apetite, presença de vômito, consistência das fezes, frequência das fezes e perda de peso. A doença é depois classificada como insignificante, leve, moderada ou grave. Mais tarde, Allenspach et al. (2007), com o objetivo de criar um índice com capacidade preditiva de prognóstico negativo em CEs em cães, criaram o índice de atividade clínica das enteropatias crônicas no cão (*Canine chronic enteropathy clinical activity index* - CCECAI) (**Tabela 29**). Neste sistema, foi acrescentando ao CIBDAI, a avaliação de outros parâmetros, nomeadamente valores de albumina, presença de ascite/edemas e o grau de prurido. Como o CCECAI inclui a avaliação dos níveis de albumina, para além dos outros sinais associados a doenças GI, pode ser uma ferramenta clínica útil em casos de PLE. A gravidade é determinada após o somatório da pontuação em pouco significativa (pontuação total entre zero e três), ligeira (pontuação total entre quatro e cinco), moderada (pontuação total entre seis e oito), grave (pontuação total entre nove e 11) ou muito grave (pontuação total ≥ 12). Ainda assim, ambos os índices são ferramentas semi-objetivas para avaliação da gravidade da doença e da resposta ao tratamento dos pacientes (Heilmann et al., 2018), sendo sistemas cuja avaliação tem por base a opinião do médico veterinário e ainda não há provas que se correlacionem com os achados histológicos (Allenspach et al., 2007; Heilmann et al., 2014, 2018). Heilmann et al. (2014) supõem que esta falta de correlação se possa justificar, por um lado pela natureza localizada da doença, mas também pela natureza inflamatória da doença, que pode afetar a função e estrutura da mucosa intestinal.

Tabela 29- CCECAI: índice de atividade clínica das enteropatias crônicas no cão (Adaptado de: Allenspach et al., 2007; Jergens et al., 2003).

Parâmetro	0 = sem alteração	1 = alteração leve	2 = alteração moderada	3 = alteração pronunciada
Atitude/ atividade	Normal	Ligeiramente diminuída	Moderadamente diminuída	Gravemente diminuída
Apetite	Normal	Ligeiramente diminuído	Moderadamente diminuído	Gravemente diminuído
Vômito	Ausente	Ligeiro: 1x por semana	Moderado: 2-3x por semana	Grave: > 3x por semana
Consistência das fezes	Normal	Ligeiramente moles	Fezes moles	Diarreia líquida
Frequência de defecação	Normal	Ligeiramente aumentada: 2-3x por dia ou presença de sangue e/ou muco nas fezes	Moderadamente aumentada: 4-5x por dia	Gravemente aumentada: > 5x por dia
Perda de peso	Sem perda de peso	Ligeira: < 5% do peso corporal	Moderada: 5-10% do peso corporal	Grave: > 10% do peso corporal
Níveis de albumina	> 2 g/dl	1,5 - 1,9 g/dl	1,2 - 1,4 g/dl	< 1,2 g/dl
Ascite/ edemas periféricos	Ausentes	Ligeiro	Moderado	Grave e/ou na presença de efusão pleural
Grau de prurido	Ausente	Episódios ocasionais	Episódios regulares, mas não acorda para se coçar	Constante e acorda para se coçar

8- Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica em animais com PLE é multimodal, e deve ser feita por etapas (**Figura 5**), pelo facto de se tratar de uma síndrome que contempla diversas etiologias, que podem ser difíceis de diferenciar entre si e cuja resposta ao tratamento pode ser essencial para essa mesma diferenciação. Esta abordagem visa, sobretudo, a remissão clínica do paciente e a normalização dos valores de albumina sérica.

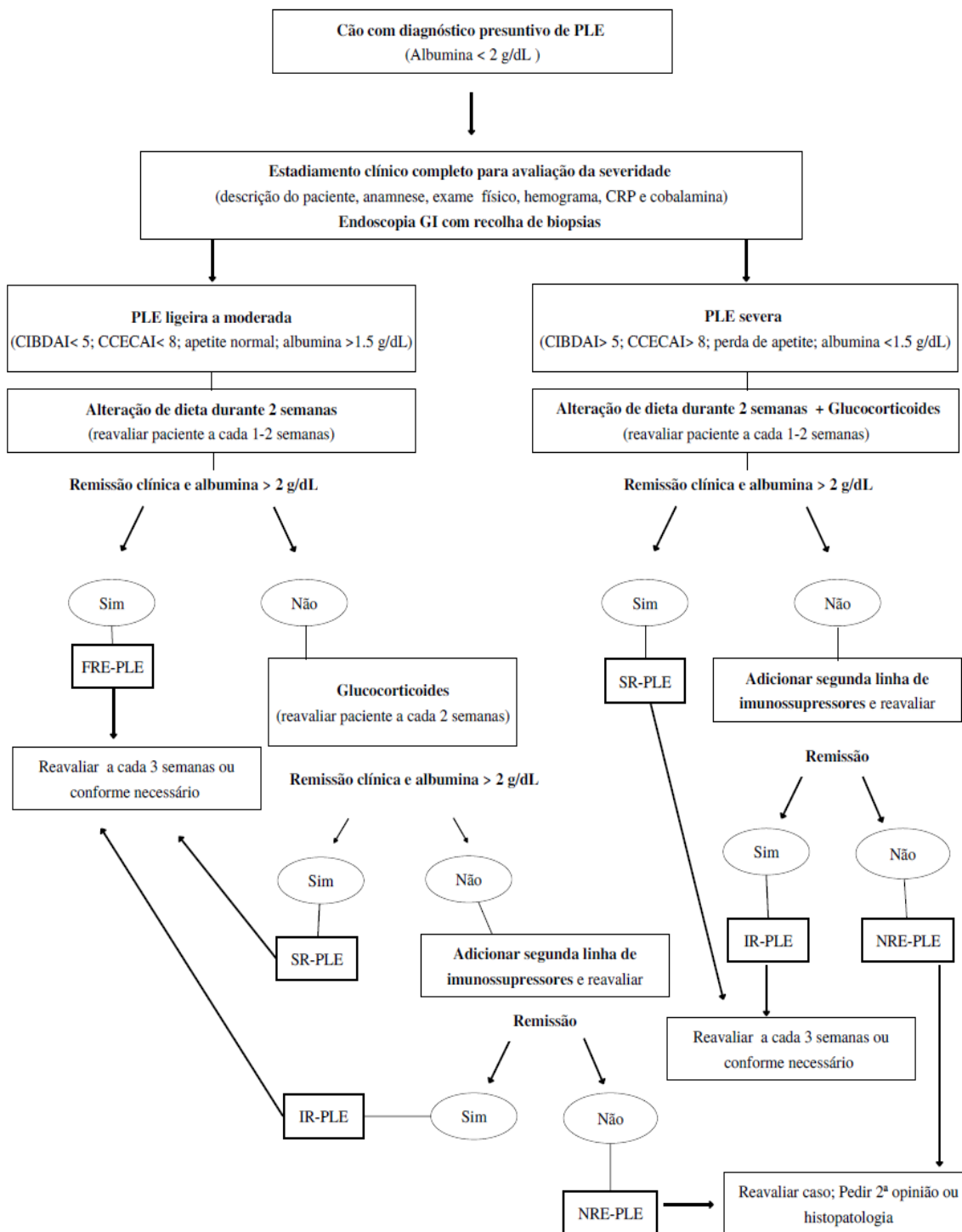


Figura 5- Proposta de abordagem terapêutica em cães com PLE associada a CE. CCECAI, *canine chronic enteropathy clinical activity index*; CIBDAI, *canine inflammatory bowel disease activity index*; FR, *food responsive*; IR, *immunosuppressive-responsive*; NR, *nonresponsive*; PLE, *protein-losing enteropathy*; SR, *steroid responsive*. (Adaptado de Procoli, 2020).

8.1- Modificação da dieta

Cerca de 50% dos cães com PLE por IL ou CE apresentam anorexia/hiporexia, que pode levar a um estado catabólico com risco de deficiência em macro- e micronutrientes. O estado nutricional do paciente deve, por isso, ser avaliado (Economu et al., 2021; Gaschen, 2012; Tolbert et al., 2022). Em medicina humana, estados de má nutrição estão associados a atrasos na cicatrização, debilidade do sistema imunitário, perda de massa muscular e aumento de mortalidade e de períodos prolongados de hospitalização. Estas observações correspondem aos registos feitos em Medicina Veterinária, pelo que a dieta é uma parte fundamental do tratamento de PLE (Economu et al., 2021). Pacientes com PLE beneficiam de mudanças na alimentação para dietas com características específicas. No entanto, um dos grandes desafios na alteração é conseguir escolher o tipo de dieta mais adequada. Não existem, ainda, muitas dietas comerciais com as características desejadas (Tolbert et al., 2022). Regra geral, animais com distúrbios ao nível de ID beneficiam de dietas de alta digestibilidade (>87%), com proteínas de alto valor biológico e baixo teor em fibras brutas, uma vez que estas inibem a digestão e absorção de proteína e aumentam o volume de conteúdo não digerível (Dossin & Lavoué, 2011; Sanderson, 2013). A proporção dos nutrientes nas dietas sugeridas em casos de PLE são 55-60% de hidratos de carbono, 10-15% de lípidos e 25-30% de proteínas (Sanderson, 2013). Em casos de PLE refratária ou com diagnóstico de IL, é prioritária a alteração para uma dieta com baixo teor de gordura ou dieta com teor ultrabaixo em gordura (*Ultra low fat diet-ULFD*) (Kathrani, 2021). As restrições de gordura na dieta inferiores a 20% (dietas com baixo teor de gordura) e teores inferiores a 15% (ULFD) são benéficas, em casos de IL, por aumentar as concentrações séricas de albumina e/ou colesterol, através da diminuição do extravasamento de linfa por dilatação e rotura dos lácteos (Kathrani, 2021; Nagata et al., 2020; Okanishi et al., 2014; Procoli, 2020; Tolbert et al., 2022). Outra hipótese é a utilização de uma ULFD caseira (e.g., peitos de frango e batata branca) (Nagata et al., 2020) formulada por um nutricionista veterinário, de forma a que sejam completas e equilibradas (Kathrani, 2021; Nagata et al., 2020; Procoli, 2020).

Nos cães com PLE/CE, dietas que diminuem a componente inflamatória intestinal são uma boa opção e há casos de sucesso apenas com alteração para uma dieta com proteínas hidrolisadas (Simpson & Jergens, 2011). As dietas hidrolisadas são aquelas em

que a fonte de proteína sofre uma hidrólise enzimática, que quebra a sua estrutura e a reduz a fragmentos polipeptídicos, com o intuito de minimizar a estimulação imunitária, comparativamente a uma proteína intacta. Estas dietas podem ser adequadas para pacientes que têm aumentos da permeabilidade da mucosa, uma vez que apresentam aumento da imunogenicidade aos antígenos da dieta. Como a eliminação completa da antigenicidade de uma proteína nem sempre é possível, é preferível escolher uma dieta hidrolisada a que o paciente não tenha sensibilidades conhecidas, se possível (Cave, 2006; Tolbert et al., 2022). Uma dieta com uma proteína nova também pode ser uma alternativa, já que são dietas cuja proteína não se encontra amplamente disponível na alimentação dos animais de companhia (e.g., carne de cavalo, veado, pato, etc). Não existem muitos dados que comparem os efeitos de ambas as dietas no tratamento de cães com CE e, para já, a escolha tem por base as preferências alimentares do cão ou a avaliação dos restantes constituintes da dieta (Procoli, 2020). Não obstante, as dietas hidrolisadas são, aparentemente, mais vantajosas no controlo de IBD devido à sensibilização à nova dieta numa fase inicial do tratamento (Cave, 2006; Tolbert et al., 2022).

À semelhança da escolha da dieta, a aceitação da mesma é uma parte crucial do processo, sobretudo em pacientes mais críticos. Estas dietas, pelo baixo teor de gordura ou pela fragmentação da proteína, tornam-se menos palatáveis. Inicialmente, pode ser mais importante garantir a alimentação do cão com uma dieta menos indicada, mas que lhe desperte interesse na comida, fazendo posteriormente uma transição gradual para uma dieta mais adequada (Gaschen, 2012). Várias estratégias podem ser sugeridas aos tutores para estimulação do apetite, tais como a utilização de complementos alimentares como a fruta, vegetais ou caldo de vegetais, ainda que em pouca quantidade, que podem tornar a dieta mais palatável (Tolbert et al., 2022). No caso das dietas caseiras, a facilidade de rotação entre ingredientes pode ser interessante e ajudar na manutenção do apetite de pacientes com anorexia e aversão ao alimento (Tolbert et al., 2022). Porém, para que não ocorram défices nutricionais, estas dietas devem ser devidamente formuladas por nutricionistas veterinários (Pedrinelli et al., 2019).

Uma das questões que surge é quando é que um paciente é candidato a alteração de dietas apenas como abordagem terapêutica, já que a progressão clínica de cães com PLE pode ser rápida e potencialmente fatal (Dossin & Lavoué, 2011; Nakashima et al., 2015). Segundo Dandrieux (2016), a prova dietética (*diet trial*) apenas deve ser considerada em

cães com PLE que estejam clinicamente estáveis e que tenham bom apetite. Se no prazo de uma/duas semanas o paciente não apresentar melhorias (resolução dos sinais GI e aumento dos níveis de albumina), ou se o quadro clínico se deteriorar, o paciente deve avançar para recolha de biópsias intestinais. Quando se faz a alteração da dieta, esta deve ser a alimentação exclusiva durante um mínimo de duas semanas (Procoli, 2020).

Tal como referido, estes animais podem apresentar-se com hiporexia/anorexia. A alimentação forçada, regra geral deve ser evitada nestes pacientes, para minimizar o *stress*. Esta escolha pode provocar aversão ao alimento e exacerbar os sinais clínicos. Em alternativa, a colocação de tubos de alimentação deve ser ponderada (Tolbert et al., 2022). Na opinião de Littler (2013), a colocação de um tubo de alimentação esofágico, apesar de necessitar de anestesia geral, é preferível à colocação de tudo nasoesofágico em pacientes mais críticos, por permitir um maior aporte calórico com maior facilidade. Contudo, se o animal apresentar vômitos, a colocação de tubos de alimentação está contraindicada. A alimentação é feita com comida húmida, dividida entre seis e oito refeições diárias, sendo a quantidade calculada consoante as necessidades energéticas em repouso (*resting energy requirement- RER*) (Craven & Washabau, 2019). Num estudo de Economu et al. (2021), a alimentação por tubo de alimentação esteve significativamente associada a resultados positivos. Tendo em conta que os dados não foram suficientes para determinar os resultados apenas em animais com alteração da dieta, o estudo foi realizado em cães com PLE que receberam tratamento combinado com imunossuppressores e alteração da dieta. Os autores explicam que os resultados positivos podem ser justificados pelo facto de a anorexia poder estar associada a disfunções na mucosa intestinal e aumento do risco de translocação bacteriana. Como a toma de glucocorticoides pode agravar a resposta ao tratamento, a alimentação entérica auxilia no fortalecimento do sistema imunitário e pode melhorar os resultados.

8.2- Imunossuppressores

A abordagem terapêutica com recurso a imunossuppressores está indicada em casos mais graves de doença GI, sendo uma das bases do tratamento de cães com CEs e PLE (Gaschen, 2016). Os glucocorticoides são a primeira linha de fármacos, nomeadamente a prednisolona, com doses iniciais de 1-2 mg/kg a cada 12-24 horas (Gaschen, 2016), sendo

que, em casos mais graves, as doses iniciais podem ser de 3 mg/kg/dia (Owens, 2019). Regra geral, entre uma a duas semanas, é esperada uma resposta ao tratamento. Consoante a resposta, deve ser feito um ajuste nas doses administradas, com o objetivo de encontrar a dose mínima e eficaz para cada paciente. A budesonida é outro glucocorticoide que, em medicina humana, é utilizado no tratamento de CE, pela sua ação local e porque, como não é metabolizado no fígado, não apresenta tantos efeitos secundários. Nos cães, exerce influência no eixo hipófise-adrenal, e ainda não está totalmente esclarecido se é uma melhor alternativa a corticosteroides (Gaschen, 2016). As doses são de 1, 2 e 3 mg/kg via oral, uma vez ao dia (SID) para cães de porte pequeno, médio e grande, respetivamente (Hall & Day, 2017). O uso de budesonida em simultâneo com outros glucocorticoides está contraindicado (Gaschen, 2016).

Alguns cães são refratários ao tratamento com glucocorticoides (Allenspach et al., 2006) e a utilização de agentes imunossuppressores como segunda linha de tratamento está descrita, nomeadamente clorambucilo, azatioprina e ciclosporina. A ideia de que uma segunda linha de imunossuppressores deve ser adicionada é baseada no estudo de Allenspach et al. (2007), que investigou os fatores de risco para prognóstico negativo em CEs, em que nenhum dos 10 cães com PLE respondeu ao tratamento exclusivo com glucocorticoides. Já a adição de ciclosporina salvou sete de 10 cães da eutanásia. Mais tarde, Dandrieux et al. (2013) demonstraram que a combinação de clorambucilo com prednisolona é mais eficaz quando comparada com a combinação clorambucilo azatioprina em cães com CEs e PLE grave, pois houve melhorias na concentração sérica de albumina e aumento de peso dos pacientes. O uso da combinação clorambucilo/prednisolona apresentou também uma maior taxa de sobrevivência quando comparada com a combinação azatioprina/prednisolona. O clorambucilo é um agente alquilante, cuja dose inicial recomendada é de aproximadamente 4 mg/ m² a cada 24-48 horas durante 14 dias, e depois pode ser útil a sua combinação com prednisolona (Gaschen, 2016). Como se trata de um fármaco citotóxico, é recomendada a realização de um hemograma após uma a três semanas de tratamento. Este deve ser repetido a cada dois/três meses ou se houver um agravamento do estado clínico para ver se há neutropenia pela possível supressão da medula óssea (Dandrieux et al., 2013; Gaschen, 2016). A ciclosporina (5 mg/kg PO, SID) é um dos fármacos imunossuppressores utilizados no tratamento de IBD em medicina humana e, em Medicina Veterinária, parece ser uma

alternativa eficaz em cães com CE que são refratários ao tratamento com esteroides (Allenspach et al., 2006). No estudo de Allenspach et al. (2006), foram observados em alguns cães, efeitos adversos da ciclosporina como vômitos, perda de apetite, alteração da pelagem e hiperplasia gengival nas primeiras duas semanas de tratamento e a administração das cápsulas com comida parece ter reduzido os efeitos. Apesar de ainda não se encontrar disponível nenhum estudo que compare o tratamento de PLE com clorambucilo e ciclosporina, foi colocada a hipótese de que a utilização de ciclosporina poderia ter melhores resultados do que apenas o uso de prednisolona (Allenspach et al., 2007).

A percentagem de cães com PLE que necessitem de tratamento com uma segunda linha de imunossuppressores não é conhecida, assim como não se sabe se há alguma associação desta necessidade com algum achado clinicopatológico, imagiológico, endoscópico ou histológico (Salavati Schmitz et al., 2019). Outros fármacos são usados empiricamente pelo seu efeito imunossupressor, como é o caso do micofenolato mofetil, que tem uma ação semelhante à azatioprina. Para já ainda não há estudos disponíveis que comparem a eficácia do tratamento, em cães com PLE, apenas com recurso a imunossuppressores de segunda linha.

Ao longo dos anos, o uso de fármacos imunossuppressores tem sido defendido em cães com PLE (Dossin & Lavoué, 2011; Peterson & Willard, 2003), mas mais recentemente a sua utilização tem sido alvo de discussão. Tal como já foi referido, estados de má nutrição em pacientes com PLE podem estar associados a deficiências imunitárias e a aumento de translocação bacteriana, pelo que a utilização de imunossuppressores pode agravar a condição (Economu et al., 2021). Rudinsky et al. (2017) mostraram que a alteração da dieta em casos de PLE, sobretudo em YST, resultou numa remissão clínica e melhoria dos valores de albumina em 80% dos cães. Noutro estudo retrospectivo, cães com PLE responsiva à dieta, tinham CIBDAI mais baixo e melhor prognóstico que aqueles com necessidade de imunossuppressores (Nagata et al., 2020). Contudo, a maioria dos estudos demonstram estes efeitos exclusivos da dieta apenas em YST, e é desconhecido se esta raça tem um fenótipo responsivo a dieta, não se sabendo até que ponto terá a mesma eficácia numa maior população de cães com PLE (Salavati Schmitz et al., 2019).

Num estudo recente de Salavati Schmitz et al. (2019), os autores propuseram a descrição das características diagnósticas e os resultados clínicos em cães com PLE com tratamento apenas com glucocorticoides e com tratamento de glucocorticoides em combinação com agentes imunossupressores de segunda linha. Concluíram que é justificável iniciar o tratamento com prednisolona e avaliar a resposta à mesma, antes de introduzir um imunossupressor de segunda linha, sobretudo se houver uma ausência de resposta ou deterioramento do estado clínico com a modificação da dieta. Esta abordagem, segundo os autores, tem como intuito remover de forma lenta e gradual o tratamento assim que houver uma resposta positiva e/ou remissão clínica. Para além disso, tem a vantagem de ser uma abordagem com menos efeitos adversos, já que a combinação de imunossupressores de segunda linha está associada alterações GI que podem afetar, não só a resposta ao tratamento, como a própria *compliance* dos tutores. É também uma abordagem mais vantajosa para os tutores, do ponto de vista financeiro, já que os imunossupressores de segunda linha são fármacos mais dispendiosos.

Com base na evidência disponível, parece razoável adotar uma abordagem sequencial em casos de PLE (**Figura 5**), com a modificação da dieta como primeira linha de tratamento ou até como tratamento de resgate em casos de PLE refratária. A decisão de introduzir glucocorticoides ou um agente imunossupressor de segunda linha é feita após um período de tempo apropriado (uma a duas semanas), se o quadro clínico do paciente o permitir, para avaliar a resposta à modificação da dieta (Procoli, 2020), pois cães com resposta positiva, têm maiores tempos de sobrevivência, em comparação com aqueles que necessitam de imunossupressores (Economu et al., 2021).

8.3- Antiagregantes plaquetários

As complicações tromboembólicas, por estados de hipercoagulabilidade, têm sido descritas em cães com PLE e podem ser potencialmente fatais (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021; Dossin & Lavoué, 2011). Pelo risco de estados de hipercoagulabilidade, pode ser considerada uma terapêutica profilática, tal como é feito em pessoas com IBD. Ainda assim, não existem, até ao momento, estudos que comprovem a eficácia desta abordagem em cães (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021). Não há um consenso relativamente ao tratamento antitrombótico ideal, em casos de PLE (Craven & Washabau,

2019), mas o mais utilizado é a administração de inibidores de agregação plaquetária, nomeadamente aspirina, numa dose de 0,5 mg/kg PO, duas vezes ao dia (BID) e clopidogrel (3-5 mg/kg PO SID), em separado ou combinados (Neiger, 2013).

8.4- Suplementação

Em cães com diminuição do cálcio ionizado, moderada a grave, a suplementação com cálcio (carbonato de cálcio entre 1 a 10g PO, SID, para cães de raça pequena e gigante, respetivamente) é recomendada, com adição de calcitriol (0,03-0,06 µg PO SID), se apenas a suplementação do cálcio não for suficiente. Controlos regulares do cálcio são necessários para uma adequada monitorização, particularmente para prevenir hipercalcémia. Hipomagnesemia concomitante pode comprometer o sucesso do tratamento e deve ser corrigida, se estiver presente (Gaschen, 2016). A concentração de magnésio deve ser medida em todos os cães com doença GI, especialmente os que apresentem PLE, anorexia e fraqueza (Bush et al., 2001). A correção intravenosa (IV) da hipomagnesemia (Cloreto de magnésio numa dose inicial de 0,2 mEq/kg IV, seguida de 0,5 mEq/kg/dia em infusão contínua, mais a suplementação do cálcio e vitamina D, é recomendada para ajudar a melhorar o cálcio ionizado. A administração oral de magnésio causa geralmente diarreia, não sendo recomendada (Tolbert et al., 2022).

Os benefícios da suplementação com vitamina D em CE requer mais investigação, pois ainda não há estudos publicados, até ao momento, que avaliem os efeitos da suplementação com vitamina D nos resultados de cães com CE (Tolbert et al., 2022). Segundo Tolbert et al. (2022), a suplementação melhora a morbidade, que é algo suportado por estudos em pessoas com IBD (Tolbert et al., 2022).

A suplementação com cobalamina, em cães com défice desta vitamina, consegue melhorar as pontuações dos índices de atividade clínica e também aumentar o peso corporal, sendo, por isso, um parâmetro que deve ser avaliado em cães com sinais de CE (Tolbert et al., 2022). Concentrações abaixo do limite inferior (i.e., <400 ng/L) necessitam de suplementação com cobalamina e, apesar de a via de suplementação poder ser oral, é recomendada a suplementação parenteral, pois os mecanismos de absorção intestinal nestes animais podem estar afetados (Tolbert et al., 2022). O protocolo de suplementação

por via parenteral consiste em injeções subcutâneas (250-1500 µg por administração, dependendo do peso do paciente) semanais durante seis semanas, seguida de uma dose, um mês depois, e fazer medição da cobalamina um mês após a última administração (Texas A&M University- School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, n.d.). Independentemente da via de suplementação, se a causa subjacente não for tratada, e as reservas de cobalamina foram restituídas, é esperada uma concentração acima do normal na reavaliação. Contudo, se as concentrações estiverem dentro dos intervalos de referência, o tratamento deve ser feito por mais um mês (no caso de a suplementação ser parenteral) e os tutores devem ser avisados que podem existir recaídas no futuro. Se a cobalamina ainda estiver diminuída, possíveis causas devem ser novamente investigadas, e a suplementação deve continuar semanal ou bissemanalmente (parenteral) ou diariamente (oral) (Texas A&M University- School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, n.d.). A suplementação só deve ser descontinuada se a condição subjacente estiver resolvida e as concentrações regularizadas (Berghoff & Steiner, 2011).

A importância dos aminoácidos na saúde intestinal é reconhecida, pelas suas funções de suporte à integridade da barreira intestinal, redução de *stress* oxidativo, restauração da homeostase na imunidade da mucosa e redução de processos inflamatórios (Kathrani et al., 2018). Já foi publicado um estudo em que cães com CEs apresentavam deficiências em aminoácidos (Tamura et al., 2019) e, em cães com PLE, o aminoácido diminuído é o triptofano, aminoácido essencial absorvido maioritariamente no ID. Foi também demonstrada uma correlação com a hipoalbuminémia e um prognóstico negativo (Kathrani et al., 2018). O triptofano atua como um mediador anti-inflamatório no intestino. A maioria do triptofano obtido na dieta é absorvido no ID e, uma parte, é metabolizada por bactérias comensais no cólon. Estes metabolitos induzem a produção de citocinas anti-inflamatórias e de péptidos antimicrobianos, que auxiliam a função de barreira da mucosa intestinal. Posto isto, coloca-se a hipótese da suplementação com triptofano em cães com PLE ser benéfica no tratamento (Allenspach & Iennarella-Servantez, 2021).

8.5- Outros tratamentos

Se houver presença de ascite ou efusão pleural que esteja a interferir com a respiração, ou a provocar desconforto, a drenagem manual do líquido pode ser necessária. Contudo, se um tratamento eficaz e dirigido à causa subjacente não for instituído, pode haver uma rápida reposição dos fluidos após drenagem (Neiger, 2013). Nesses casos, a repetição das drenagens não é aconselhada, já que predispõe a desidratação e hipovolémia (Neiger, 2013).

Em casos em que os níveis séricos de albumina se encontram muito diminuídos (e.g., $\leq 1,3$ g/dL) pode ser equacionada a utilização de coloides, enquanto se aguarda uma resposta ao tratamento (Willard, 2015). Contudo, a escolha dos coloides a utilizar ainda não é consensual, não se encontrando ainda disponíveis protocolos de tratamento concretos em Medicina Veterinária (Hall & Day, 2017). Também se deve ter em consideração que é difícil conseguir aumentos da concentração sérica de albumina em cães com PLE, já que, até se conseguir um controlo eficaz da doença, a albumina vai continuar a perder-se rapidamente para o lúmen intestinal (Willard, 2015).

A utilização de antimicrobianos em cães com PLE já foi reportado (Dossin & Lavoué, 2011) contudo, atualmente, não se encontra disponível muita informação relativamente ao seu uso no tratamento de PLE. São então necessários mais estudos nesta área para determinar a utilidade destes em pacientes com PLE (Dandrieux, 2016).

Os protetores gástricos podem ser usados caso haja sinais clínicos que o justifiquem, tais como vómitos, em que o recurso a omeprazol se encontra na primeira linha da terapêutica (Marks et al., 2018; Owens, 2019). A dor pode ter efeitos profundos no apetite e, geralmente, não é objeto de excessiva preocupação no controlo de disrexia/anorexia em cães. A dor deve ser tratada com uma abordagem multimodal e de acordo com a sua gravidade (Tolbert et al., 2022).

8.6- Controlo do tratamento

A remissão clínica permanece o principal objetivo da abordagem terapêutica em cães com PLE. Nestes casos, a remissão é tipicamente definida pela resolução dos sinais clínicos e normalização da concentração de albumina embora, valores no limite inferior,

são considerados aceitáveis, especialmente se houver uma remissão dos sinais clínicos (Procoli, 2020). Posto isto, as medições de albumina devem ser regulares, mesmo que o animal esteja clinicamente estável. Diminuições da mesma devem ser vistas como um sinal de possíveis recaídas. A obtenção de pontuações de índices de atividade clínica pode ser útil como ferramenta de monitorização de resposta ao tratamento (Dossin & Lavoué, 2011). De forma a chegar a uma remissão, tratamentos contínuos ou intermitentes para o resto da vida são frequentemente necessários, sendo um dos aspetos a discutir com os tutores (Dossin & Lavoué, 2011).

9- Prognóstico

Tal como tem sido referido ao longo desta monografia, a avaliação de determinados parâmetros é muito importante em cães com PLE pelo possível valor de prognóstico negativo. Contudo, ainda não são totalmente consensuais as informações disponíveis nos diferentes estudos publicados.

Ao longo dos anos, vários indicadores de prognóstico negativo foram identificados em estudos, entre os quais o peso corporal médio (Dandrieux et al., 2013; Equilino et al., 2015; Gianella et al., 2017), alterações da BUN (Nakashima et al., 2015; Simmerson et al., 2014), hipoalbuminémia (Dandrieux et al., 2013; Gianella et al., 2017; Nakashima et al., 2015; Simmerson et al., 2014), hipocobalaminémia (Allenspach et al., 2007), pontuações altas nos índices de atividade clínica (Gianella et al., 2017; Nakashima et al., 2015), aumento de CRP (Equilino et al., 2015), presença de vômitos (Simmerson et al., 2014), tratamento com imunossuppressores e hipovitaminose D (Allenspach et al., 2017).

A hipoalbuminémia tem sido dos fatores de prognóstico comumente presente em diversos estudos (Craven & Washabau, 2019). Contudo, o valor prognóstico das concentrações de albumina é controverso, havendo estudos que indicam que tem valor prognóstico negativo em animais com enteropatias crónicas no geral (Allenspach et al., 2007; Craven et al., 2004), e outros que não conseguiram correlacionar a albumina a um resultado negativo (Equilino et al., 2015; Titmarsh et al., 2015). É provável que a albumina seja mais importante como um indicador de prognóstico quando se encontra diminuída apenas ligeira a moderadamente do que quando gravemente diminuída

(Allenspach et al., 2007). Também o valor prognóstico da concentração de BUN não é consensual. Simmerson et al. (2014) mostraram que o tempo de sobrevivência era significativamente influenciado pela concentração baixa de BUN, já outro mostrou que aumentos na concentração de BUN podem estar correlacionados com prognóstico negativo. Nakashima et al. (2015) e Kathrani et al. (2019) mostraram que esses aumentos podem ser fatores preditivos de morte em cães com PLE por CE ou IL.

De acordo com os estudos de Allenspach et al. (2007) e Nakashima et al. (2015), aumentos nos índices de atividade clínica (como CCECAI > 12) são importantes pois estão associados a uma CE refratária ao tratamento e um período de sobrevivência médio de 3 anos. Já Kathrani et al. (2019) mostraram que pontuações elevadas no CCECAI é um fator preditivo de morte em cães com PLE. Por outro lado, nos estudos de Equilino et al. (2015) e Gianella et al. (2017), nem o CIBDAI e o CCECAI tiveram uma influência expressiva no tempo de sobrevivência.

No que diz respeito a taxas de resposta ao tratamento, estas variam entre 35% e 60%, embora haja variações associadas à predisposição racial (Procoli, 2020). Segundo Nakashima et al. (2015), a normalização dos valores de albumina ou do CIBDAI em 50 dias foi associado a tempos de sobrevivência mais longos. Quando a monitorização destes parâmetros é feita durante o tratamento, e se não houver melhoria dos mesmos, pode-se instituir uma abordagem terapêutica mais agressiva, para tentar melhorar o prognóstico do paciente. Segundo Craven & Washabau (2019), dos estudos em que foi feito um acompanhamento dos pacientes, a morte por PLE correspondeu a 54% dos casos.

De acordo com a literatura, aos pacientes com PLE deve ser atribuído um prognóstico reservado (Allenspach et al., 2007; Dossin & Lavoué, 2011). Esta decisão é baseada não só pela gravidade da doença, mas também pelas possíveis complicações, pela resposta imprevisível ao tratamento e pelos casos refratários ao mesmo (Dossin & Lavoué, 2011; Procoli, 2020). Apesar de se tratar de uma doença intestinal grave, o resultado clínico em pacientes com PLE é variável, e muitos cães podem conseguir ter tempos de sobrevivência mais prolongados, independentemente da gravidade dos achados clinicopatológicos durante o diagnóstico de PLE (Gianella et al., 2017). Os tempos médios de sobrevivência de cães com PLE são altamente variáveis entre estudos

publicados, variando entre um a 28 meses, com uma taxa de sobrevivência, que no geral, ronda os 50% (Allenspach et al., 2017; Craven & Washabau, 2019).

III- Apresentação de caso clínico

1- Identificação do paciente e motivo da consulta

Nome: Pookie

Espécie: Cão (*Canis lupus familiaris*)

Raça: Bulldog Francês

Sexo e estado reprodutivo: Macho fértil

Idade: 11 anos

Peso corporal: 12,00 kg



Figura 6- Pookie. (fotografia gentilmente cedida pela Dra. Doroteia Bota).

O Pookie (**Figura 6**) foi referenciado para consulta de medicina interna no ARHV com a Dra. Doroteia Bota (especialista em Medicina Interna de pequenos animais pelo *European College of Veterinary Internal Medicine*) em janeiro de 2022. O motivo da consulta foi a presença de diarreia líquida, sem sangue ou muco, desde há um mês, hiporexia e perda de peso.

2- Anamnese e exame físico

O Pookie encontra-se com os tutores desde os sete meses de idade e vive num apartamento sem outros animais. O acesso ao exterior está limitado a passeios diários à trela. Encontrava-se corretamente vacinado e desparasitado, tanto interna como externamente. Relativamente à alimentação, era feita com uma dieta comercial seca à base de arroz e salmão, duas vezes por dia e água *ad libitum*. Sem antecedentes médicos e medicação relevantes a apontar.

O Pookie já tinha sido observado pelo seu médico veterinário assistente habitual, por diarreia. Desde a sua primeira visita, a tutora referiu que o Pookie estava a perder apetite e peso, porém o apetite foi sempre um pouco caprichoso. O médico veterinário assistente havia realizado análise parasitológica fecal, cujo resultado foi negativo. Foi ainda realizada uma medição de 1,2-o-dilauril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster (DGGR) lípase e cPLI, ambas dentro dos valores normais, tornando pouco provável uma pancreatite. Foi feito também um doseamento da cTLI que estava ligeiramente aumentada, descartando a hipótese de EPI. Foi prescrita uma dieta caseira à base de arroz e frango cozidos, um tratamento com um preparado probiótico (Purina Proplan Fortiflora®) diariamente, junto com o alimento, e metronidazol (50 mg/kg PO SID) durante sete dias. Tendo em conta que o quadro clínico se manteve, apesar do tratamento instituído, o Pookie foi referenciado para o ARHV.

Ao exame físico, o Pookie encontrava-se prostrado, mas responsivo a estímulos. A sua condição corporal (CC) foi classificada como magra, com um índice de CC de três em nove (Freeman et al., 2011). As mucosas estavam rosa-pálidas, com o tempo de repleção capilar (TRC) igual a dois segundos. O tempo de retração da prega cutânea estava superior a dois segundos, o que indica um grau de desidratação entre 6 e 8 % (Rudloff, 2015). A frequência respiratória estava normal, com movimentos regulares e rítmicos, sem evidências de esforço respiratório. A frequência cardíaca também normal, com um pulso femoral forte, bilateral e simétrico. A auscultação cardiorádica não apresentou alterações. A temperatura retal era de 38,2°C. Restante exame físico sem alterações valorizáveis.

3- Lista de problemas e diagnósticos diferenciais

Após recolha das informações fornecidas pelo história clínica, anamnese e exame físico, a lista de problema do Pookie consistia em perda de peso, apetite caprichoso, diarreia crónica de ID, prostração e mucosas rosa-pálidas. Na **Tabela 30** encontram-se registados os principais diagnósticos diferenciais possíveis no caso do Pookie.

Tabela 30- Principais diagnósticos diferenciais de acordo com a lista de problemas do Pookie.

Problema	Diagnósticos Diferenciais	Referência Bibliográfica
Diarreia crónica de ID	Causas Extra Digestivas	(Allenspach, 2013; Willard, 2017)
	Hepatopatia	
	Hipoadrenocorticismo	
	Doença renal	
	Causas Digestivas	
	Parasitismo	
	Intussusceção intestinal	
	Pancreatite	
	EPI	
	PLE	
	CEs	
Perda de Peso com apetite caprichoso associado	Dieta	(Gough & Murphy, 2015; Schermerhorn, 2017)
	Alteração de dieta	
	Dieta pouco palatável	
	Comportamental	
	Outras	
	Hipoadrenocorticismo	
	Diabetes <i>mellitus</i>	
	Doença renal	
	PLE	
	PLN	
	Neoplasia	
	Cardiopatia	
	Hepatopatia	
	CE	
IL		
Mucosas pálidas	Hipoperfusão	(Ohad, 2017)
	Anemia	

A perda de peso e o apetite caprichoso estão relacionados com a diarreia crónica, pelo que não foram explorados os diagnósticos diferenciais destes dois aspetos. As mucosas rosa-pálidas, com aumento do TRC, podem ser secundárias a hipoperfusão, pela desidratação presente, ou a uma anemia. Foram descartados os diagnósticos diferenciais de pancreatite, EPI, parasitismo intestinal, alteração da dieta e cardiopatia, com base na história recolhida e exames complementares de diagnóstico realizados pelo médico veterinário assistente.

Como causas menos prováveis temos nefropatia, pois não havia história de poliúria/polidipsia (PU/PD), alterações na micção nem na urina. Também a diabetes *mellitus*, menos provável por não ser reportada PU/PD e polifagia. De forma a descartar os restantes diagnóstico, foram necessários exames complementares de diagnóstico

4- Exames complementares de diagnóstico

4.1- Análises laboratoriais

Os resultados do hemograma, perfil bioquímico e ionograma encontram-se na **Tabela 31**. No hemograma, as principais alterações foram a presença de uma diminuição do hematócrito, eritrócitos e hemoglobina, que caracterizam uma anemia (Couto, 2020). Esta anemia foi descrita como ligeira, por o hematócrito estar entre 30 e 36% (Couto, 2020). Era uma anemia regenerativa pela presença de reticulocitose e normocítica e normocrómica pelos valores de volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) estarem dentro do intervalo de referência (Couto, 2020). Também estava presente uma leucocitose com neutrofilia e monocitose, que pode indicar inflamação. Observou-se também uma ligeira trombocitose. No perfil bioquímico, várias alterações foram detetadas, tais como hipoproteinémia com hipoglobulinémia e hipoalbuminémia, enzimas hepáticas, ALT e ALP elevadas e a BUN diminuída. O ionograma não apresentou alterações.

Tabela 31- Hemograma, perfil bioquímico (com concentração sérica de cobalamina e folato) e ionograma do Pookie.

Parâmetro	Unidade	Valor	Referência	Parâmetro	Unidade	Valor	Referência
Hemograma				Perfil Bioquímico			
Eritrócitos	M/L	4,44	5,65-8,87	Creatinina	mg/dL	0,2	0,5-1,8
Hematócrito	%	30,9	37,3-61,7	Ureia	mg/dL	7	7-27
Hemoglobina	g/dL	10,6	13,1-20,5	Proteínas Totais	g/dL	3,7	5,2-8,2
VCM	fL	69,6	61,6-73,5	Albumina	g/dL	1,7	2,2-3,9
HCM	pg	23,9	21,2-25,9	Globulinas	g/dL	2	2,5-4,5
CHCM	g/dL	34,3	32,0-37,9	ALT	U/L	575	10-125
Reticulócitos	%	6,5	10,0-110,0	ALP	U/L	165	23-212
Leucócitos	K/L	33,48	5,05-16,76	Glucose	mg/dL	120	70-143
Neutrófilos	K/L	28,79	2,95-11,64	Ionograma			
Linfócitos	K/L	2,44	1,05-5,10	Potássio	mmol/L	4,4	3,4-4,9
Monócitos	K/L	2,22	0,16-1,12	Sódio	mmol/L	148	142-150
Eosinófilos	K/L	0,01	0,06-1,23	Cloreto	mmol/L	123	106-127
Basófilos	K/L	0,02	0,00-0,10	Cálcio ionizado	mmol/L	1,27	1,12-1,40
Plaquetas	K/L	488	148-484	Magnésio	mmol/L	0,63	0,62-0,90
Outros				Fósforo	mmol/L	1,38	0,60-1,40
Cobalamina sérica	ng/L	<150	275 - 590				
Folato sérico	ng/mL	10,4	8,2 - 13,5				

Com base nos resultados, perante uma anemia ligeira e regenerativa, a origem poderia ser por hemólise ou hemorragia (Couto, 2020). Contudo, no caso do Pookie a origem mais provável era por hemorragia, já que havia uma hipoproteinemia e trombocitose, e não havia hiperbilirrubinemia, que poderia indicar hemólise (Couto, 2020). Perante uma hipoproteinemia, foi feita uma colheita de urina por cistocentese para

UA do tipo II e medição do RPCU para descartar uma proteinúria na origem da hipoalbuminémia. O aspeto da urina estava normal, com cor amarela e transparente. A UA estava normal e sem sedimento ativo. A densidade urinária estava normal ($>1,030$). O RPCU estava normal ($<0,2$). A hipótese de hipoalbuminémia por hepatopatia não foi definitivamente excluída. A distinção entre uma PLE e hepatopatia pode ser mais difícil, se apenas se tiver em consideração a presença de hipoalbuminémia, hipocolesterolémia e diminuição da BUN. No caso do Pookie não foi medida a concentração sérica de colesterol, mas a ureia e proteína estavam diminuídas. A elevação das enzimas hepáticas pode ser compatível com PLE, já que pode ser consequência de hepatopatia reativa por doença intestinal, mesmo sem doença hepática primária associada (Berghoff & Steiner, 2011). Apesar de na ecografia não haver alterações hepáticas, idealmente devia ser realizada a determinação dos ácidos biliares pré e pós-prandiais para avaliar a função hepática. Caso estivessem normais a hipótese de hepatopatia seria menos provável.

A hipótese de hipoadrenocorticismo não foi investigada, contudo, apesar do paciente ser um macho e não ser jovem, o Pookie apresentava sinais GI crónicos. Apesar do ionograma não apresentar alterações, a hipótese de existir um hipoadrenocorticismo atípico era válida, logo deveria ter sido feita a medição da concentração de cortisol basal. Caso o valor fosse $< 2\mu\text{g/dL}$, seria necessário recorrer a testes de estimulação com ACTH, que é o *gold standard* para o diagnóstico de hipoadrenocorticismo.

4.2- Ecografia abdominal

Foi solicitada a realização de uma ecografia abdominal, que revelou a presença de alterações intestinais, principalmente a nível de duodeno (**Figura 7**) e jejuno, nomeadamente, pontuações e estriações hiperecogénicas na mucosa e também espessamento da parede intestinal (**Figura 7**). Estes achados são sugestivos de inflamação intestinal, e a presença de estriações hiperecogénicas na mucosa pode corresponder a IL e observa-se frequentemente em animais com PLE e, ocasionalmente, em neoplasias (Sutherland-Smith et al., 2007). Também não foi confirmada a presença de uma intussusceção intestinal, que é um dos diagnósticos diferenciais a ser descartado. O restante exame ecográfico não apresentou alterações significativas.

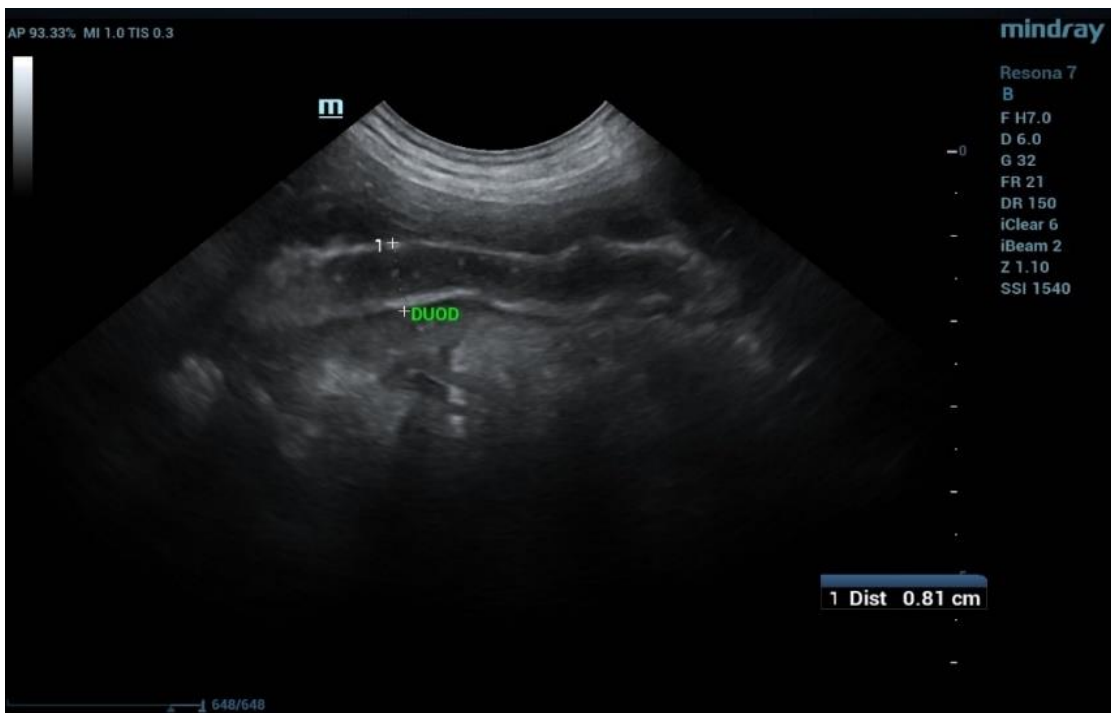


Figura 7- Ecografia do duodeno com presença de pontilhados hiperecogénicos e espessamento da parede duodenal (0,81 cm) (Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Ricardo Medeiros).

Após a avaliação das análises e da ecografia abdominal, e de acordo com os diagnósticos diferenciais e historial do paciente, considerou-se que a diarreia teria então uma causa digestiva e com hipoalbuminémia associada, ou seja, uma PLE. De forma a confirmar a suspeita clínica, avançou-se para a realização de uma endoscopia digestiva. O Pookie ficou internado para rehidratação e para posterior obtenção de biópsias por endoscopia. Foi feita a colocação de cateter intravenoso e feita administração de fluidoterapia para correção da desidratação, com Lactato de Ringer a uma taxa de 60,00 mL/hora. O Pookie ficou em jejum de sólidos e líquidos por realizar endoscopia no dia seguinte. No momento do internamento, como a suspeita clínica era de PLE, foi feita uma colheita de sangue para medição da concentração sérica de cobalamina e folato. Foi também feita a avaliação do CCECAI do paciente, para avaliação da gravidade clínica da doença. A pontuação obtida foi de 9, que corresponde a doença grave, sendo o prognóstico do paciente considerado reservado.

4.3- Endoscopia

O Pookie foi sujeito a endoscopia digestiva alta sob anestesia geral, para avaliação do trato GI e obtenção de biopsias gastrointestinais. A pré-medicação foi feita com fentanil (2 µg/kg IV) e midazolam (0,4 mg/kg IV). A indução anestésica foi feita com propofol (4 mg/kg IV) e manutenção anestésica com isoflorano. O paciente foi colocado em decúbito lateral esquerdo e deu-se início ao exame endoscópico. O esôfago apresentava uma mucosa lisa e regular, com conformação normal e sinais de esofagite e de refluxo gástrico. O cárdia encontrava-se ligeiramente aberto e foi de passagem fácil com o endoscópio. O estômago foi facilmente insuflado e foi observada a presença de sangue (**Figura 8, A**). No corpo do estomago foram observadas úlceras gástricas de profundidade moderada (**Figura 8, A**). A pequena curvatura estava lisa e regular. Foram obtidas 10 biopsias gástricas e colocadas em recipientes com formol devidamente identificados. O piloro apresentava uma conformação normal, com mucosa lisa e regular. No duodeno, a mucosa apresentava uma granularidade aumentada (**Figura 8, B**) e observaram-se alguns pontos brancos, que correspondem a vasos linfáticos dilatados. A papila duodenal maior não foi visualizada. Foram obtidas 10 biopsias duodenais e colocadas em recipientes com formol devidamente identificados.

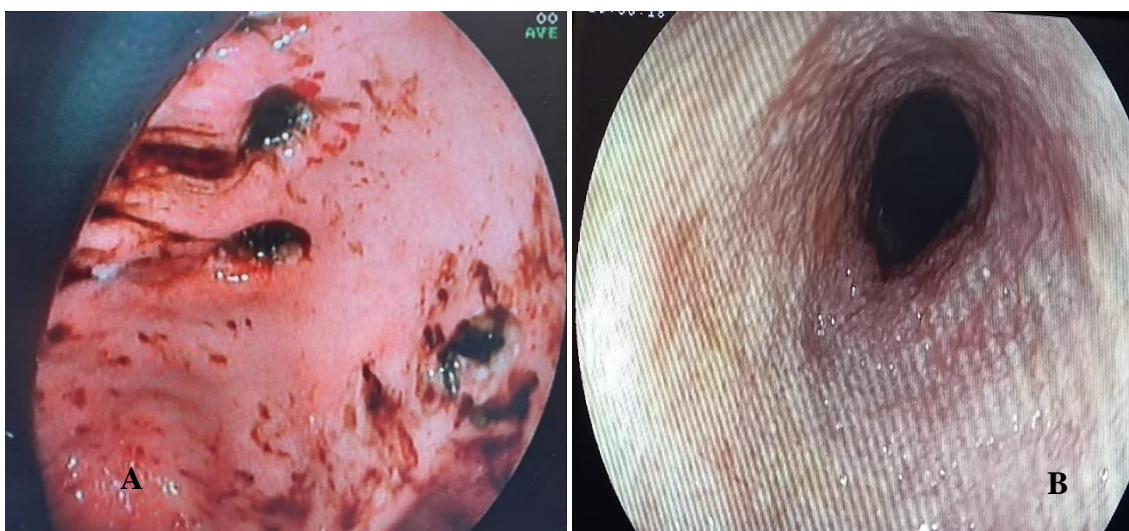


Figura 8- Imagens da endoscopia alta do Pookie. **A**, mucosa gástrica com presença de sangramento e ulcerações. **B**, mucosa duodenal com granularidade aumentada. (Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Doroteia Bota).

O exame endoscópico revelou a presença de múltiplas lesões de ulceração que justificavam a anemia encontrada.

A análise histopatológica foi realizada por médico veterinário dos laboratórios IDEXX (Dr. Fernando Ibáñez), patologista diplomado pelo *American College of Veterinary Pathologists*. A avaliação revelou, no estômago, um processo de infiltração moderada de linfócitos e plasmócitos, com edema e hiperémia vascular e também formação de numerosos folículos linfoides na mucosa. Existiam zonas de separação das glândulas, com formação de ninhos e zonas de dilatação das glândulas com detritos celulares acumulados no interior. Havia também uma atrofia do epitélio superficial com focos erosivos. Observaram-se bactérias de aspeto espiriforme na superfície. No duodeno, os resultados revelaram uma atrofia das vilosidades intestinais e presença de infiltração intersticial de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria e poucos linfócitos a infiltrar o epitélio, compatível com LPE moderada. Havia um número significativo de criptas dilatadas, com detritos celulares e secreções no seu interior, compatível com lesão das criptas/abscessos das criptas. Não existiam alterações nas microvilosidades duodenais, e foi observada uma ligeira dilatação dos vasos linfáticos. O diagnóstico definitivo foi então de uma PLE com IL e abscessos das criptas, com uma LPE moderada associada.

5- Tratamento e evolução clínica

O Pookie obteve alta hospitalar com indicação de iniciar tratamento em casa com alteração da dieta atual para uma dieta hipoalergénica (Purina® Proplan® Veterinary Diets HA *Hypoallergenic*). Foi iniciada a administração de glucocorticoides (prednisolona a 1 mg/kg SID PO), juntamente com um agente imunossupressor de segunda linha, a ciclosporina (5 mg/kg SID PO). Pela ulceração gástrica, foi iniciada a toma de omeprazol (1 mg/kg BID PO antes ou com a refeição) e sucralfato, 500 mg três vezes ao dia (TID), PO, duas horas antes da refeição e/ou medicação. Numa fase inicial, pela gravidade da doença, as reavaliações começaram por ser semanais, de forma a avaliar a resposta clínica e monitorizar o hemograma para controlo da anemia. A resposta era avaliada através do controlo do peso, qualidade das fezes, valores de albumina que, juntamente com outros parâmetros, permitia atribuir uma classificação CCECAI. Consoante o quadro clínico e

resposta ao tratamento, a abordagem terapêutica era ajustada. Toda esta avaliação está descrita na **Tabela 32**, que resume a evolução da sintomatologia e tratamento do Pookie ao longo de 27 semanas após o diagnóstico de PLE.

Na primeira semana, o quadro do Pookie ainda se manteve, com fezes líquidas e hipoalbuminémia. Foi realizado hemograma de controlo para avaliar a anemia, tendo já melhorado (Hematócrito = 33%). O tratamento instituído inicialmente manteve-se, sendo acrescentada a suplementação com vitamina B12, após receção dos resultados de hipocobalaminémia (**Tabela 31**). Foi feita a administração subcutânea (SC) de 1 mL de cianocobalamina por semana, durante seis semanas, e depois mais uma administração passados 15 dias. Após um mês da última injeção, foi feita uma avaliação clínica (12^a semana).

Na segunda semana, foi feito novo hemograma de controlo e já não apresentava anemia. De resto, não houve melhoria da condição clínica do paciente, pelo que foi aumentada a dose de prednisolona (2 mg/kg SID PO) e também foi alterada a dieta para outra marca de ração hipoalergénica (Specific[®] *Food Allergen Management* Hidrolisado) porque o Pookie perdeu o interesse na ração.

Na quarta semana, registou-se uma melhoria dos parâmetros avaliados, sobretudo ao nível das fezes, que começaram a ser mais consistentes. Também ocorreu uma boa adaptação à nova dieta, sendo o apetite agora normal.

Na oitava semana, o Pookie apresentou uma melhoria do quadro clínico, com um bom aumento de peso, pelo que foi feita uma diminuição da dose de prednisolona para 1 mg/kg SID PO.

Na 12^a semana, o Pookie já apresentava fezes normais, albumina dentro dos valores normais e aumento de peso, pelo que foi feita mais uma diminuição de prednisolona (0,5 mg/kg SID PO). O quadro clínico do Pookie continuou a melhorar significativamente e, na 18^a semana, foi feita nova redução de prednisolona (0,2 mg/kg SID PO) e também começou a redução de ciclosporina (3,2 mg/kg SID PO).

Passadas 27 semanas após o diagnóstico, o Pookie continuou a melhorar, ficando a receber uma dose muito baixa de prednisolona (0,1 mg/kg SID PO) e ciclosporina (1,5 mg/kg 2x por semana PO). O CCECAI passou de doença grave (pontuação entre 9 e 11) a doença pouco significativa (pontuação entre 0 e 3).

Tabela 32- Evolução clínica e terapêutica do Pookie ao longo de 27 semanas de tratamento após diagnóstico de PLE.

	Albumina (g/dL)	Peso (kg)	Consistência Fecal	Classificação CCECAI	Tratamento
Semana 1	2,0	11,7	líquidas	Doença moderada (6-8)	Dieta Hipoalergénica (Purina®); Prednisolona 1 mg/kg SID PO; Ciclosporina 5 mg/kg SID PO; Cianocobalamina 1 mL SC; Omeprazol 1 mg/kg BID PO; Sucralfato 500 mg TID PO
Semana 2	1,9	11,6	líquidas	Doença moderada (6-8)	Dieta Hipoalergénica (Specific®); Prednisolona 2 mg/kg SID PO; Ciclosporina 5 mg/kg SID PO; Cianocobalamina 1 mL SC
Semana 4	2,0	12,0	pastosas	Doença moderada (6-8)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 2 mg/kg SID PO; Ciclosporina 5 mg/kg SID PO; Cianocobalamina 1 mL SC
Semana 6	2,2	12,3	pastosas	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 2 mg/kg SID PO;

					Ciclosporina 6 mg/kg SID PO; Cianocobalamina 1 mL SC
Semana 8	2,4	13,0	pastosas	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 1 mg/kg SID PO; Ciclosporina 5 mg/kg SID PO; Cianocobalamina 1 mL SC
Semana 12	2,2	13,5	normais	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 0,5 mg/kg SID PO; Ciclosporina 5 mg/kg SID PO
Semana 18	2,5	14,5	normais	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 0,2 mg/kg SID PO; Ciclosporina 3,2 mg/kg SID PO
Semana 23	2,8	15,3	normais	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 0,1 mg/kg SID PO; Ciclosporina 3,2 mg/kg EOD PO
Semana 27	3,0	16,2	normais	Doença pouco significativa (0-3)	Dieta Hipoalergénica; Prednisolona 0,1 mg/kg SID PO; Ciclosporina 1,5 mg/kg 2x por semana PO

6- Discussão do caso clínico

A apresentação do presente caso clínico teve como intuito exemplificar a abordagem clínica a um animal com diagnóstico de PLE. Neste caso, a raça do cão é *Bulldog* Francês que, apesar de não ser das raças descritas na bibliografia como predisposta a PLE (Dossin & Lavoué, 2011; Peterson & Willard, 2003), exemplifica que, na verdade, qualquer cão pode desenvolver a doença (Jergens & May, 2010). Cães de qualquer faixa etária podem também ser afetados, sendo mais frequente em cães de meia idade (Jergens & May, 2010; Peterson & Willard, 2003). A sintomatologia apresentada pelo paciente, nomeadamente diarreia, hiporexia e perda de peso, são sinais comuns em cães com PLE (Peterson & Willard, 2003). Sinais típicos de diminuição de pressão oncótica (e.g., edemas periféricos e efusões cavitárias) podem também estar presentes, ou ainda serem os únicos presentes pela hipoalbuminémia, contudo, geralmente, ocorrem quando os valores de albumina sérica são inferiores a 1,5 g/dL (Peterson & Willard, 2003; Vaden, 2010).

A hipoalbuminémia é o achado clinicopatológico chave para identificação de PLE (Peterson & Willard, 2003), e também considerado fator de prognóstico negativo em cães (Dandrieux, 2016). Outros fatores de prognóstico negativo associados são pontuações altas no CCECAI, hipocobalaminemia, hipoalbuminémia e hipovitaminose D (Allenspach et al., 2007; Craven et al., 2004; Dandrieux, 2016; Titmarsh et al., 2015), sendo que no caso do Pookie, apenas não foi avaliada a concentração de vitamina D. A hipocobalaminémia, quando presente, deve ser corrigida (Allenspach et al., 2007; Berghoff & Steiner, 2011) e no caso do Pookie, foi feita a suplementação parenteral baseada no protocolo disponibilizado pelo laboratório de gastroenterologia da Texas A&M University- School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences (n.d.).

O estado de hipercoagulabilidade é uma das complicações possíveis em casos de PLE. No caso do Pookie, inicialmente essa avaliação não foi realizada pela médica especialista por não apresentar uma hipoalbuminémia grave e não apresentar ascite. Contudo, é um dos parâmetros que deve ser avaliado antes e depois do início do tratamento. No estudo recente de Nagahara et al. (2021), concluíram que houve melhorias no estado de hipercoagulabilidade (medido por ROTEM) em paralelo com o aumento dos níveis de albumina sérica em cães com PLE a serem tratados com glucocorticoides e

imunossupressores. Pelo risco de desenvolvimento de tromboembolismo, que pode ser fatal, apesar de não ser avaliado neste caso, é uma complicação a considerar em casos de PLE.

As alterações intestinais descritas na ecografia abdominal, foram altamente sugestivas de PLE, nomeadamente a presença de estriações e pontilhados hiperecogénicos. Vários estudos concluíram que estes achados estão relacionados com PLE, apesar de não se saber se têm valor de prognóstico (Gaschen et al., 2008; Sutherland-Smith et al., 2007). A presença de um espessamento da parede do ID, quando comparado com os valores de referência (entre 0,4 e 0,6 cm), não é um parâmetro, nem específico nem sensível, para determinação de inflamação intestinal, e não deve ser utilizado para avaliar CEs, já que pode dar falsos negativos (Gaschen et al., 2008; Rudorf et al., 2005).

O diagnóstico definitivo de IL e abscessos das criptas com uma LPE moderada como causa de PLE foi feito através da avaliação histopatológica de biópsias intestinais obtidas por endoscopia. A observação de ulceração gástrica associada a hemorragia foi um achado na endoscopia. A ulceração gastroduodenal em cães não tem uma incidência conhecida, e está associada a hemorragia GI (Pavlova et al., 2021), como no caso do Pookie. No estudo de Pavlova et al. (2021), foi analisada uma população de 168 cães, entre 2008 e 2018, com ulceração confirmada por necropsia, com o intuito de perceber quais as condições médicas subjacentes a ulceração gastroduodenal. Concluíram que, as mais associadas foram administração de AINEs e/ou glucocorticoides, neoplasia GI e doenças mecânicas (e.g., corpos estranhos). No caso do Pookie, não havia historial de administração de fármacos, nem de ingestão de corpos estranhos. A hipótese de neoplasia também foi descartada através da avaliação histopatológica das biópsias gastrointestinais, e pela evolução do paciente ao longo de meses de seguimento, pelo que a causa da ulceração presente não foi determinada. A realização de biópsias é fundamental para confirmar a presença e o tipo de inflamação e também para descartar doenças intestinais (Dandrieux, 2016; Simpson & Jergens, 2011). A avaliação histopatológica das mesmas, apesar de importante para confirmar as alterações, não ajuda na diferenciação entre os tipos de CE (i.e., FRE, ARE ou IRE), já que a resposta ao tratamento é o que permite essa diferenciação (Allenspach et al., 2007; Dandrieux, 2016). A realização de biópsias, por se tratar de um método mais invasivo, deve ser reservada para casos em que houve uma

falha nos ensaios terapêuticos, ou em casos como os do Pookie, em que há uma PLE associada, já que, pela gravidade da doença, pode ser arriscado para o paciente esperar pelas respostas aos ensaios terapêuticos (Dandrieux, 2016).

No estudo retrospectivo realizado por Craven & Washabau (2019), 66% dos casos de PLE tinham como causa a LPE e cerca de 50% correspondem a IL e a lesão das criptas em menos de 10% dos casos. No caso do Pookie, a análise histopatológica revelou alterações compatíveis com LPE, assim como lesão das criptas e IL, que vai de encontro com os dados apresentados como os principais achados em cães com PLE.

No que diz respeito à abordagem terapêutica em pacientes com PLE, poucos estudos existem que confirmem uma *guideline* de tratamento (Dandrieux, 2016). Atualmente, a bibliografia sugere que há uma resposta positiva em cães, apenas com modificação da dieta, contudo, esta decisão tem de ser tomada consoante o quadro clínico do paciente, já que, animais com um quadro mais reservado, podem não ser os melhores candidatos, já que estes ensaios só devem ser conclusivos após, no mínimo, uma semana de tratamento (Dandrieux, 2016). Na bibliografia disponível sobre PLE, vários agentes imunossupressores têm vindo a ser utilizados. A ciclosporina é um dos fármacos mais promissor, já que foi eficaz em tratamentos de resgate em casos de cães que não tiveram resposta a glucocorticoides (Allenspach et al., 2007; Dandrieux, 2016). Tal como foi mencionado, não está ainda descrita uma *guideline* para abordagem terapêutica em casos de PLE, pelo que as opções podem recair na experiência do médico veterinário responsável pelo caso e no quadro clínico do paciente.

O prognóstico nos casos de PLE ainda não é consensual, contudo deve ser considerado sempre reservado pela gravidade da doença pela presença de hipoalbuminémia e por uma eventual resposta refratária ao tratamento. Apesar de haver variações associadas a raças específicas, a resposta positiva dos pacientes varia entre 35 e 65% (Peterson & Willard, 2003; Procoli, 2020), enquanto tempos médios de sobrevivência podem ir desde um a 28 meses (Craven & Washabau, 2019). O Pookie, inicialmente, teve uma pontuação de CCECAI alta, que correspondia a doença grave e, em apenas seis semanas, conseguiu passar para uma pontuação baixa, que classifica a doença em pouco significativa. Este aspeto é de extrema relevância já que, segundo Nakashima et al. (2015), a normalização dos valores de albumina ou dos índices de atividade clínica em 50 dias, foi associado a tempos de sobrevivência mais longos.

Conclusão

Este trabalho é o culminar de uma etapa de aprendizagem, proporcionado, não só pela realização do estágio curricular, mas também pela redação deste documento. A realização do estágio possibilitou a utilização de conhecimentos adquiridos durante a componente académica do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, com abordagem a diversos casos clínicos e contextualização da realidade profissional médico-veterinária. Acompanhar a equipa do ARHV permitiu ainda criar competências que são fundamentais na rotina de clínica de animais de companhia, entre as quais comunicação, resiliência e interajuda. A recolha dos dados da casuística observada e posterior análise aqui apresentada, conseguiu dar uma perceção da realidade da prática de clínica no ARHV, essencial para desenvolver competências que vão ser úteis num futuro próximo.

Relativamente ao tema da monografia “Enteropatias com Perda de Proteína no Cão”, este foi escolhido por ser uma síndrome com diversas causas e cuja sintomatologia pode ser muito inespecífica, sendo necessário descartar-se diversos diagnósticos diferenciais de forma a conseguir chegar a um diagnóstico definitivo. Um dos aspetos fundamentais na PLE é a presença de hipoalbuminémia por perda intestinal e a medição de certos parâmetros, como a vitamina B12, que são fatores de prognóstico negativo. A abordagem terapêutica deve incluir vários passos para que se consiga sucesso clínico, uma melhoria na qualidade de vida do paciente e um aumento do seu tempo de sobrevivência, sendo uma síndrome cujo prognóstico deve ser sempre considerado reservado, pela gravidade da doença e possível carácter refratário ao tratamento. A apresentação de um caso clínico relacionado com o tema aprofundado foi uma mais-valia, uma vez que, foi testada a capacidade de interpretação dos dados recolhidos, de forma a organizar uma lista de problemas e de diagnósticos, que têm de ser abordados e resolvidos para que seja instituído um tratamento adequado ao paciente e ao tutor. No caso clínico apresentado, o fato de se ter conseguido um diagnóstico definitivo de PLE permitiu uma avaliação clínica e abordagem terapêutica direcionada ao paciente, que culminou na remissão clínica.

Todos estes pontos representam os objetivos deste relatório, que foram cumpridos com extraordinária satisfação e contribuíram para uma melhoria das capacidades teórico-práticas, fundamentais para o exercício da profissão médico-veterinária.

Referências bibliográficas

- Allenspach, K. A., Mochel, J. P., Du, Y., Priestnall, S. L., Moore, F., Slayter, M., Rodrigues, A., Ackermann, M., Krockenberger, M., Mansell, J., Luckschander, N., Wang, C., Suchodolski, J., Berghoff, N., & Jergens, A. E. (2019). Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*, *56*(3), 435–443. <https://doi.org/10.1177/0300985818813090>
- Allenspach, K., Culverwell, C., & Chan, D. (2016). Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record*, *178*(15), 368. <https://doi.org/10.1136/vr.103557>
- Allenspach, K., Rizzo, J., Jergens, A. E., & Chang, Y. M. (2017). Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: A retrospective study of 43 cases. *BMC Veterinary Research*, *13*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1022-7>
- Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A., & Gaschen, F. (2007). Chronic enteropathies in dogs: Evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(4), 700–708. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[700:CEIDEO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[700:CEIDEO]2.0.CO;2)
- Allenspach, Karin. (2011). Clinical Immunology and Immunopathology of the Canine and Feline Intestine. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *41*(2), 345–360. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.004>
- Allenspach, Karin. (2013). Diagnosis of Small Intestinal Disorders in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *43*(6), 1227–1240. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.001>
- Allenspach, Karin, & Iennarella-Servantez, C. (2021). Canine Protein Losing Enteropathies and Systemic Complications. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *51*(1), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.010>
- Allenspach, Karin, Rüfenacht, S., Sauter, S., Gröne, A., Steffan, J., Strehlau, G., &

- Gaschen, F. (2006). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 239–244. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[239:PACEOC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[239:PACEOC]2.0.CO;2)
- Annese, V., Duricova, D., Gower-Rousseau, C., Jess, T., & Langholz, E. (2016). Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: A Focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(2), 216–225. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv190>
- Berghoff, N., & Steiner, J. M. (2011). Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(2), 311–328. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.001>
- Berryessa, N. A., Marks, S. L., Pesavento, P. A., Krasnansky, T., Yoshimoto, S. K., Johnson, E. G., & Grooters, A. M. (2008). Gastrointestinal pythiosis in 10 dogs from California. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 1065–1069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0123.x>
- Bota, D., Lecoindre, A., Poujade, A., Chevalier, M., Lecoindre, P., Baptista, F., Gomes, E., & Hernandez, J. (2016). Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers Retrospective study in 31 dogs. *Revue de Medecine Veterinaire*, 167(1–2), 2–9.
- Brömel, C., & Sykes, J. E. (2005). Histoplasmosis in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20(4), 227–232. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.07.003>
- Bush, W. W., Kimmel, S. E., Wosar, M. A., & Jackson, M. W. (2001). Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(12), 1732–1734. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.1732>
- Cave, N. J. (2006). Hydrolyzed Protein Diets for Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 36(6), 1251–1268. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.08.008>

- Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., Tesei, B., Rossi, G., Antonelli, E., Villanacci, V., & Bassotti, G. (2010). Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology*, *16*(9), 1050–1056. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1050>
- Cline, J. (2012). Calcium and Vitamin D Metabolism, Deficiency, and Excess. *Topics in Companion Animal Medicine*, *27*(4), 159–164. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.09.004>
- Conner, B. J. (2017). Treating Hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *47*(2), 451–459. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.009>
- Council, N. R. (2006). Vitamins. In *Nutrient requirements of dogs and cats* (pp. 415–525). National Academies Press.
- Couto, C. G. (2020). Hematology. In R W Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 1340–1427). Elsevier.
- Couto, C. G., Rutgers, H. C., Sherding, R. G., & Rojko, J. (1989). Gastrointestinal Lymphoma in 20 Dogs: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *3*(2), 73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1989.tb03082.x>
- Craven, M. D., & Washabau, R. J. (2019). Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(2), 383–402. <https://doi.org/10.1111/jvim.15406>
- Craven, M., Duhamel, G. E., Sutter, N. B., & Simpson, K. (2009). Absence of bacterial association in Yorkshire terriers with protein-losing enteropathy and cystic intestinal crypts [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*.
- Craven, M., Simpson, J. W., Ridyard, A. E., & Chandler, M. L. (2004). Canine inflammatory bowel disease: Retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice*, *45*(7), 336–342. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00245.x>
- Dandrieux, J. R.S. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*, *57*(11), 589–599. <https://doi.org/10.1111/jsap.12588>

- Dandrieux, Julien R.S., Noble, P. J. M., Scase, T. J., Cripps, P. J., & German, A. J. (2013). Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(12), 1705–1714. <https://doi.org/10.2460/javma.242.12.1705>
- Dandrieux, Julien Rodolphe Samuel, & Mansfield, C. S. (2019). <p>Chronic Enteropathy In Canines: Prevalence, Impact And Management Strategies</p>. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 10, 203–214. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s162774>
- Davitkov, D., Vasiljevic, M., Davitkov, D., Bozovic-Ilic, A., Djordjevic, M., & Krstic, V. (2017). Intestinal lymphangiectasia in dogs, challenging diagnosis: Four cases. *Veterinarski Glasnik*, 71(1), 52–57. <https://doi.org/10.2298/vetgl170228007d>
- Day, M. J., Bilzer, T., Mansell, J., Wilcock, B., Hall, E. J., Jergens, A., Minami, T., Willard, M., & Washabau, R. (2008). Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology*, 138(SUPPL. 1), 1–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.001>
- Day, Michael J. (2013). Gastrointestinal Inflammation. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (pp. 54–60). Elsevier Saunders.
- Dossin, O., & Lavoué, R. (2011). Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(2), 399–418. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.002>
- Economu, L., Chang, Y. mei, Priestnall, S. L., & Kathrani, A. (2021). The effect of assisted enteral feeding on treatment outcome in dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1297–1305. <https://doi.org/10.1111/jvim.16125>
- Eissa, N., Kittana, H., Gomes-Neto, J. C., & Hussein, H. (2019). Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. *Research in Veterinary Science*,

122(July 2017), 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.11.019>

Equilino, M., Théodoloz, V., Gorgas, D., Doherr, M. G., Heilmann, R. M., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Burgener, I. A. (2015). Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(1), 91–99. <https://doi.org/10.2460/javma.246.1.91>

Freeman, L., Becvarova, I., Cave, N., MacKay, C., Nguyen, P., Rama, B., Takashima, G., Tiffin, R., van Beukelen, P., & Yathiraj, S. (2011). WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(7), 516–525. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.009>

Garden, O. A. (2013). Gastrointestinal Immunology. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (pp. 42–53). Elsevier Health Sciences.

Gaschen, Frederic. (2016). Protein-losing enteropathy in the dog-Tips for diagnosis and management. *Pacific Veterinary Conference Proceedings*, 20–23. <http://www.vin.com/doc/?id=7351652>

Gaschen, Frédéric. (2012). Protein-Losing Enteropathy : The Beginning of the End ? *Purina Companion Animal Nutrition Summit: The Gastrointestinal Tract in Health and Disease, Lisbon*, 55–60. [https://vetcenter.purina.es/sites/default/files/article-pdf/Article 622_Protein-Losing Enteropathy- The Beginning of the End.pdf](https://vetcenter.purina.es/sites/default/files/article-pdf/Article%20622_Protein-Losing%20Enteropathy-%20The%20Beginning%20of%20the%20End.pdf)

Gaschen, L., Kircher, P., Stüssi, A., Allenspach, K., Gaschen, F., Doherr, M., & GrÖne, A. (2008). Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 49(1), 56–64. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00318.x>

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>

German, A. J., Helps, C. R., Hall, E. J., & Day, M. J. (2000). Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(1), 7–17.

<https://doi.org/10.1023/A:1005436721798>

- Gianella, P., Lotti, U., Bellino, C., Bresciani, F., Cagnasso, A., Fracassi, F., D'Angelo, A., & Pietra, M. (2017). Clinicopathologic and prognostic factors in short- and long-term surviving dogs with protein-losing enteropathy. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, *159*(3), 163–169. <https://doi.org/10.17236/sat00108>
- Goodwin, L. V, Goggs, R., Chan, D. L., & Allenspach, K. (2011). *Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. 1*, 273–277.
- Gough, A., & Murphy, K. (2015). Historical Signs. In *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine* (2nd ed., pp. 7–8). Wiley Blackwell.
- Hall, E. J., German, A. J., Willard, M. D., Lappin, M. R., Cave, N., Washabau, R. J., & Bergman, P. J. (2013). Small Intestine. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (pp. 651–728). Elsevier Health Sciences. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3661-6.00057-2>
- Hall, J. E., & Day, M. J. (2017). Diseases of the Small Intestine. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman, & E. Cote (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., Vol. 2, pp. 3643–3820). Elsevier.
- Hawes, M., Riddle, A., Kirk, J., Jergens, A., & Allenspach, K. (2018). Interleukin-1 β expression is increased in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Record*, *183*(17), 1–3. <https://doi.org/10.1136/vr.104495>
- Heilmann, R. M., Berghoff, N., Mansell, J., Grützner, N., Parnell, N. K., Gurtner, C., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2018). Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(2), 679–692. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jvim.15065>
- Heilmann, R. M., Grellet, A., Allenspach, K., Lecoinde, P., Day, M. J., Priestnall, S. L., Toresson, L., Procoli, F., Grützner, N., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2014). Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *158*(3–4), 156–166.

<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.006>

Heilmann, R. M., Parnell, N. K., Grützner, N., Mansell, J., Berghoff, N., Schellenberg, S., Reusch, C. E., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2016). Serum and fecal canine α 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Veterinary Journal*, *207*, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.042>

Heilmann, R. M., & Suchodolski, J. S. (2015). Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *168*(3–4), 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.10.008>

Holmberg, J., Pelander, L., Ljungvall, I., Harlos, C., Spillmann, T., & Häggström, J. (2022). Chronic Enteropathy in Dogs—Epidemiologic Aspects and Clinical Characteristics of Dogs Presenting at Two Swedish Animal Hospitals. *Animals*, *12*(1507). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ani12121507>

Jacinto, A. M. L., Ridyard, A. E., Aroch, I., Watson, P. J., Morrison, L. R., Chandler, M. L., & Kuzi, S. (2017). Thromboembolism in dogs with protein-losing enteropathy with non-neoplastic chronic small intestinal disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *53*(3), 185–192. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6328>

Jergens, A. E., & May, E. R. (2010). Diseases that affect more than one Organ of the Gastrointestinal Tract. In J. M. Steiner (Ed.), *Small Animal Gastroenterology* (1st ed., pp. 307–351).

Jergens, A. E., Sonea, I. M., O'Connor, A. M., Kauffman, L. K., Grozdanic, S. D., Ackermann, M. R., & Evans, R. (2009). Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: A meta-analysis with critical appraisal (Comparative Medicine (2009) 59, (153-162)). *Comparative Medicine*, *59*(3), 220.

Jergens, A. E., & Simpson, K. W. (2012). Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience-Elite*, *4*(4), 1404–1419. <https://doi.org/DOI:10.2741/e470>

Jergens, Albert E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P.

- D., Benson, T. J., & Evans, R. (2003). A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 291–297. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0291:ASIFDA>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0291:ASIFDA>2.3.CO;2)
- Junqueira, L. ., & Carneiro, J. (2017). Sistema Digestório. In L. . Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia Básica: Texto e Atlas* (13th ed., pp. 1001–1091). GUANABARA KOOGAN LTDA.
- Kathrani, A. (2021). Dietary and Nutritional Approaches to the Management of Chronic Enteropathy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 51(1), 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.005>
- Kathrani, A., Allenspach, K., Fascetti, A. J., Larsen, J. A., & Hall, E. J. (2018). Alterations in serum amino acid concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1026–1032. <https://doi.org/10.1111/jvim.15116>
- Kathrani, A., Sánchez-Vizcaíno, F., & Hall, E. J. (2019). Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 536–543. <https://doi.org/10.1111/jvim.15448>
- Kimmel, S. E., Waddell, L. S., & Michel, K. E. (2000). Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: Five cases (1992-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 703–706. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.703>
- Lane, J., Price, J., Moore, A., Dandrieux, J. R. S., Clifford, C., Curran, K., Choy, K., & Cannon, C. (2018). Low-grade gastrointestinal lymphoma in dogs: 20 cases (2010 to 2016). *Journal of Small Animal Practice*, 59(3), 147–153. <https://doi.org/10.1111/jsap.12769>
- Larson, R. N., Ginn, J. A., Bell, C. M., Davis, M. J., & Foy, D. S. (2012). Duodenal Endoscopic Findings and Histopathologic Confirmation of Intestinal Lymphangiectasia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1087–1092. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00970.x>

- Littler, R. (2013). Protein losing enteropathy: Causes, clinical signs and diagnosis. *In Practice*, 35(7), 373–381. <https://doi.org/10.1136/inp.f4510>
- Lucas, S. R. R. L., Merlo, A., Mirandola, R. M. S. M., & Gasparin, T. P. (2010). Ceruloplasmin concentration in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 47(6), 477–482. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2010.26810>
- Marks, S. L., Kook, P. H., Papich, M. G., Tolbert, M. K., & Willard, M. D. (2018). ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1823–1840. <https://doi.org/10.1111/jvim.15337>
- Mazzaferro, E. M., Rudloff, E., & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2), 113–124. <https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2002.00025.x>
- Melzer, K. J., & Sellon, R. K. (2002). Canine Intestinal Lymphangiectasia. *COMPENDIUM ON CONTINUING EDUCATION FOR THE PRACTISING VETERINARIAN-NORTH AMERICAN EDITION*, 24(12), 953–961.
- Nagahara, T., Ohno, K., Nagao, I., Nakagawa, T., Yokoyama, N., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Chambers, J. K., Uchida, K., Tomiyasu, H., & Tsujimoto, H. (2021). Changes in the coagulation parameters in dogs with protein-losing enteropathy between before and after treatment. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 83(8), 1295–1302. <https://doi.org/https://doi.org/10.1292/jvms.21-0137>
- Nagata, N., Ohta, H., Yokoyama, N., Teoh, Y. Bin, Nisa, K., Sasaki, N., Osuga, T., Morishita, K., & Takiguchi, M. (2020). Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 659–668. <https://doi.org/10.1111/jvim.15720>
- Nakashima, K., Hiyoshi, S., Ohno, K., Uchida, K., Goto-Koshino, Y., Maeda, S., Mizutani, N., Takeuchi, A., & Tsujimoto, H. (2015). Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Veterinary Journal*, 205(1), 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.001>

- Neiger, R. (2013). Protein-Losing Enteropathy (PLE) in Dogs. *38th Annual Congress WSAVA FASAVA 2013*.
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11372&catId=35322&id=5709878>
- Ohad, D. G. (2017). Pallor. In E. Côté, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 702–704). Elsevier.
- Okanishi, H., Yoshioka, R., Kagawa, Y., & Watari, T. (2014). The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 809–817.
<https://doi.org/10.1111/jvim.12327>
- Otoni, C. C., Heilmann, R. M., García-Sancho, M., Sainz, A., Ackermann, M. R., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2018). Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 999–1008. <https://doi.org/10.1111/jvim.15123>
- Owens, S. (2019). Fetch DVM 360 Conference. *Management of PLE in Dogs: More Than Just Pred.* https://www.fetchdvm360.com/wp-content/uploads/2019/12/W19_San_Diego_Proceedings_Addendum_final.pdf
- Packey, C. D., & Sartor, R. B. (2008). Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of Internal Medicine*, 263(6), 597–606.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01962.x>
- Pavlova, E., Gold, R. M., Tolbert, M. K., & Lidbury, J. A. (2021). Medical conditions associated with gastroduodenal ulceration or erosion in 168 dogs: 2008-2018. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2697–2704.
<https://doi.org/10.1111/jvim.16275>
- Pedrinelli, V., Zafalon, R. V. A., Rodrigues, R. B. A., Perini, M. P., Conti, R. M. C., Vendramini, T. H. A., de Carvalho Balieiro, J. C., & Brunetto, M. A. (2019). Concentrations of macronutrients, minerals and heavy metals in home-prepared diets for adult dogs and cats. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019->

- Perrucci, S., Berrilli, F., Procopio, C., Montalbano, M., Filippo, D., Pierini, A., & Marchetti, V. (2020). *Giardia duodenalis* infection in dogs affected by primary chronic enteropathy. *10*, 74–79.
- Peters, I. R., Helps, C. R., Calvert, E. L., Hall, E. J., & Day, M. J. (2005). Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *19*(5), 644–653. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[644:CMQIDM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[644:CMQIDM]2.0.CO;2)
- Peterson, P. B., & Willard, M. D. (2003). Protein-losing enteropathies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *33*(5), 1061–1082. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00055-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00055-X)
- Procoli, F. (2020). Inflammatory Bowel Disease, Food-Responsive, Antibiotic-Responsive Diarrhoea, Protein Losing Enteropathy. *Advances in Small Animal Care*, *1*, 127–141. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2020.07.010>
- Rassnick, K. M., Moore, A. S., Collister, K. E., Northrup, N. C., Kristal, O., Chretien, J. D., & Bailey, D. B. (2009). Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(2), 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0270.x>
- Rodríguez-Alarcón, C. A., Beristáin-Ruiz, D. M., Pérez-Casio, F., Rivera, R., Ochoa, G., & Martín-Orozco, U. (2012). Protein-losing enteropathy in a dog with lymphangiectasia, lymphoplasmacytic enteritis and pancreatic exocrine insufficiency. *Veterinary Quarterly*, *32*(3–4), 193–197. <https://doi.org/10.1080/01652176.2012.735379>
- Ruaux, C. G. (2010). Small Intestine. In J. M. Steiner (Ed.), *Small Animal Gastroenterology* (1st ed., pp. 181–187).
- Rudinsky, A. J., Howard, J. P., Bishop, M. A., Sherding, R. G., Parker, V. J., & Gilor, C. (2017). Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice*, *58*(2), 103–108.

<https://doi.org/10.1111/jsap.12625>

- Rudloff, E. (2015). Assessment of hydration. In D. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2nd ed., pp. 302–311). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00216-6>
- Rudorf, H., Van Schaik, G., O'Brien, R. ., Brown, P. ., Barr, F. ., & Hall, E. . (2005). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in. *Journal of Small Animal Practice*, *46*(July), 322–326.
- Ruth, M. R., & Field, C. J. (2013). The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, *4*(1), 1.
<https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-27>
- Salavati Schmitz, S., Gow, A., Bommer, N., Morrison, L., & Mellanby, R. (2019). Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *33*(5), 2005–2013.
<https://doi.org/10.1111/jvim.15571>
- Sanderson, S. (2013). Nutricional Approach to Gastrointestinal Disease. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (pp. 409–428). Elsevier Saunders.
- Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2008). Calcium: Total or Ionized? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *38*(3), 497–502.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.010>
- Schermerhorn, T. (2017). Weight Loss as a Chief Complaint. In E. Côté, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., Vol. 1, pp. 462–466). Elsevier.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003>
<https://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12.018>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2011.08.005>
<http://dx.doi.org/10.1080/00206814.2014.902757>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsap.2017.08.001>
- Simmerson, S. M., Armstrong, P. J., Wünschmann, A., Jessen, C. R., Crews, L. J., & Washabau, R. J. (2014). Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in

- protein-losing enteropathy in yorkshire terrier dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 331–337. <https://doi.org/10.1111/jvim.12291>
- Simpson, K. W., & Jergens, A. E. (2011). Pitfalls and Progress in the Diagnosis and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 41(2), 381–398. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.02.003>
- Singh, B. (2018). *Dyce, Sack and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy* (5th ed.). Elsevier.
- Sutherland-Smith, J., Penninck, D. G., Keating, J. H., & Webster, C. R. L. (2007). Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48(1), 51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00204.x>
- Tamura, Y., Ohta, H., Kagawa, Y., Osuga, T., Morishita, K., Sasaki, N., & Takiguchi, M. (2019). Plasma amino acid profiles in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1602–1607. <https://doi.org/10.1111/jvim.15525>
- Texas A&M University- School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences. (n.d.). *Cobalamin Information*. Retrieved August 26, 2022, from <https://vetmed.tamu.edu/gilab/research/cobalamin-information/>
- Titmarsh, H., Gow, A. G., Kilpatrick, S., Sinclair, J., Hill, T., Milne, E., Philbey, A., Berry, J., Handel, I., & Mellanby, R. J. (2015). Association of Vitamin D Status and Clinical Outcome in Dogs with a Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1473–1478. <https://doi.org/10.1111/jvim.13603>
- Tizard, I. (2018). Immunity at Body Surfaces. In *Veterinary Immunology* (10th ed., pp. 623–722). Elsevier.
- Tolbert, M. K., Murphy, M., Gaylord, L., & Witzel-Rollins, A. (2022). Dietary management of chronic enteropathy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 63(6), 425–434. <https://doi.org/10.1111/jsap.13471>
- Vaden, S. L. (2010). Protein-losing enteropathies. In J. M. Steiner (Ed.), *Small Animal*

Gastroenterology (1st ed., pp. 207–210).

- Veiga-Parga, T., & Palgrave, C. J. (2021). Histopathology: how to get the best from gastrointestinal biopsies. *Companion Animal*, 26(3), 43–50.
- Volkman, M., Steiner, J. M., Fosgate, G. T., Zentek, J., Hartmann, S., & Kohn, B. (2017). Chronic Diarrhea in Dogs – Retrospective Study in 136 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1043–1055. <https://doi.org/10.1111/jvim.14739>
- Washabau, R. J. (2013). Integration of Gastrointestinal Function. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (pp. 1–32). Elsevier Health Sciences.
- Washabau, R. J., Day, M. J., Willard, M. D., Hall, E. J., Jergens, A. E., Mansell, J., Minami, T., & Bilzer, T. W. (2010). Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 10–26. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3040842&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Watson, V. E., Hobday, M. M., & Durham, A. C. (2014). Focal intestinal lipogranulomatous lymphangitis in 6 Dogs (2008-2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 48–51. <https://doi.org/10.1111/jvim.12248>
- Wennogle, S. A., Priestnall, S. L., & Webb, C. B. (2017). Histopathologic Characteristics of Intestinal Biopsy Samples from Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy With and Without Hypoalbuminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 371–376. <https://doi.org/10.1111/jvim.14669>
- Wennogle, S. A., Stockman, J., & Webb, C. B. (2021). Prospective evaluation of a change in dietary therapy in dogs with steroid-resistant protein-losing enteropathy. *Journal of Small Animal Practice*, 62(9), 756–764. <https://doi.org/10.1111/jsap.13334>
- Whitehead, J., Quimby, J., & Bayliss, D. (2015). Seizures associated with hypocalcemia in a Yorkshire terrier with protein-losing enteropathy. *Journal of the American*

Animal Hospital Association, 51(6), 380–384. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6205>

Willard, M. (2015). Protein-losing enteropathies: hypoalbuminemia is not always bad news. *ACVIM Forum*. <https://www.vin.com/doc/?id=6790389>

Willard, M. D. (2017). Diarrhea. In E. Côté, S. J. Ettinger, & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 619–624). el.

Willard, M. D. (2020). Disorders of the Intestinal Tract. In Richard W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 474–509). Elsevier.

Willard, M. D., Helman, G., Fradkin, J. M., Becker, T., Brown, R. M., Lewis, B. C., & Weeks, B. R. (2000). Intestinal crypt lesions associated with protein-losing enteropathy in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 14(3), 298–307. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb01170.x>

Willard, Michael D., Zenger, E., & Mansell, J. L. (2003). Protein-losing enteropathy associated with cystic mucoid changes in the intestinal crypts of two dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(2), 187–191. <https://doi.org/10.5326/0390187>

Woods, G. A., Willems, A., Hurst, E., & Mellanby, R. J. (2019). Epileptic seizure in a cocker spaniel associated with hypocalcaemia, hypovitaminosis D and a protein-losing enteropathy. *Veterinary Record Case Reports*, 7(2). <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2019-000813>