



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

André Gomes Rosa

Orientação: Doutora Sandra Maria da Silva Branco

Co-Orientação: Dr. Diogo Magno

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2016



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

André Gomes Rosa

Orientação: Doutora Sandra Maria da Silva Branco

Co-Orientação: Dr. Diogo Magno

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2016

Para o meu irmão, que merecia estar no meu lugar

Agradecimentos

Embora o relatório de estágio, pela finalidade académica que simboliza, seja um trabalho individual, existem alguns contributos de natureza diversa essenciais para a sua realização que, pela sua indiscutível importância, não posso deixar de agradecer a quem de respeito.

Ao Hospital Veterinário do Restelo, representado na pessoa do Dr. Jorge Cid, pela oportunidade que me deu em estagiar no local por mim desejado desde há muito. Agradecimento especial ao Dr. Diogo Magno, por todos os ensinamentos transmitidos e por orientar o meu estágio.

À Doutora Sandra Branco, que justificou por completo a minha escolha para orientação do meu estágio. Obrigado por todo o seu profissionalismo, dedicação e eficiência no trabalho realizado. Não poderei deixar de agradecer pelo seu apoio e compreensão num momento mais difícil da minha vida, que infelizmente atribulou o período do meu estágio. Um bem-haja professora.

Aos meus amigos, que estiveram lá para me ajudar e apoiar a concluir esta etapa da minha vida. Vocês sabem quem são, contem comigo sempre!

Um grande beijinho à Susana Neves, mais do que uma colega de curso, uma fiel companheira e amiga. Obrigado por todas as horas de estudo e pelos momentos que partilhámos, tornaste este longo caminho mais fácil de percorrer. Recordo com muito carinho o que vivemos juntos e espero que a vida te sorria sempre. Sabes que mais? Banca para nós! Gostaste?

Ao Telmo Rosa, por toda a revisão linguística deste relatório. Sei que foi muito cansativo e exaustivo, obrigado pelas horas dispensadas.

E por fim, e propositadamente no final, porque os últimos são os primeiros, às três pessoas mais importantes da minha vida: o meu irmão, o meu pai e a minha mãe.

Mano, tenho saudades nossas. A vida é injusta, mas um dia voltaremos a estar perto e sempre ao lado um do outro. Obrigado por todas as horas de conversa, conselhos e ensinamentos que me deste como irmão mais velho. Um grande beijo e um abraço apertado.

Pai, obrigado pela paciência que tiveste sempre comigo, não só nestes últimos meses de conclusão do curso como em toda a minha vida. Os teus conselhos sábios nunca fizeram tanto sentido como fazem hoje. Nunca me esqueço deles... Não escolheria outro pai, a vida deu-me mesmo o melhor. Tenho orgulho em ser teu filho.

Mãe, não consigo transmitir em palavras o que sinto e o quão grato me sinto por tudo o que fizeste por mim. Proporcionaste-me os melhores anos da minha vida e os melhores ensinamentos para seguir em frente com ela. Acredita que em cada voo que dou e darei daqui em diante, levo-te no meu coração, assim como todas as condutas por ti transmitidas. Obrigado pelas horas infinitas a ouvir-me desabafar e pelos teus conselhos sábios e genuínos. Se não fosses tu, eu não me teria aguentado da mesma forma. Sabes disso. Amo-te.

Resumo

Este relatório foi realizado no âmbito da conclusão do mestrado integrado em medicina veterinária da Universidade de Évora, encontrando-se dividido em duas partes. A primeira é referente à casuística acompanhada ao longo do estágio curricular, decorrido no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), com a duração de quatro meses, desde 03 de Agosto de 2015 a 06 de Dezembro de 2016, sob orientação da Doutora Sandra Branco e coorientação do Dr. Diogo Magno, subdiretor clínico do HVR. A segunda parte é constituída por uma monografia subordinada ao tema “Erlíquiose Monocítica Canina”, seguida de um caso clínico acompanhado pelo autor no âmbito do referido tema.

A erliquiose monocítica canina (EMC) é uma doença infecciosa transmitida por um vetor, o ixodídeo *Rhipicephalus sanguineus*, cujos controlos químicos e ambientais são essenciais para reduzir a prevalência da doença. É causada por uma bactéria intracelular, *Ehrlichia canis*, que afeta o sistema imunitário dos cães, manifestando diferentes fases de evolução e podendo apresentar formas aguda e crónica da doença. O tratamento de primeira escolha é o uso da antibioterapia com tetraciclina, dentre as quais a doxiciclina, para além do tratamento de suporte, como a fluidoterapia. O prognóstico é variável, dependendo da precocidade e eficiência da terapêutica instituída.

Abstract – Clinic and surgery of small animals

The present report, wrote to get the master degree in veterinary medicine area, on *Universidade de Évora*, is divided up into two distinct parts. On one hand it describes the clinical situations' roll, assisted through the experimental trainee, that took place on *Hospital Veterinário do Restelo* (HVR), for a period of four months, specifically since 3 august 2015 until 6 december 2015, and this trainee was led by Doctor Sandra Branco, and also the HVR's clinical subdirector Dr. Diogo Magno. On other hand the second parts reveals a monograph titled “ehrlichiosis monocytic canine” (EMC), specifying a particular clinical case followed by the author.

The EMC an infectious disease transmitted by a tick - *Rhipicephalus sanguineus* – whose chemical controls and even the environmental ones are crucial to reduce the disease's prevalence. The disease has an intracellular bacteria origin - *Ehrlichia canis* – responsibility for the dog's immune system infection, and it reveals different evolution phases and present acute or in some cases chronic forms. The treatment's first step is to use an antibiotic with tetracycline that include doxycycline, and as a fluid's therapy addition is use to do the supportive treatment. The diagnosis is variable so it depends on precocity evaluation and even on the therapeutics efficiencies.

Índice

Índice de Figuras	VII
Índice de Tabelas	VIII
Siglas e abreviaturas	X
Introdução.....	1
Módulo I – Relatório descritivo da casuística assistida durante o estágio	1
1. Caraterização do local de estágio	1
2. Descrição das atividades desenvolvidas.....	2
3. Descrição da casuística	3
3.1. Distribuição por espécie animal.....	3
3.2. Distribuição por área clínica.....	3
3.2.1. Medicina Preventiva.....	4
• Vacinação	4
• Desparasitação	7
• Identificação eletrónica.....	8
3.2.2. Clínica médica.....	9
• Cardiologia.....	10
• Gastroenterologia	13
• Doenças infetocontagiosas e parasitárias	14
• Nefrologia e urologia	16
• Alergologia e dermatologia	19
• Oncologia.....	21
• Oftalmologia	23
• Ortopedia e Traumatologia	25
• Neurologia.....	27
• Otorrinolaringologia	28
• Pneumologia.....	30
• Endocrinologia	32
• Ginecologia, andrologia e obstetrícia	35
• Odontologia	37
• Hematologia	38
3.2.3. Clínica cirúrgica	39

•	Cirurgia de tecidos moles	40
•	Cirurgia oftalmológica	40
•	Cirurgia ortopédica	41
•	Neurocirurgia	41
•	Pequena cirurgia.....	42
3.3.	Exames complementares de diagnóstico	43
3.4.	Outros procedimentos médicos.....	44
Módulo II. Monografia – Erliquiose monocítica canina		45
1.	Introdução	45
2.	Erliquiose Monocítica Canina.....	45
2.1.	Etiologia, História e Distribuição Geográfica	45
2.2.	Microestrutura.....	47
2.3.	Hospedeiro invertebrado	49
2.3.1.	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	49
2.4.	Hospedeiro Vertebrado.....	51
2.4.1.	<i>Canis lupus familiaris</i>	51
2.5.	Fisiopatogenia	52
2.4.1.	Fase aguda e subclínica	52
2.4.2.	Fase crónica.....	52
2.6.	Sinais Clínicos	53
2.7.	Alterações laboratoriais	54
2.7.1.	Alterações hematológicas	54
2.7.2.	Alterações bioquímicas	56
2.8.	Diagnóstico	56
2.8.1.	Exame Físico.....	57
2.8.2.	Esfregaço sanguíneo	57
2.8.3.	Cultura in vitro de <i>Ehrlichia canis</i>	58
2.8.4.	Testes serológicos	58
2.8.4.1.	Imunofluorescência Indireta (IFI)	59
2.8.4.2.	ELISA (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)	60
2.8.4.3.	<i>Immunoblotting- Western blotting</i>	61
2.8.5.	Testes moleculares	61
2.9.	Principais Diagnósticos Diferenciais.....	62
2.9.1.	Mieloma múltiplo canino	62

2.9.2. Linfoma	63
2.9.3. Leucemia linfocítica crónica.....	63
2.9.4. Lupus eritematoso sistémico	63
2.9.5. Trombocitopénia imunomediada.....	63
2.9.6. Esgana Canina	64
2.9.7. Outras hemoparasitoses	64
2.10. Profilaxia	64
2.10.1. Controlo químico de ixodídeos.....	65
2.10.2. Controlo não químico de ixodídeos.....	66
2.10.3. Vacinação contra <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	67
2.11. Tratamento	67
2.11.1. Antibioterapia	67
2.11.2. Glucocorticóides	69
2.11.3. Monitorização terapêutica.....	69
2.12. Necrópsia.....	70
2.13. Potencial Zoonótico.....	70
2.14. Prognóstico.....	71
2.15. Anemia Hemolítica Imunomediada – uma complicação frequente	71
2.15.1. Etiologia	71
- AHIM primária e AHIM secundária.....	72
2.15.2. Imunopatogénese.....	72
- Perda de autotolerância	73
- Ação do Sistema Complemento	73
2.15.3. Hemólise.....	74
2.15.4. Diagnóstico.....	75
2.15.5. Diagnóstico Diferencial.....	75
2.15.6. Predisposição.....	76
2.15.7. Sinais clínicos	76
2.15.8. Alterações e testes laboratoriais.....	77
- Hemograma	77
- Bioquímica sérica.....	78
- Exame de urina	79
- Autoaglutinação.....	79
- Teste de aglutinação direto (Teste de <i>Coombs</i> Direto)	79

2.15.9. Tratamento	80
2.15.10. Complicações mais frequentes	81
2.15.11. Prognóstico	81
2.16. Caso Clínico	82
Identificação	82
2.16.1 Consulta 1	82
2.16.2. Consulta 2	84
2.16.3. Consulta 3	85
2.16.4. Consulta 4	85
2.16.5. Consulta 5	85
2.16.6. Consulta 6	85
2.16.7. Consulta 7	85
2.16.8. Consulta 8	86
2.16.9. Internamento	86
2.16.10. Resultados da serologia para hemoparasitas	87
2.16.11. Discussão	87
Considerações Finais	91
Bibliografia	92

Índice de Figuras

Figura 1: Raio-x em projeção ventro-dorsal de hérnia diafragmática em gato (original).

Figura 2: Raio-x em projeção dorso-ventral de tartaruga com retenção de ovos (original).

Figura 3: Imagem microscópica de mórulas (setas) de *Ehrlichia canis* no interior de um monócito. Esfregaço sanguíneo fixado na coloração de *May-Grunwald-Giemsa* (100x) (Adaptado de Dwight D. Bowman, 2014).

Figura 4: Ilustração gráfica da infecção de *Ehrlichia canis* em monócitos e macrófagos (Legenda: A- fagocitose de *Ehrlichia canis*, com presença dos corpos elementares; B - formação da vesícula fagocitária e corpos iniciais; C - multiplicação e formação das mórulas, com evasão ao sistema imunológico da célula hospedeira; D- lise celular e libertação de corpos elementares) (original).

Figura 6: Ciclo de vida da “carraça comum do cão”, *Rhipicephalus sanguineus*. (Legenda: A – larvas de seis patas alimentam-se no cão por alguns dias após os quais caem ao solo; B – as larvas de seis patas mudam para a fase de ninfa de oito patas; C- as ninfas alimentam-se no cão por cerca de uma semana; D- as ninfas após a refeição, caem ao solo e mudam para adultos, machos e fêmeas; E- as fêmeas são fertilizadas no cão, alimentam-se durante uma a três semanas; F- a fêmea ingurgitada cai no solo onde faz a ovopostura de cerca de 2000 a 4000 ovos) (Adaptado de Dwight D. Bowman, 2014).

Figura 7: Ilustração da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) para detecção de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* (original).

Figura 8: Resultados da serologia para perfil de hemoparasitas do Artur (gentilmente cedido pelo HVR).

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição da casuística assistida por espécie animal, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=424).

Tabela 2 – Distribuição da casuística assistida por área clínica, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=485).

Tabela 3 – Distribuição dos diversos procedimentos na área de medicina preventiva pelas diversas espécies/grupos de animais, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=59).

Tabela 4 - Protocolo de vacinação canina adotado no HVR.

Tabela 5 - Distribuição da casuística na clínica médica em função das áreas clínicas acompanhadas ao longo do estágio (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=349).

Tabela 6 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de cardiologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=53)

Tabela 7 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de gastroenterologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=38).

Tabela 8 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Doenças infetocontagiosas e parasitárias (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=38).

Tabela 9 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Nefrologia e Urologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=34).

Tabela 10 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Alergologia e Dermatologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=32).

Tabela 11 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Oncologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=30).

Tabela 12 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Oftalmologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=22).

Tabela 13 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Ortopedia e Traumatologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=21).

Tabela 14 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Neurologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=17).

Tabela 15 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Otorrinolaringologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=14).

Tabela 16 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Pneumologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=14).

Tabela 17 – Classificação laboratorial do fluido pleural consoante as suas características citológicas (Adaptado de Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação, 2009).

Tabela 18 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Endocrinologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=12).

Tabela 19 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Ginecologia, andrologia e obstetrícia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=10).

Tabela 20 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Odontologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=7).

Tabela 21 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Toxicologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=6).

Tabela 22 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Hematologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=1).

Tabela 23 - Distribuição da casuística na clínica cirúrgica em função das áreas clínicas acompanhadas ao longo do estágio (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=7).

Tabela 24 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia de tecidos moles (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=37).

Tabela 25 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia oftalmológica (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=8).

Tabela 26 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia ortopédica (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=1).

Tabela 27 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de neurocirurgia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=3).

Tabela 28 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de pequena cirurgia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=28).

Tabela 29 - Distribuição da casuística em função dos meios complementares de diagnóstico por imagem (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=236).

Tabela 30 – Alguns exames complementares executados ao longo do estágio.

Tabela 31 - Distribuição da casuística em função dos procedimentos realizados no grupo de outros procedimentos médicos (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=37).

Tabela 32 – Eriquioses caninas e respetivas espécies envolvidas, vetores associados, distribuição geográfica e tropismo celular. (adaptado de Greene, 2006).

Tabela 33 – Resultados do hemograma do Artur a 03 de agosto de 2015.

Tabela 34 – Análises bioquímicas do Artur realizadas a 03 de agosto de 2015.

Tabela 35 – Análises bioquímicas realizadas ao Artur no dia 09 de outubro de 2015.

Tabela 36 – Análises bioquímicas realizadas ao Artur no dia 09 de outubro de 2015.

Tabela 37 – Evolução do hematócrito do Artur durante o internamento (dia 14 de outubro de 2015).

Siglas e abreviaturas

AB - antibiótico	IC - insuficiência cardíaca
ACVIM - <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>	ICC - insuficiência cardíaca congestiva
ADN - ácido desoxirribonucleico	IDE - Índice de distribuição eritrocitária
AHIM - anemia hemolítica imunomediada	IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina
ALP – fosfatase alcalina	IFI - Imunofluorescência Indireta
ALT - alanina aminotransferase	IFN- γ - Interferão gamma
AN - ângulo de Norberg	Ig - Imunoglobulina
ARN - ácido ribonucleico	IL-1 - interleucina-1
CAV - adenovírus canino	IRA - insuficiência renal aguda
CCV - coronavírus canino	IRIS - <i>International Renal Interest Society</i>
CDV - vírus da esgana canino	ITU - infecção do trato urinário inferior
CID - coagulação intravascular disseminada	MMC - mieloma múltiplo canino
CIV – vírus da influenza canina	LCR - líquido cefalorraquidiano
CPIV – vírus da parainfluenza canina	LES - lupus eritematoso sistémico
CPV-2 - parvovírus canino tipo 2	LLC - leucemia linfocítica crónica
DA - displasia da anca	LMMC - linfoma maligno multicêntrico canino
DAPP - dermatite alérgica à picada da pulga	PAAF - punção aspirativa por agulha fina
DDMVM -doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral	PCR - <i>polimerase chain reaction</i>
DM - Diabetes <i>mellitus</i>	PIF - peritonite infecciosa felina
DRC - doença renal crónica	PIO - pressão intraocular
EGC - Erliquiose Granulocítica Canina	SDMA - <i>symmetric dimetilarginina</i>
ELISA - <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>	SMF - sistema monocítico fagocitário
EMC - Erliquiose monocítica canina	SNP - sistema nervoso periférico
EUA - Estados Unidos da América	SPJ - sinfisiodese púbica juvenil
FAS - fosfatase alcalina	SVC - síndrome vestibular central
FCV - calicivírus	SVP - síndrome vestibular periférico
FiV – vírus da imunodeficiência felina	TAC – tomografia axial computadorizada
FeLV – vírus da leucemia felina	TSA - sensibilidade a antibióticos
FHV-1 – vírus herpes tipo 1	VG - volume globular
FPV - panleucopénia	VGG - <i>Vaccination Guidelines Group</i>
GABA - ácido gama-aminobutírico	
HQE - hiperplasia quística endometrial	
HVR – Hospital Veterinário do Restelo	

Introdução

O presente relatório, resultado de estágio curricular, parte integrante no plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, realizado na área de Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia, culmina com um percurso académico e que pretende consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso.

O estágio teve a duração de quatro meses, de 03 de agosto de 2015 a 06 de dezembro de 2015, tendo lugar no Hospital Veterinário do Restelo (HVR). O relatório apresenta-se dividido em dois módulos, o primeiro que recai na descrição da casuística acompanhada durante o estágio e, por sua vez, o segundo onde se apresenta de forma desenvolvida uma monografia subordinada ao tema “Eriquiose Monocítica Canina”, aprofundando um caso clínico acompanhado durante o estágio.

Módulo I – Relatório descritivo da casuística assistida durante o estágio

1. Caracterização do local de estágio

O estágio foi realizado no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), que se situa na Rua Gregório Lopes Lote 1513 loja E, em Lisboa, inaugurado há 14 anos. Visa, desde então, responder às necessidades, caracterizadas como cada vez mais exigentes, da medicina veterinária em Portugal. Neste encaço, o HVR oferece um serviço permanente 24horas/dia durante todo o ano contando, atualmente, com uma equipa multidisciplinar de 50 funcionários, dotada de médicos e auxiliares veterinários cujas formações abrangem as mais diversas áreas: anestesia e cirurgia, cardiologia, cuidados paliativos, dermatologia, doenças infetocontagiosas, endoscopia, geriatria, imagiologia, exóticos, gastroenterologia, neurologia, oftalmologia, odontologia, oncologia, ortopedia, reprodução/obstetrícia e terapias dialíticas.

A equipa, associada às modernas instalações e à grande capacidade de resposta e ainda ao elevado grau de empenho no diagnóstico, fazem do HVR uma referência nacional. A infraestrutura dispõe de cinco consultórios, e de uma sala de receção de clientes, de duas de cirurgia (tecidos moles, neurocirurgia e ortopedia), uma destinada à esterilização de material cirúrgico, quatro de internamentos¹, uma de hemodiálise, uma de ecografia, uma de “altas médicas”, uma de raio-x, e ainda uma de unidade de cuidados intensivos, uma de tomografia axial computadorizada (TAC), uma de banhos e tosquias, uma de nutrição e um laboratório, onde se realizam vários tipos de análises². Apesar disso, alguns testes, como os da função endócrina e a histopatologia não se processam no

¹ Destinadas a canídeos, a felídeos, a exóticos e casos de doenças infetocontagiosas.

² Por exemplo bioquímicas séricas, hemograma, ionograma, perfil de coagulação, urinálise tipo II e III

laboratório do HVR, recorrendo a unidade a laboratórios externos para esse efeito. No que concerne ao serviço de urgência, este funciona 24 horas por dia, sendo constituído e assegurado por um médico veterinário residente, um enfermeiro residente, um cirurgião de serviço e, eventualmente, um estagiário.

2. Descrição das atividades desenvolvidas

A prática de estágio engloba a integração do estagiário no corpo clínico do HVR, para tal é inserido num esquema horário com base na rotatividade quinzenal pelas mais diversas áreas, mais especificamente, a cada duas semanas acompanha um médico e realiza o horário estipulado para o mesmo³. Este proveitoso procedimento permite o estreito contato do estagiário com as diversas áreas da clínica de animais de companhia permitindo, por um lado, a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e, por outro, o contato com a rotina profissional do médico veterinário. O estagiário acompanhando as atividades diárias do hospital, assiste a todos os procedimentos médicos realizados, sendo sempre solicitado no auxílio/execução de diversas tarefas, destacando-se a preparação de animais para cirurgia e para a realização de TAC, a ajuda na contenção dos animais para ecografias e radiografias, a preparação de soros, de análises bioquímicas e de hemogramas, no tratamento de animais internados e ajuda na cirurgia e/ou consulta e ainda na preparação de medicações.

Além da integração do estagiário e das práticas associadas referidas anteriormente, ficou também estipulado a discussão de casos clínicos entre os estagiários e médicos do HVR, bem como a apresentação, desenvolvimento e análise de um desses casos. Estas diferenciadoras particularidades do estágio, que culminam nos objetivos gerais de estágio, associadas ainda à facilidade de discussão e de incentivo à pesquisa bibliográfica sobre os mais diversos temas, permitiram a integração nos princípios corretos de uma boa prática veterinária, maximizando o raciocínio clínico e desenvolvendo sensibilidades para o contato com os proprietários, potenciando assim a aprendizagem e experiência na resolução de situações ocorridas diariamente.

³ Os horários são variados podendo ser das 9 às 18 horas, das 10 às 19 horas, das 11 às 20 horas, das 14 às 22 horas, das 15 às 23 horas ou das 16 às 24 horas, existindo ainda o horário noturno das 17:30 às 9:30 horas.

3. Descrição da casuística

A elevada casuística do HVR permitiu ao longo dos quatro meses o contato com diferentes casos clínicos e o registo de informação relativa a cada um deles. Para a sua apresentação e sendo a medicina de animais de companhia bastante abrangente, dividiram-se os casos em três áreas, a medicina preventiva, a clínica médica e a clínica cirúrgica, subdivididas por outras áreas como por exemplo a cardiologia. Na análise da casuística observada, os dados estão apresentados em tabelas, organizados por forma decrescente de número de casos observados, e estão divididas sob a forma de frequências absolutas (Fi), frequências absolutas de cada espécie⁴, frequências relativas (Fr) e número total de casos observados.

3.1. Distribuição por espécie animal

Durante o período de estágio foram assistidos um total de 424 animais, os quais foram divididos por espécie animal em: canídeos, felídeos e exóticos, tal como é demonstrado na tabela 1, expressando as frequências absolutas (Fi) e frequências relativas (Fr) atribuídas a cada espécie.

Tabela 1 – Distribuição da casuística assistida por espécie animal, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=424)

Distribuição por espécie animal							
Canídeos		Felídeos		Exóticos		Total	
Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
303	71,46	102	24,06	19	4,48	424	100

Pode-se concluir que a representatividade da espécie canina (71,28%) foi superior à da felina (22,73%), sendo que o grupo denominado de “exóticos” apresenta a menor expressividade, com 5,99% dos casos observados. Importa salientar que, embora com menor expressão, esta comprova a forte tendência atual para a aquisição dos denominados “novos animais de companhia”. Os animais pertencentes ao grupo “exóticos” e que foram acompanhados durante o estágio foram coelhos, tartarugas e algumas aves de espécies diversas.

3.2. Distribuição por área clínica

A distribuição dos 485 casos por área clínica encontra-se na tabela 2⁵, ao longo do relatório, conceptualiza-se o termo “caso” como a própria entidade clínica (causa ou não de consulta) ou

⁴ Por exemplo canídeos (Fi).

⁵ Os dados apresentados referem-se à casuística assistida e não ao número de animais observados, pelo que um mesmo animal pode ter sido submetido a mais do que um procedimento, daí maior o número de casos (485) comparativamente ao número de animais (424).

qualquer procedimento médico, cirúrgico ou preventivo, sendo a partição por área clínica dividida em medicina preventiva, em clínica médica e em clínica cirúrgica.

Tabela 2 – Distribuição da casuística assistida por área clínica, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=485)

Área	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Medicina preventiva	31	23	5	59	12,16
Clínica médica	257	69	23	349	71,96
Clínica cirúrgica	58	18	1	77	15,88
Total	346	110	29	485	100

3.2.1. Medicina Preventiva

Através da análise da tabela 3 pode-se verificar que, dentro dos procedimentos de medicina preventiva, a vacinação foi o procedimento mais acompanhado (52,54%), seguido da desparasitação (42,37%) e, por último, a identificação eletrónica (5,09%).

Tabela 3 – Distribuição dos diversos procedimentos na área de medicina preventiva pelas diversas espécies/grupos de animais, expresso em frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr) (n=59).

	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Vacinação	16	10	5	31	52,54
Desparasitação	12	13	0	25	42,37
Identificação eletrónica	3	0	0	3	5,09
Total	31	23	5	59	100

- **Vacinação**

A vacinação desempenha um papel importante no controlo de doenças infecciosas, tanto na saúde individual do animal, bem como da população em geral (saúde pública). Alguns antigénios vacinais são também utilizados para diminuir o potencial de propagação de zoonoses (por exemplo, a raiva). A vacinação beneficia a redução e/ou erradicação de doenças graves causadas por organismos altamente patogénicos, tais como o parvovirus felino (panleucopenia). No entanto, o nível de proteção conferida por uma vacina é variável consoante alguns fatores, sendo eles as características individuais do animal, o meio ambiente que o rodeia, a natureza da vacina e o agente patogénico em si. Nesta linha, a vacinação deverá ser feita com o animal de saúde plena, bem como desparasitado. Embora a sua administração não seja isenta de riscos⁶, as vacinas disponíveis têm um excelente histórico de segurança. ^[1]

⁶ Podem ocorrer reações adversas de hipersensibilidade e granulomas vacinais, por exemplo.

As linhas guia de vacinação de cães e gatos mais recentes são de 2015 e foram determinadas pelo *Vaccination Guidelines Group* (VGG) da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA). Segundo o grupo, existem dois conjuntos de vacinas: as *core*⁷, que devem ser administradas a todos os cães e gatos, independentemente das circunstâncias, sendo que os protegem de doenças graves com forte distribuição global, doenças essas que podem pôr em causa a vida do animal; e as *non-core*⁸, que devem ser implementadas apenas aos animais que, devido à sua localização geográfica, ambiente ou estilo de vida, se encontrem em risco de contrair determinadas infeções específicas.^[2] As vacinas *core*, consideradas para os cães, são as que protegem do vírus da esgana canino (CDV), do adenovírus canino (CAV) e do parvovírus canino tipo 2 (CPV-2); nos gatos estas são as que oferecem proteção contra o vírus da panleucopénia (FPV), do calicivírus (FCV) e do vírus herpes tipo 1 (FHV-1), no entanto a proteção que concedem não é tão vigorosa como acontece em relação aos cães.^[2] No caso das vacinas *non-core*, no caso do cão, são as que imunizam contra os agentes da laringotraqueite infecciosa canina⁹, leptospirose¹⁰, borreliose¹¹ e gripe canina¹². No caso do gato, as vacinas *non-core* são as que imunizam contra o vírus da imunodeficiência felina (FIV), contra o vírus da leucemia felina (FeLV) e contra a clamidiose. O VGG classifica ainda um grupo de vacinas como sendo as “não recomendadas”, quando não possuem suficiente evidência científica para justificar o seu uso. Estas vacinas são as imunizantes contra a peritonite infecciosa felina (PIF) e o coronavírus canino (CCV). A vacinação contra o vírus da raiva em áreas em que a infeção seja endémica é recomendada, pois trata-se de uma zoonose com elevado índice de mortalidade.^[2] Em Portugal, a vacina antirrábica é considerada obrigatória para cães com mais de três meses de idade¹³.^[3]

Através da ingestão de colostro e em pequena quantidade através da placenta, os recém-nascidos adquirem os anticorpos maternos (imunidade passiva) que os vai proteger até às seis/oito semanas de vida. Devido à possibilidade de interferência desta imunidade com a eficácia da vacinação (imunidade ativa), é aconselhável a administração da primeira dose vacinal apenas quando esta imunidade passiva ficar débil, tempo que dependerá dos níveis de anticorpos maternos transmitidos a cada animal, podendo os indivíduos se encontrarem mais ou menos vulneráveis a infeções nesta fase inicial de vida. Geralmente, a primovacinação é aconselhada após as oito semanas de idade, em cães, seguida de dois reforços com três a quatro semanas de intervalo, sendo que nos gatos, a primeira vacina é administrada aos dois meses, seguida de um reforço após três/quatro semanas.^[2] A tabela 4 representa o protocolo vacinal para cão, praticado no HVR.

⁷ Também denominadas de vacinas fundamentais.

⁸ Também denominadas de vacinas não fundamentais.

⁹ Vírus da parainfluenza c – CPiV; *Bordetella bronchiseptica*.

¹⁰ Ou *leptospira interrogans*.

¹¹ Ou *borrelia burgdorferi*.

¹² Vírus da *influenza* canina – CIV.

¹³ Segundo o decreto-lei nº 314/2003, de 17 de dezembro.

Tabela 4: Protocolo de vacinação canina adotado no HVR.

Protocolo vacinal canino		
Idade	Vacina	Comentários
6 semanas	Esgana, parvovirose (Puppy DP®)	-
8 semanas	Esgana, hepatite infecciosa, vírus da Parainfluenza, parvovirose, leptospirose (DHPPi + L®)	A DHPPi + L® administrada às oito semanas pode surgir como primovacinação quando o protocolo vacinal não é iniciado às seis semanas.
11 semanas	Esgana, hepatite infecciosa, vírus da Parainfluenza, parvovirose, leptospirose (DHPPi + L®)	1ºReforço 10 dias após o 1º reforço pode ir à rua e tomar banho
14 semanas	Esgana, hepatite infecciosa, vírus da Parainfluenza, parvovirose, leptospirose (DHPPi + L®)	2º Reforço
16 semanas	Antirrábica (Rabies®)	-
Anualmente	DHPPi+L + Antirrábica	-

No cão, as vacinas contra a traqueobronquite infecciosa (tosse de canil) e *leishmaniose* são consideradas *non-core*.^[2] Para a traqueobronquite infecciosa canina o protocolo seguido no HVR, depois dos quatro meses de idade, é a aplicação injetável com duas inoculações separadas por três a quatro semanas, e depois uma única inoculação anual de reforço¹⁴. A imunização contra a leishmaniose pode ser realizada a partir dos seis meses de idade, com três inoculações espaçadas por três semanas cada, sendo que a partir desse momento a vacinação seja também anual.

No gato o protocolo de vacinação do HVR é iniciado entre as seis e as oito semanas com vacina múltipla contra o vírus da panleucopénia, o vírus herpes tipo 1 (FHV-1), o calicivírus e clamidófila (Purevax RCPCh®), com reforço às doze semanas, sendo que às dezasseis semanas de idade vacina-se contra o FeLV com reforço às vinte semanas (Purevax® FeLV). Anualmente recomenda-se reforços com as vacinas Purevax RCPCh® e Purevax® FeLV.

Para a vacinação de coelhos, o protocolo seguido no HVR reúne a vacinação contra a mixomatose (Mixohipra®) e a doença hemorrágica viral (Cunical®). A primovacinação contra a mixomatose é iniciada entre as seis e as oito semanas de vida, com primeiro reforço passadas seis semanas, às 12 ou 14 semanas de vida. Os restantes reforços desta vacinação são efetuados semestralmente. A primovacinação contra a doença hemorrágica viral é iniciada duas semanas após o início da vacinação contra a mixomatose, às oito ou dez semanas de vida. Neste caso, o primeiro reforço é efetuado duas semanas depois, podendo as restantes revacinações ser anuais; contudo, para uma boa proteção ao longo do tempo, é aconselhado no HVR a revacinação de seis em seis meses para ambas as doenças.

¹⁴ Caso a vacinação a aplicar seja do tipo intranasal, não necessitará de reforço três semanas depois, mas apenas de reforços anuais.

- **Desparasitação**

Um dos principais cuidados básicos de saúde é a desparasitação, uma vez que os animais podem ser infestados e infetados com vários tipos de parasitas, os externos (ectoparasitas) como as pulgas, carraças, flebótomos, e os parasitas internos (endoparasitas), tal como nematodes, cestodes e trematodes, estes últimos que se alojam essencialmente a nível do tubo digestivo. O plano de desparasitação carece de adequação para cada situação do animal, tendo em conta diversos fatores, como o estado fisiológico do animal e estilo de vida (acesso ao exterior, contato ou não com outros animais).

A primeira desparasitação poderá ser possível a partir dos primeiros 15 dias de vida e sempre cinco a sete dias antes da primeira vacina, pois o protocolo de vacinação deve começar depois de desparasitar e nunca o inverso ou, em certos casos, os processos surgirem simultaneamente. As restantes tomas fazem-se de 15 em 15 dias até aos três meses de vida, e depois mensalmente até aos seis meses. Em geral, a partir do meio ano de idade, devem ser desparasitados pelo menos duas vezes por ano sendo o mais aconselhado três vezes, isto é, de quatro em quatro meses¹⁵. O HVR tem à disposição variadas associações de princípios ativos com capacidade anti-helmíntica, para cães adultos os mais utilizados foram Dosalid® (epsiprantel+pirantel) e Drontal Plus® (febantel+praziquantel+pirantel), em cachorros, Milbemax® (milbemicina oxima com praziquantel); em gatos utilizou-se frequentemente também Milbemax® e em poucos casos o Drontal® (praziquantel/pirantel).

Quanto à desparasitação externa o HVR também apresenta diferentes produtos, consoante o fim e espécie a que se destinam. Para cães, os mais usados foram: a Scalibor® (deltametrina) sob a forma de coleira, em que a substância ativa é dispersa através da membrana lipídica da pele, tendo espetro contra pulgas e carraças, possuindo ainda efeito repelente contra flebótomos e mosquitos¹⁶; em comprimidos foram utilizados o Bravecto® (fluralaner), contra pulgas e carraças e de duração aproximada 12 semanas, o Nexgard® (afoxolaner) e também Capstar® (nitenpiram). Para gatos o Activyl® (indoxacarb) foi o que se utilizou com maior frequência, cujo uso é *spot-on*, com largo espetro de ação.

¹⁵ No entanto, se o animal coabitar com idosos, com imunodeprimidos ou com crianças, a desparasitação é aconselhada de três em três meses.

¹⁶ Vetores de doenças como a *leishmaniose* e a *dirofilariose*.

- **Identificação eletrónica**

A identificação dos animais de companhia visa tanto a defesa da saúde pública, como a do próprio animal, visando ainda o controlo da criação, comércio e utilização daqueles animais. Segundo o Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de dezembro, os cães e os gatos entre os três e os seis meses de idade deveriam encontrar-se identificados a partir do dia 1 de julho de 2004, sendo a identificação obrigatória para cães perigosos ou potencialmente perigosos; cães utilizados em ato venatório e em exposição, para fins comerciais ou lucrativos, em estabelecimentos de venda, locais de criação, feiras e concursos, provas funcionais, publicidade ou fins similares. Este decreto-lei impõe ainda a identificação eletrónica para todos os cães nascidos a partir de 1 de julho de 2008, quanto à obrigatoriedade de identificação dos gatos esta ainda não foi implementada pelo Ministro da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. ^[4]

A identificação eletrónica é feita através da implementação de um *microchip*, cujo local de aplicação é a face lateral esquerda do pescoço, este *microchip* é um micro circuito eletrónico contendo um código único e inalterável, inserido numa cápsula de biovidro cirúrgico e revestido de substâncias de propriedades antimigratórias. Após a colocação do *microchip* é efetuado o registo na base de dados nacional, constando a identificação do animal, do detentor e do médico veterinário responsável pela colocação do dispositivo. ^[4]

3.2.2. Clínica médica

A clínica médica, área dividida em dezasseis áreas representadas pela tabela 5: a cardiologia (15,19%) foi a área médica mais representada, seguida da gastroenterologia (10,89%) e das doenças infetocontagiosas e parasitárias (10,89%), as áreas com menor representatividade foram, respetivamente, odontologia (2,01%), toxicologia (1,72%) e hematologia (0,29%). Sabe-se que as doenças cardíacas não são, frequentemente, a causa primária de visita ao médico veterinário, mas sim tendencialmente, problemas dermatológicos ou gastrointestinais são as causas mais frequentes, pelo que seria naturalmente de esperar uma destas áreas como a mais acompanhada. Contudo, a cardiologia foi a área mais representada, uma vez que o HVR funciona por consultas de especialidade, e o estagiário teve a oportunidade de acompanhar mais do que um médico com interesse especial nesta área, logo o número de casos acompanhados na cardiologia foi favorecido em detrimento de outras áreas médicas.

Tabela 5 - Distribuição da casuística na clínica médica em função das áreas clínicas acompanhadas ao longo do estágio (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=349).

Área médica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Cardiologia	43	10	0	53	15,19
Gastroenterologia	25	6	7	38	10,89
Doenças infetocontagiosas e parasitárias	32	4	2	38	10,89
Nefrologia e urologia	27	7	0	34	9,74
Alergologia e dermatologia	26	3	3	32	9,17
Oncologia	25	5	0	30	8,60
Oftalmologia	15	5	2	22	6,30
Ortopedia e Traumatologia	13	7	1	21	6,01
Neurologia	14	0	3	17	4,87
Otorrinolaringologia	7	7	0	14	4,01
Pneumologia	7	5	2	14	4,01
Endocrinologia	10	2	0	12	3,44
Ginecologia, andrologia e obstetrícia	7	3	0	10	2,87
Odontologia	3	1	3	7	2,01
Toxicologia	2	4	0	6	1,72
Hematologia	1	0	0	1	0,29
Total	257	69	23	349	100

- **Cardiologia**

Na área de cardiologia, e tendo como base a tabela 6, as afeções clínicas mais frequentes englobam as doenças degenerativas: com maior representação (18,87%) a doença mixomatosa da válvula mitral e com menor (13,21%) a doença mixomatosa da válvula tricúspide, ambas assistidas somente em canídeos.

Tabela 6 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de cardiologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=53)

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM)	10	0	10	18,87
Doença degenerativa mixomatosa da válvula tricúspide (DDMVT)	7	0	7	13,21
Efusão pericárdica	4	2	6	11,32
Cardiomiopatia dilatada	5	0	5	9,43
Cardiomiopatia hipertrófica	0	5	5	9,43
Fibrilhação atrial	3	0	3	5,66
Neoplasia cardíaca	2	1	3	5,66
Tamponamento cardíaco	3	0	3	5,66
Cardiomiopatia restritiva	0	2	2	3,77
Estenose aórtica	2	0	2	3,77
Estenose da válvula mitral	2	0	2	3,77
Cardiomiopatia não classificada	1	0	1	1,89
Ducto arterioso persistente	1	0	1	1,89
Tetralogia de <i>Falot</i>	1	0	1	1,89
Hemangiossarcoma cardíaco	1	0	1	1,89
Hérnia peritoneo-pericárdica	1	0	1	1,89
Total	43	10	53	100

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) pode ter diferentes etiologias subjacentes, no entanto, a mais frequente em canídeos é a doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM), mais frequente em cães machos adultos, atingindo principalmente animais a partir dos oito anos de idade e de raças de pequeno a médio porte, sendo pouco frequente a sua descrição em cães de raças grandes, onde a evolução da doença tende a ser mais rápida. ^{[5] 17}

A DDMVM caracteriza-se por uma degenerescência estrutural crônica da válvula mitral, sendo considerada uma patologia cardíaca primária adquirida, cujo defeito primário se encontra na orientação e composição das fibras de colagénio valvulares, levando à deformação da matriz intracelular do aparelho valvular. Em animais com esta patologia, formam-se mixomas (nódulos compostos por tecido conjuntivo mixoide) na válvula mitral, tornando-a ineficaz, resultando ainda

¹⁷ Somente um dos casos observados tinha mais de 20kg.

numa regurgitação sanguínea mitral aquando da sístole ventricular. Como mecanismo adaptativo ocorre remodelação cardíaca compensatória, nomeadamente ventricular, conduzindo a uma deterioração da função cardíaca ^[6].

Segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) a doença cardíaca crónica valvular afeta mais frequentemente a válvula mitral, embora em aproximadamente 30% dos casos a válvula tricúspide também esteja envolvida. Algumas raças são mais suscetíveis de desenvolver a patologia, como o *Cocker Spaniel*, *Cavalier King Charles Spaniel*, *Chihuahua*, *Dachshunds* e *Schanausers* Miniaturas, que se pode justificar com uma forte componente hereditária. ^[7] Dos 10 casos observados de DDMVM, três deles foram registados em animais de raça *Cavalier King Charles Spaniel*, *Cocker Spaniel* e *Chihuahua*, sendo que os restantes sete casos observaram-se em raças variadas e não consideradas predispostas.

Os cães podem permanecer assintomáticos durante toda a sua vida no entanto, quando sintomáticos, o primeiro sinal clínico detetado é o sopro apical sistólico esquerdo, sendo que os seguintes se referem à presença e ao grau das alterações fisiopatológicas, isto é, a elevação do átrio esquerdo e da pressão venosa pulmonar, que resulta em alteração respiratória e tosse causada pelo edema pulmonar e ainda compressão brônquica, e redução na progressão do fluxo do ventrículo esquerdo e direito, que resulta em fraqueza e intolerância ao exercício; em casos de insuficiência cardíaca (IC) direita, que resulta em efusão pleural e ascite, em descompensação aguda com edema pulmonar fulminante ou fibrilhação ventricular, pode causar morte súbita. Na auscultação cardíaca, a frequência cardíaca, em média, encontra-se aumentada em cães com IC secundária a DDMVM. Em cães sem IC, o ritmo geralmente é sinusal, contudo é frequente a presença de arritmia sinusal. ^[5]

Importa referir a classificação desta patologia, defendida pelo ACVIM, dividida em quatro estádios distintos (A, B, C e D), sendo o estágio A caracterizado por casos em que os animais, mesmo não se identificando qualquer alteração estrutural, apresentam risco de desenvolver DDMVM, tomam-se como exemplo cães de raças predispostas. Por seu turno, o estágio B recai nos quadros clínicos em que existem alterações estruturais identificáveis, e de forma comum a presença de sopro, embora não se desenvolvam outros sinais. Contudo, o estágio revela outras duas subdivisões, B1 e B2, ambos assintomáticos, divergindo na evidência de remodelação cardíaca, dilatação do átrio esquerdo e regurgitação valvular, que se deteta através de ultrassonografia ou radiografia, visível somente no subestádio B2. O estágio C, por sua vez, engloba os pacientes com sinais clínicos associados a alteração estrutural cardíaca, que respondem ao tratamento instituído, estágio este também subcategorizado em C1, correspondente a animais acompanhados em casa e C2, a animais hospitalizados. Por último, apresenta-se o estágio D, no qual se englobam os pacientes em estado final da doença, e que apresentem sinais clínicos de insuficiência cardíaca refratários ao tratamento.

Nesta linha, o tratamento é apenas indicado a partir do estágio B2, embora entre os especialistas em cardiologia da ACVIM não exista consenso pleno, é recomendado iniciar o tratamento com dieta adequada e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e β bloqueadores, podendo

ser benéfico o uso de princípios ativos como a amlodipina, espironolactona, digoxina e pimobendan. Tal como referido anteriormente, no estágio C o tratamento varia consoante o acompanhamento do animal, se em casa ou se hospitalizado. Em C1 a administração de furosemida (1 – 2 mg/kg, cada 12 horas, até uma dose máxima de 4 -6 mg/kg, a cada oito horas, PO), de IECA como o enalapril (0,5 mg/Kg, PO, a cada 12 horas) e pimobendan (0,25 – 0,3 mg/kg, PO, a cada 12 horas), associados claro a uma dieta apropriada, parece ser suficiente. Já em pacientes do mesmo estágio embora hospitalizados (C2), devem ser submetidos a administração de furosemida (1-4 mg/kg, IV) e administração de pimobendan (0,25 – 0,3 mg/kg, PO cada 12 horas); caso se revele necessário, suplementação com oxigénio, abdominocentese ou toracocentese. Nos casos de stress respiratório deve ser realizada uma sedação com butorfanol (0,2 – 0,25 mg/kg, IV ou IM) ou combinação de buprenorfina (0,0075 – 0,01 mg/kg, IV, IM ou SC) e acepromazina (0,01 – 0,03 mg/kg, IV, IM ou SC). Concluindo, em pacientes no último estágio as recomendações terapêuticas são as mesmas para o estágio C, embora tipicamente com doses mais elevadas de furosemida. Pode ainda adicionar-se vasodilatadores como a hidralazina (0,5 – 2 mg/kg, PO).^[7]

O prognóstico da doença tem naturalmente em conta o estágio do doença, o tratamento instituído, a resposta ao mesmo e a presença de alterações concomitantes, não descurando tratar-se de uma doença crónica progressiva e irreversível.^[7]

- **Gastroenterologia**

A gastroenterologia é a especialidade médica que se dedica ao diagnóstico e ao tratamento das patologias do aparelho digestivo. Na tabela abaixo são apresentados os casos referentes à área de gastroenterologia, de referir que as doenças desta área foram mais verificadas em canídeos (25 casos) que em felídeos e espécies exóticas, seis e sete casos, respetivamente. Nos exóticos, detetaram-se seis casos de coelhos e um caso de uma chinchila, ressaltando que alguns casos apresentavam mais de uma afeção clínica, pelo que o mesmo animal pode representar simultaneamente um caso de doença inflamatória intestinal crónica e de colite, por exemplo. A afeção clínica com maior representatividade e encontrada simultaneamente em todas as espécies foi a gastroenterite aguda inespecífica (26,32%), embora seja a que engloba maior número de casos, contabilizando os de todas as espécies. Nos canídeos a afeção com maior representatividade foi a peritonite, com cinco casos, correspondentes a 13,16% da casuística. De realçar a presença de um caso de úlcera duodenal em gato resultante da administração prolongada de anti-inflamatórios (lesão pouco comum, de mau prognóstico e de causa iatrogénica).

Tabela 7 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de gastroenterologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=38).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Gastroenterite aguda inespecífica	4	2	4	10	26,32
Peritonite	5	0	0	5	13,16
Doença inflamatória intestinal crónica	3	0	0	3	7,89
Corpo estranho	3	0	0	3	7,89
Gastroenterite hemorrágica	2	0	0	2	5,26
Gastroenterite por indiscrição alimentar	0	0	2	2	5,26
Invaginação intestinal	2	0	0	2	5,26
Pancreatite	0	2	0	2	5,26
Colite	2	0	0	2	5,26
Colangiohepatite	0	1	0	1	2,63
Gastroenterite crónica inespecífica	0	0	1	1	2,63
Megaesófago	1	0	0	1	2,63
Dilatação/torção gástrica	1	0	0	1	2,63
Úlcera duodenal	0	1	0	1	2,63
Fecaloma	1	0	0	1	2,63
Shunt porta-sistémico	1	0	0	1	2,63
Total	25	6	7	38	100

- **Doenças infetocontagiosas e parasitárias**

Da leitura da tabela 8, a leishmaniose foi a afeção clínica mais observada no grupo das doenças parasitárias, com 21,05% dos casos registados, mais especificamente oito cães, enquanto que a parvovirose tem o mesmo lugar no grupo das infetocontagiosas, representando 18,42% dos casos observados, destacando a existência de três casos de esgana canina, com a ocorrência de diversos casos em Portugal no ano de 2015.

Tabela 8 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Doenças infetocontagiosas e parasitárias (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=38).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Leishmaniose	8	0	0	8	21,05
Parvovirose	7	0	0	7	18,42
Leptospirose	4	0	0	4	10,53
Esgana	3	0	0	3	7,89
Erlíquiose	3	0	0	3	7,89
Traqueobronquite infecciosa canina	3	0	0	3	7,89
Infeção por <i>Encephalitozoon sp.</i>	0	0	2	2	5,26
Riquetsiose	2	0	0	2	5,26
Vírus da Leucemia felina (FeLV)	0	1	0	1	2,63
Imunodeficiência felina (FIV)	0	1	0	1	2,63
Peritonite infecciosa felina (PIF)	0	1	0	1	2,63
Infeção por <i>Isospora sp.</i>	1	0	0	1	2,63
Infeção por <i>Neospora sp.</i>	1	0	0	1	2,63
Coriza	0	1	0	1	2,63
Total	32	4	2	38	100

A Leishmaniose canina é uma doença parasitária, muito comum em medicina veterinária sendo uma das principais zoonoses da atualidade, causada pelo protozoário *Leishmania infantum*, espécie predominante na Bacia Mediterrânica.^[8] A forma infetante do parasita corresponde à promastigota desenvolvida no trato intestinal do inseto género *Phlebotomus*, que é o vetor biológico que transmite a doença ao canídeo. Sucintamente, o seu ciclo de vida compreende a injeção das formas promastigotas na pele do hospedeiro, enquanto a fêmea flebótomo se alimenta (só as fêmeas desse género podem transmitir a doença aos hospedeiros vertebrados). Estas formas promastigotas são depois fagocitadas pelos macrófagos, acumulando-se no interior dos fagolisossomas, não chegando a ser destruídas pelos mesmos, e passam à forma amastigota. Dentro dos fagolisossomas estas formas multiplicam-se, provocando a rotura do macrófago, com libertação e possibilidade de infeção de outras células do organismo. A infeção dissemina-se, assim, da pele para vários órgãos, devido

à presença das formas amastigotas livres em circulação ou no interior dos macrófagos. Posteriormente, o vetor infeta-se durante a refeição de sangue, pela ingestão de formas amastigotas no hospedeiro vertebrado. Estas formas são então libertadas no intestino do flebótomo e transformam-se em promastigostas, que apresentam mobilidade própria no interior do intestino e onde se replicam. Numa nova alimentação, a fêmea flebótomo vai infetar o hospedeiro definitivo com o protozoário, expelindo a forma promastigota, perpetuando-se o ciclo ^[8]

O quadro sintomático da Leishmaniose canina apresenta-se variado, manifestando-se tipicamente como uma patologia viscerocutânea, com alterações cutâneas bastante marcadas e envolvimento dos órgãos internos (rins, baço, fígado, medula óssea e linfonodos). Nos cães, as lesões causadas nos rins levam muitas vezes ao desenvolvimento de insuficiência renal crónica, e no que respeita às lesões cutâneas, estas geralmente não são pruriginosas, iniciando com uma alopecia progressiva acompanhada de seborreia seca, e em alguns animais, conjuntamente com úlceras no nariz e pavilhões auriculares. A Leishmaniose é uma doença acompanhada de uma série de alterações hematológicas e bioquímicas, muito variadas tanto na sua apresentação como na intensidade. As alterações bioquímicas mais consistentes com a Leishmaniose canina são a hiperproteinémia (com valores entre 8-12g/dl), associada a hiperglobulinémia e hipoalbuminémia, com resultante diminuição do rácio albumina/globulina para valores inferiores a 0,5. ^[8]

Em relação ao tratamento, e uma vez que na maioria das ocasiões não se consegue uma eliminação total do parasita, priorizam-se os seguintes objetivos: redução da carga parasitária, reparação dos órgãos atingidos, reposição de uma eficiente resposta imunitária e estabilização do estado geral, evitando a recidiva. ^[9] Os fármacos mais recomendados são o antimoniato de meglumina e o alopurinol: antimoniato de meglumina (75-100mg/kg/dia SC durante quatro a oito semanas) é o antimonial pentavalente mais usado no tratamento de leishmaniose canina, que apresenta atividade leishmanicida; alopurinol (10 mg/kg, duas vezes ao dia – BID), administrado por via oral (PO), durante seis a doze meses, tem efeito leishmanioestático. ^[9]

Para imunoprofilaxia, existe na Europa uma vacina composta por proteínas excretadas de *Leishmania infantum* e adjuvada por um extrato purificado de *Quillaja saponaria*¹⁸, conhecida com o nome comercial de CaniLeish®, administrada num total de três doses, com um intervalo de três semanas entre cada uma. Após a primeira toma a resposta imune celular é efetiva durante um ano, sendo que a revacinação deverá ser feita anualmente. A CaniLeish® estimula uma resposta imunomediada pelos linfócitos *T Helper 1*, com base na produção de Interferão gamma (IFN- γ) após a sua estimulação, e aumenta a atividade leishmanicida dos macrófagos nos cães vacinados, sendo indicada em cães a partir dos seis meses de idade. ^[10]

¹⁸ Árvore perenifólia originária do Chile.

- **Nefrologia e urologia**

A nefrologia e urologia englobam as áreas de diagnóstico e tratamento das doenças do sistema urinário. Como se pode observar na tabela 9 a doença renal crónica (DRC) foi a afeção mais frequente (32,35%) em canídeos, seguida da infeção do trato urinário inferior (ITU) com 23,53% e, em terceiro lugar, a insuficiência renal aguda (IRA), com 17,65%. De referir que em gatos a cistite idiopática figura a patologia mais observada (8,82%).

Tabela 9 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Nefrologia e Urologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=34).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Doença renal crónica (DRC)	10	1	11	32,35
Infeção do trato urinário (ITU)	8	0	8	23,53
Insuficiência renal aguda (IRA)	6	0	6	17,65
Cistite idiopática	0	3	3	8,82
Urolitíase	3	0	3	8,82
Rim poliquístico	0	2	2	5,88
Doença do trato urinário inferior felino (FLUTD)	0	1	1	2,94
Total	27	7	34	100

Os rins são órgãos vitais para o organismo ao exercerem funções fundamentais de carácter endócrino, regulador e excretor, tendo como principais funções a produção e libertação de hormonas para o controlo da pressão sanguínea sistémica, a regulação do volume sanguíneo e a excreção de toxinas e de outros produtos resultantes do metabolismo de proteínas.

A doença renal crónica (DRC) é a patologia renal mais frequente em cães e gatos, e impede que o rim exerça eficazmente as funções mencionadas, doença com carácter progressivo, caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, assumindo-se a existência de DRC quando cerca de 75% dos nefrónios deixam de estar funcionais. ^[11]

A DCR tem uma etiologia multifatorial, nomeadamente: imunológica (como o lúpus eritematoso sistémico) deposição de substância amiloide, agentes nefrotóxicos, neoplasia, isquémia renal, doenças inflamatórias ou infecciosas (como leptospirose e pielonefrite), alterações hereditárias ou congénitas (como rim poliquístico), obstrução do trato urinário ou até mesmo idiopática. Tratando-se de uma doença progressiva, uma vez que os sinais clínicos são em muitos casos discretos devido a ativação de mecanismos de compensação, estes quando presentes caracterizam-se por polidipsia e poliúria, perda de peso, anorexia, halitose, podendo em alguns casos ocorrer estomatite e também gastroenterite ulcerativa. Ao exame físico, se palpáveis, os rins encontram-se mais pequenos e irregulares, o que poderá ser confirmado por acesso ecográfico, quando se verifica aumento da ecogenicidade cortical devido à deposição de tecido fibroso e diminuição da diferenciação cortico-medular. Por sua vez, poderão encontrar-se alterações laboratoriais, como a presença de azotémia

em associação com baixa densidade urinária (menor que 1.030 em cães e 1.035 em gatos), também rácio proteína/creatinina na urina elevado (proteinúria), bem como acidose metabólica e hiperfosfatemia, e ainda hipocalémia (mais frequente em gatos), também se pode constatar casos de anemia não regenerativa, de hipoalbuminemia e de infecção bacteriana do trato urinário, sendo comum a presença de hipertensão arterial sistémica. O diagnóstico de DRC baseia-se tanto na combinação da história pregressa, como também nos sinais clínicos e nos resultados laboratoriais referidos anteriormente. ^[11]

A *International Renal Interest Society* (IRIS) criou as diretrizes, internacionalmente aceites, para o diagnóstico, estadiamento e tratamento desta afeção em animais com a doença estável. Os estádios da doença são divididos de I a IV, classificação esta baseada na concentração plasmática de creatinina avaliada em pelo menos dois momentos do dia distintos (idealmente ao longo de várias semanas) no paciente estabilizado, hidratado e em jejum. Após o estadiamento pode subestadiar-se o paciente, baseando agora na medição da pressão arterial sistémica e da proteinúria. ^[12,13]

Neste contexto, o estágio I é definido como sendo não azotémico (creatinina inferior a 1,4 mg/dl no cão e inferior a 1,6 mg/dl no gato), estando no entanto presente alguma alteração renal, como por exemplo a proteinúria; pacientes com estágio I e proteinúria persistente (superior a 0,5 no cão e a 0,4 no gato) devem ser monitorizados, recebendo tratamento para a proteinúria, tal como os estádios mais avançados. No estágio II o paciente apresenta uma discreta azotémia em avaliações seriadas [1,4 – 2,0 mg/dl (cão); 1,6 – 2,8 mg/dl (gato)]. Os animais nos estádios I e II não apresentam manifestações clínicas de alteração renal, excetuando as de poliúria e polidipsia. O estágio III é definido pela azotémia moderada [2,1 – 5,0 mg/dl (cão); 2,9 – 5,0 mg/dl (gato)], podendo apresentar algumas manifestações sistémicas da perda de função renal. Por sua vez, no estágio IV existe azotémia severa [superior a 5,0 mg/dl (cão) e superior a 5,0 mg/dl (gato)], com perda da função renal que leva a falência renal, apresentando diversas alterações sistémicas, como alterações gastrointestinais, neuromusculares e/ou cardiovasculares. ^[12,13]

Através de dados recentes, a IRIS considera que as concentrações sanguíneas de dimetilarginina simétrica (SDMA) no plasma ou soro, poderão ser, num futuro próximo, um biomarcador de função renal mais sensível do que as próprias concentrações plasmáticas de creatinina. A SDMA é uma forma metilada do aminoácido arginina, libertada para a circulação sanguínea durante a degradação proteica, sendo excretada quase exclusivamente pelos rins, o que a torna um bom marcador para estimar a função renal. Assim, os valores da SDMA acima de 14mg/dl sugerem uma redução da função renal que pode ser suficiente para classificar um cão ou um gato com valores de creatinina inferior a 1,4 mg/dl e a 1,6mg/dl, respetivamente, em estágio I de DRC. Os pacientes no estágio II e com baixa condição corporal que apresentem SDMA superior a 25mg/dl podem indicar que o grau de disfunção renal tenha sido subestimado, devendo ser tratado como estágio III. O mesmo acontece nos pacientes classificados em estágio III e baixa condição corporal que apresentam SDMA superior a 45 mg/dl, devendo estes ser tratados como os de estágio IV. Para iniciar o tratamento é importante descontinuar a administração de qualquer fármaco potencialmente nefrotóxico, identificando e tratando problemas pré-renais, e também investigar a presença de pielonefrite, infecção do

trato urinário ou nefrolitíase. A correção da volémia deve ser feita através de fluidos isotônicos (fluidoterapia subcutânea ou endovenosa) e da disponibilidade permanente a água. ^[13]

Então, pode-se concluir que o tratamento passa por descontinuar a administração de qualquer agente com potencial nefrotóxico, identificar e tratar alterações pré ou pós-renais, excluir a presença de condições que possam ser tratadas, por exemplo pielonefrite ou urolitíase renal, através da realização de radiografia e/ou ecografia abdominal. De forma a corrigir a desidratação ou hipovolémia deve proceder-se a fluidoterapia subcutânea ou intravenosa com recurso a fluidos isotônicos, disponibilizando acesso permanente a água. Esta estabilização da hidratação do animal, assume elevada importância, sendo essencial para evitar a diminuição drástica da taxa de filtração glomerular, pelo que deve ser estabilizada antes da administração de qualquer fármaco. Para aumentar o apetite, procede-se ao controlo das náuseas e diminuição do vômito, e dever-se-á adicionar também um inibidor da bomba de prótons como o omeprazol (0.5-0.1 mg/kg por via oral a cada 24 horas, para cães e gatos) e um antiemético, como o maropitant (2-8 mg/kg por via oral ou subcutânea, a cada 24 horas para cães e gatos) ou o ondasetron (0.1-0.3 mg/kg para cães e 0.1-0.15 mg/kg para gatos, por via intravenosa a cada oito a 12 horas). ^[12,13]

No que concerne à hipertensão sistémica, o objetivo é reduzir a pressão arterial sistólica (PAS) para valores inferiores a 150 mm Hg, de forma a minimizar o risco de lesão de órgãos como retina, coração ou sistema nervoso central, devendo-se proceder à redução gradual do conteúdo em sódio da dieta associada com terapia farmacológica (nos cães passa por IECAs como o benazepril na dose 0.25-0.5 mg/kg por via oral a cada 12 a 24 horas) e, se tal não for suficiente no controlo da hipertensão, será necessário adicionar um bloqueador dos canais de cálcio, como a amlodipina (0.25-0.5 mg/kg por via oral a cada 12 a 24 horas) ou até hidralazina (0,5 – 2 mg/kg, PO, cada 12 horas 2,5 mg). Importante ter em atenção a consequente hipotensão devido à diminuição brusca da PAS para valores inferiores a 120 mm Hg, a par com o possível surgimento de sinais como taquicardia e astenia. Em gatos a terapia farmacológica deverá passar inicialmente pela introdução de amlodipina (0.6-1.25 mg por via oral a cada 12 a 24 horas) e, se necessário, só depois juntar IECA (na dose anteriormente referida para cães). ^[12,13]

Nos estádios mais avançados pode-se assistir a uma anemia não regenerativa, a qual poderá ser tratada com recurso a eritropoietina recombinante humana (dose inicial de 100 UI/kg por via subcutânea três vezes por semana e ajustar com base no hematócrito). Em jeito de conclusão, em todos os estádios é pertinente iniciar também uma dieta renal, que se caracteriza por redução do teor proteico e em fósforo, e caso a dieta renal não seja suficiente para reduzir a concentração plasmática de fósforo pode-se introduzir ainda quelantes entéricos de fósforo. ^[11]

- **Alergologia e dermatologia**

A dermatologia é a especialidade médica encarregada pelo diagnóstico e tratamento das doenças da pele, bem como das glândulas anexas, da pelagem e das mucosas, por sua vez, a alergologia é a especialidade que visa diagnosticar e tratar as doenças alérgicas. Na tabela 10 apresentam-se os casos observados nas áreas anteriormente referidas, sendo os casos de dermatite alérgica à picada da pulga a afeição clínica mais observada nos cães, com cerca de 25% dos casos; e nos gatos, a dermatofitose apresentou a maior representatividade com 6,25%, correspondente a dois dos diagnósticos feitos nesta área.

Tabela 10 - Distribuição da casuística em função das afeições observadas na área de Alergologia e Dermatologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=32).

Afeição clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Dermatite alérgica à picada da pulga	8	0	0	6	25,00
Dermatite atópica	4	0	0	4	12,5
Piodermatite interdigital	3	0	0	3	9,38
Otohematoma	1	0	1	2	6,25
Dermatofitose	0	2	0	2	6,25
Laceração cutânea	1	0	1	2	6,25
Impactação das glândulas perianais	2	0	0	2	6,25
Nódulo cutâneo	1	1	0	2	6,25
Fístula perianal	1	0	0	1	3,13
Demodecose	1	0	0	1	3,13
Celulite juvenil	1	0	0	1	3,13
Dermatite aguda húmida	1	0	0	1	3,13
Foliculite	1	0	0	1	3,13
Fratura de unha	1	0	0	1	3,13
Abcesso subcutâneo	0	0	1	1	3,13
Total	26	3	3	32	100

A dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP) é o resultado de uma hipersensibilidade produzida em resposta à inoculação de material antigénico presente na saliva das pulgas (*Ctenocephalides* sp.), e inicia-se principalmente entre os 12 meses e os três anos de idade, raramente afetando animais com menos de seis meses.^[14] Esta afeição acomete mais frequentemente os canídeos do que os felídeos, e tal como verificado durante o estágio, foram acompanhados oito casos em cão e nenhum em gato.

No caso do cão, deve fazer-se o diagnóstico diferencial de DAPP com os seguintes processos: atopia, alergia alimentar, sarna sarcóptica, hipersensibilidade a medicamentos ou a parasitas, e

foliculite bacteriana. O diagnóstico de DAPP baseia-se na história progressa¹⁹ e no exame físico rigoroso, no despiste de sinais clínicos e na distribuição das lesões, assim como na observação direta de pulgas, ovos e/ou fezes na pele e no pelo, nomeadamente no abdómen ventral e na região perineal.^[14]

O sinal clínico mais observado é o prurido, com intensidade que vai de moderada a intensa. O ato de coçar estimula o desenvolvimento de lesões secundárias tais como escoriações, feridas com secreção sanguinolenta, crostas e hipotricose que evolui para alopecia. No caso da DAPP, o prurido ocorre tipicamente na zona lombar caudal, próximo da região de inserção da cauda. Os locais mais acometidos desta dermatite são cauda, ânus, região dorsal, coxas, abdómen e pescoço, podendo ocorrer infeções secundárias como a seborreia e a piodermite.^[14,15]

O tratamento baseia-se na eliminação da pulga no animal e no ambiente que o envolve, bem como no controlo do prurido através de banhos com champôs antialérgicos e, em casos de infeção secundária, pode ser necessário recorrer a antibioterapia. Nos casos mais extremos, com prurido muito intenso pode-se recorrer a corticosteroides como a prednisolona: as doses antipruríticas usuais no cão são de 0,5mg/kg e 1mg/kg no gato em tomas BID, com duração de tratamento entre três a sete dias, e tratando-se de corticoesteroides, o desmame é feito usando a mesma dose mas numa toma SID, durante o mesmo período de tempo (PO).^[15]

¹⁹ Por exemplo a idade em que surgiu o prurido e sua distribuição.

- **Oncologia**

A oncologia é a área médica que diagnostica e trata as neoplasias, e o aumento da prevalência de neoplasias é uma realidade, situação que pode dever-se ao aumento da esperança média de vida dos canídeos e felídeos. De acordo com a tabela 11, em oncologia, o linfoma multicêntrico foi o tumor com maior representatividade, com 26,67% dos casos observados, seguindo-se o lipoma (tumor do tecido subcutâneo) com 16,67%, o carcinoma mamário (tumores mamários) e o mastocitoma (tumor da pele) com 10%. De salientar que nos gatos apenas se contabilizaram cinco casos neoplásicos, três casos de linfoma multicêntrico e dois de carcinoma mamário.

Tabela 11 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Oncologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=30).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Linfoma multicêntrico	5	3	8	26,67
Lipoma	5	0	5	16,67
Carcinoma mamário	1	2	3	10,00
Mastocitoma	3	0	3	10,00
Carcinoma do epitélio de transição da bexiga	2	0	2	6,67
Hemangiossarcoma esplénico	2	0	2	6,67
Melanona	2	0	2	6,67
Quemodectoma	1	0	1	3,34
Fibrossarcoma	1	0	1	3,34
Osteossarcoma	1	0	1	3,34
Mesotelioma	1	0	1	3,34
Tumor intracraniano	1	0	1	3,34
Total	25	5	30	100

O linfoma maligno multicêntrico canino (LMMC) é um grupo heterogéneo de neoplasias com origem nas células linfoides, podendo atingir qualquer região do organismo, e embora os órgãos hematopoiéticos sólidos sejam os mais atingidos, como o baço e linfonodos, no LMMC há uma proliferação anormal das células linfoides por todos os órgãos ou tecidos, existindo a possibilidade de desenvolvimento de leucemia, pelo conseqüente aparecimento de lesões na medula óssea. O LMMC é o mais comum, correspondendo a mais de 80% de todos os linfomas, seguido das outras formas malignas conhecidas, a digestiva, mediastínica e a cutânea. ^[16]

Para diagnóstico desta patologia é, como em muitas outras, essencial um bom exame físico, e em casos de suspeita de linfoma, este deve incluir uma palpação cuidadosa de todos os linfonodos acessíveis, inclusive por exame retal. Na palpação abdominal deve-se tomar especial atenção à possível esplenomegália ou hepatomegália e espessamento do intestino. ^[16] Ainda no exame físico,

a auscultação permite suspeitar a presença de derrames pleurais ou massas mediastínicas. No exame oftalmológico, a observação do fundo do olho é relevante, pois em caso de linfoma podem estar presentes hemorragias de retina, infiltrações oculares ou uveítes.^[17] As alterações verificadas nos perfis bioquímicos e hematológicos não são específicas da doença e raramente servem para o diagnóstico definitivo de linfoma, como tal e para se conseguir uma abordagem ao diagnóstico aconselha-se citologia (realizada através de punção aspirativa por agulha fina - PAAF) ou biópsia dos linfonodos aumentados de volume.

Como acontece nas outras doenças neoplásicas é necessário o seu estadiamento, considerando a localização anatômica e o envolvimento tumoral no próprio órgão (infiltração) e órgãos periféricos (metastização).^[16] O estadiamento clínico do LMMC é feito em cinco graus (I a V) em que no estágio I existe envolvimento limitado a um só linfonodo ou tecido linfoide de um só órgão, excluindo a medula óssea. Em doentes estadiados no estágio II verifica-se mais do que um linfonodo afetado, embora o envolvimento dos linfonodos seja limitado a uma determinada região. No que concerne ao estágio III, verifica-se linfadenomegália generalizada e no grau IV existe envolvimento do fígado e do baço²⁰; e no grau V encontram-se manifestações sanguíneas e envolvimento da medula óssea e/ou de outros órgãos, com ou sem situações dos primeiros quatro estádios. Dentro de cada estágio ainda se pode subestadiar qualquer um deles em a ou b, consoante a inexistência ou presença de sinais sistémicos, respetivamente.^[18]

Após o estabelecimento do diagnóstico de linfoma multicêntrico segue-se o tratamento, onde a quimioterapia surge como a modalidade terapêutica mais adequada para cães e gatos, existindo diversos protocolos quimioterápicos que podem ser introduzidos, mas prevalece o protocolo combinado de doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CHOP)²¹. Estes apresentam a vantagem de produzir um efeito citotóxico numa população heterogénea de células neoplásicas e previne o desenvolvimento de resistências aos fármacos, quando comparado com os protocolos quimioterápicos simples, este é utilizado durante 19 semanas, repetindo-se o ciclo sempre que se identificarem recidivas. Além dos fármacos anteriormente mencionados, alguns autores defendem o uso da enzima L-asparaginase (L-CHOP) no início da indução, para oferecer uma resposta inicial elevada e uma primeira remissão mais longa, embora não existam evidências do seu benefício.^[16,18] O prognóstico é variável, mas o tempo médio de vida esperado para cães tratados quimioterapeuticamente é de 12 a 16 meses para a maioria dos casos, sendo que apenas 20 a 30% dos cães sobrevive até dois anos após o diagnóstico, dependendo do estágio do tumor e da resposta do paciente à quimioterapia, influenciada por vários fatores, destacando-se fatores como a idade e o estado imunológico do animal.^[17]

²⁰ Com ou sem casos referidos no estágio III

²¹ É o mais utilizado e foi o usado durante o estágio.

- **Oftalmologia**

A oftalmologia é a especialidade médica que diagnostica e trata as afeções clínicas do globo ocular e das estruturas anexas. Nesta área, e tendo em conta os casos acompanhados durante o período de estágio (tabela 12), e também independentemente da espécie afetada, se concluem que as úlceras de córnea juntamente com as cataratas foram as afeções mais frequentes (18,18% cada), seguidas dos casos de uveítes e do glaucoma (13,64% cada). A afeção com maior representatividade foram quatro casos de cães com cataratas, seguida de três casos de uveítes registados em gatos e no que respeita às espécies exóticas, três casos de conjuntivite registados em coelhos.

Tabela 12 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Oftalmologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=22).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Úlcera de córnea	2	2	0	4	18,18
Cataratas	4	0	0	4	18,18
Uveíte	0	3	0	3	13,64
Glaucoma	3	0	0	3	13,64
Conjuntivite	0	0	3	2	9,09
Blefarite	1	0	0	1	4,55
Triquíase palpebral	1	0	0	1	4,55
Entropion bilateral	1	0	0	1	4,55
Queratoconjuntivite seca	1	0	0	1	4,55
Descolamento retina	1	0	0	1	4,55
Prolapso da glândula da terceira pálpebra	1	0	0	1	4,55
Total	15	5	2	22	100

A úlcera de córnea²² é uma causa comum de doença ocular, propícia de originar perda de visão nos cães e gatos. A córnea tem como funções transmitir e refratar a luz e servir como barreira protetora para os conteúdos oculares internos e histologicamente é constituída por quatro camadas: uma camada anterior de epitélio com membrana basal, estroma de colagénio, membrana de *Descemet* e endotélio. A membrana de *Descemet* é produzida pelas células de endotélio ao longo da vida do animal, sendo composta por fibrilhas de colagénio. ^[19] A taxa normal de regeneração do epitélio é suficiente para evitar a formação de úlceras e a produção de lágrima protege a córnea de desidratação, havendo contudo fatores que alteram o equilíbrio dessa regeneração corneal, tais como: trauma (contusões, arranhadelas), infeções (fúngicas, bacterianas e víricas como vírus herpes tipo 1 (FHV-1) nos gatos), corpos estranhos no fórnix conjuntival, massas que provoquem abrasão na córnea, anomalias anatómicas das pálpebras (entropion, blefarite), alterações na origem das estruturas ciliares das pálpebras ou défice de produção de lágrima (queratoconjuntivite seca -

²² Córnea: porção mais externa do globo ocular.

QCS). Uma lesão que afete e culmine na perda de qualquer uma das camadas corneais, designa-se por úlcera de córnea, e pode ser classificada quanto à sua profundidade (em superficiais, estromais ou profundas) e quanto à presença de infecção (em complicadas ou não complicadas), e ainda em indolentes, no caso de não cicatrizarem normalmente após o início da terapêutica médica.^[19] As úlceras superficiais envolvem apenas o epitélio e eventualmente o estroma superficial, enquanto que as úlceras profundas abrangem uma maior espessura do estroma, podendo estender-se à membrana de *Descemet* (descemetocélio) e até causar a rotura do globo ocular. É de relevância acrescentar que as úlceras estromais estão frequentemente associadas a uma infecção microbiana secundária que inicia a destruição do estroma.^[21]

No diagnóstico deve obter-se uma história completa do animal, nomeadamente em relação à duração dos sinais clínicos e obter informação sobre tratamentos anteriores.^[20] Antes de qualquer outro procedimento, deve examinar-se a produção lacrimal dos dois olhos através do teste de *Schirmer*. O teste de fluoresceína deve realizar-se para procurar defeitos: a córnea deve ser examinada com uma luz azul-cobalto para melhorar a visualização de qualquer defeito, sendo o padrão de uma úlcera da córnea útil para determinar as causas subjacentes.^[19] Neste sentido, caso o estroma esteja exposto, a úlcera é corada pois o corante é hidrofílico. Por sua vez, o epitélio intato não cora com fluoresceína e os descemetocélios só coram nas paredes, pois é onde apresentam exposição do estroma. Caso necessário, antes de iniciar o tratamento, devem recolher-se amostras para citologia e cultura; os sinais clínicos variam de acordo com o tipo de úlcera, a sua profundidade e etiologia. Assim, os sinais clínicos característicos de um animal com úlcera corneal superficial são o blefarospasmo, o corrimento ocular ou epífora, a neovascularização, a hiperemia conjuntival, a perda de transparência da córnea e a fotofobia. Um paciente com este tipo de úlcera apresentará um teste de fluoresceína positivo.^[20] As úlceras estromais apresentam os mesmos sinais clínicos que as úlceras superficiais e ainda um corrimento ocular mucopurulento, com ou sem hipópion e vascularização perilimbal.^[19,20]

De forma geral, as úlceras superficiais não estão infetadas, contudo deve ser usada uma terapia antibacteriana com um antibiótico (AB) de largo espectro tópico para evitar infeções secundárias oportunistas, pois a integridade do epitélio está comprometida, podendo usar-se uma combinação tripla de AB de neomicina-bacitracina-polimixina B a cada oito horas, ácido fusídico a cada 12 horas ou cloranfenicol a cada 12 horas.^[22] Também está indicado o uso de atropina a 1% (cada 12 a 24 horas) de modo a controlar a dor associada ao espasmo do músculo ciliar e espasmos do esfíncter da íris. O tratamento das úlceras superficiais consiste em remover a causa subjacente e remover o epitélio necrosado, devendo realizar-se citologia ou cultura caso a úlcera pareça estar infetada, e ainda fornecer proteção²³ e por último, caso exista, tratar a uveíte.^[21] O uso de AINE's também é recomendado de modo a aliviar a dor do animal, devendo ser evitados em casos de úlceras de córnea infetadas, uma vez que diminuem a taxa de vascularização da lesão atrasando a sua cicatrização e podendo mesmo potenciar a necrose estromal. Os AINE's tópicos mais frequentemente usados são o flurbiprofeno a 0,03% ou a 1% e o diclofenac a 0,1%. Não se

²³ Aconselhado o uso de colar isabelino para que não ocorram traumatismos oculares, uma vez que muitos animais tendem a coçar, roçar ou esfregar o olho lesado, agravando o estado das lesões.

recomenda a utilização de corticosteróides tópicos quando há uma lesão no epitélio, já que a mesma está associada a um atraso na reepitelização, a um aumento do risco de infeção e da atividade das colagenases.^[22] Na antibioterapia, a seleção de um antibiótico tópico apropriado para o tratamento de uma úlcera de córnea infetada deve ser baseado em resultados de cultura e teste de sensibilidade a antibiótico (TSA), e pode ser orientada pelo resultado da avaliação citológica realizada por raspagem da córnea, seguida de coloração de *gram*, *giemsa* ou *wright*. De salientar que o recurso a cirurgia pode ser tomado em consideração em casos de úlceras refratárias ao tratamento, úlceras profundas ou de descemetocélio.^[21]

- **Ortopedia e Traumatologia**

A ortopedia é a especialidade médica que trata das doenças e deformidades dos ossos, dos músculos, dos ligamentos e das articulações, resultantes ou não de traumas (traumatologia). Na apresentação da tabela 13, pode-se concluir que, nesta área, o maior número de casos verificados em cães se trataram de casos de displasia da anca (14,29%), sendo a fratura de ulna a afeção mais verificada apenas em gatos (9,52%). A afeção que apresenta uma maior incidência (19,05%) verifica-se em casos de dores musculares sem causa determinada, e de referir ainda um caso de fratura de carapaça em tartaruga.

Tabela 13 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Ortopedia e Traumatologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=21).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Dor muscular sem causa determinada	3	1	0	4	19,05
Displasia da anca	3	0	0	3	14,29
Fratura úmero	1	2	0	3	14,29
Fratura fémur	1	1	0	2	9,52
Osteoartrite	2	0	0	2	9,52
Fratura ulna	0	2	0	2	9,52
Hérnia diafragmática	0	1	0	1	4,76
Fratura carapaça	0	0	1	1	4,76
Rotura ligamento cruzado anterior	1	0	0	1	4,76
Luxação da rótula	1	0	0	1	4,76
Luxação coxo-femoral	1	0	0	1	4,76
Total	13	7	1	21	100

A Displasia da Anca (DA) é uma patologia ortopédica de natureza hereditária, caracterizada pela incongruência da cabeça femoral e a cavidade acetabular, que origina o desconforto permanente no

animal afetado,^[23] preferencialmente cães de raças grandes e gigantes²⁴, sendo uma doença pouco frequente em gatos.^[24] O diagnóstico é feito com base nos primeiros sinais clínicos, na anamnese e na avaliação imagiológica, e ainda, em animais suspeitos ou com predisposição racial²⁵, se aconselha uma primeira abordagem radiográfica aos três meses de idade.^[22] O despiste oficial de DA é realizado em Portugal segundo os critérios da Federação Cinológica Internacional (FCI), as radiografias obtidas na projeção ventro-dorsal são avaliadas segundo vários parâmetros sendo um deles o ângulo de *Norberg* (AN), que permite avaliar a lassidão articular, sendo definido por duas linhas retas, uma que une o centro das duas cabeças do fémur e a outra que se inicia no centro da cabeça do fémur e passa tangente ao bordo craniolateral do acetábulo.^[24]

Após o diagnóstico é possível classificar os pacientes em graus de A a D^[24], sendo o grau A normal, assistindo-se a uma congruência da cabeça do fémur e acetábulo e AN >105°. No grau B, grau de transição a cabeça do fémur e acetábulo são ligeiramente incongruentes e AN >105° ou congruência da cabeça do fémur e acetábulo e AN <105°. Em casos de grau C, displasia ligeira, a cabeça do fémur e acetábulo são incongruentes e AN >100° e/ou há um ligeiro aplanamento do bordo craniolateral do acetábulo e podem estar presentes irregularidades ou ligeiros sinais de alterações osteoartísticas nas margens dorsal, cranial ou caudal do acetábulo, ou na cabeça e colo do fémur. Por sua vez, o grau D apresenta-se como uma displasia moderada, em que se assiste a uma incongruência entre a cabeça do fémur e acetábulo óbvia, com subluxação, e AN >90° com alisamento do bordo craniolateral do acetábulo e/ou sinais de osteoartrite. Por último, o grau E, displasia grave com evidência de alterações displásicas graves na anca, como luxação ou subluxação, AN < 90°, aplanamento óbvio do bordo cranial do acetábulo, deformação da cabeça do fémur e outros sinais de osteoartrite.^[24]

Existem alguns métodos de tratamento cujo objetivo principal é o de prevenção, prevenindo os danos na cartilagem, que estão na base do desenvolvimento da DA, evitando também a dor, e mantendo a qualidade de vida e a função. Para tal, é de suma relevância o cuidado com a alimentação, pois a obesidade não facilita a articulação, bem como moderar o exercício físico, utilizando condroprotetores para fortalecer a cartilagem articular e administrar anti-inflamatórios não esteroides, quando manifestados sinais de dor. Cirurgicamente pode ser realizada uma abordagem preventiva através da sinfisiodese púbica juvenil (SPJ), que pode ser feita em animais com menos de 24 semanas. A SPJ é um procedimento cirúrgico profilático que tem como principal objetivo a modificação do crescimento normal da pélvis, provocando um aumento da ventroflexão do acetábulo.^[24] Mais tarde, existe um outro procedimento cirúrgico, a osteotomia pélvica dupla ou tripla, que pode ser realizada até aos 10 meses de idade. Por fim, e como forma de abordagem paliativa e não preventiva, pode recorrer-se à artroplastia com resseção da cabeça do fémur que está aconselhada em cães com peso inferior a 20 kg, pois a articulação ficará sustentada apenas com a força muscular da região envolvente.^[23]

²⁴ Apresentando baixa prevalência nos galgos, o que sugere a resposta à seleção pela capacidade de trabalho nestas raças.

²⁵ Por exemplo Pastor Alemão ou *Golden Retriever*

- **Neurologia**

A neurologia é a especialidade que se dedica ao diagnóstico e tratamento das doenças que afetam o sistema nervoso (cérebro, tronco encefálico, cerebelo, medula espinal e nervos) e os componentes da junção neuromuscular (nervo e músculos). Na tabela 14 apresentam-se os dados casuísticos referentes à neurologia, e foram acompanhados casos apenas em canídeos e exóticos, não se registando nenhum caso em felídeos. Em exóticos registaram-se três casos, dois de ataxia generalizada e um de convulsões de etiologia indeterminada, nos canídeos a hérnia do disco intervertebral foi a afeção mais frequente (23,53%). A síndrome vestibular refere-se a um caso acompanhado durante as duas semanas que o estagiário colaborou nos serviços de internamento do HVR, correspondendo a um canídeo de raça *Yorkshire Terrier*, com oito meses de idade.

Tabela 14 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Neurologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=17).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Hérnia disco intervertebral	4	0	0	4	23,53
Ataxia generalizada	2	0	2	4	23,53
Convulsões de etiologia indeterminada	3	0	1	4	23,53
Epilepsia	2	0	0	2	11,76
Síndrome Vestibular	1	0	0	1	5,88
Traumatismo crânio-encefálico	1	0	0	1	5,88
Síndrome cognitiva geriátrica	1	0	0	1	5,88
Total	14	0	3	17	100

Importa clinicamente estabelecer a diferenciação entre a síndrome vestibular periférica (SVP) e a síndrome vestibular central (SVC). O sistema vestibular é constituído por dois componentes funcionais: o componente periférico e o componente central, o primeiro aquele localizado no ouvido interno e no qual se incluem os recetores sensoriais localizados no labirinto membranáceo e a porção vestibular do VIII nervo craniano, e o segundo, localizado no tronco cerebral e cerebelo, é aquele no qual se incluem os núcleos e feixes vestibulares. Os cães com doença vestibular central apresentam, tipicamente, sinais clínicos adicionais que refletem envolvimento do tronco cerebral, que podem incluir défices dos nervos cranianos, parésia, défices nas reações posturais e estado mental alterado. ^[25]

Os sinais clínicos incluem alterações na postura e marcha do paciente, bem como na posição e movimento ocular, um animal com sinais de disfunção vestibular manifesta alterações na posição e movimento dos olhos (nistagmo), posição da cabeça (*head tilt*) e do corpo, e alterações no movimento voluntário (ataxia, movimentos circulares, défices proprioceptivos). Assim, o animal tenderá a cair, rolar ou pender para o lado em que apresenta inclinação da cabeça. O tronco poderá apresen-

tar-se fletido para o lado da lesão e o animal poderá apresentar marcha em círculo (*circling*) nessa direção, geralmente de raio reduzido. ^[28] Poderá ser possível ainda observar ligeira hipertonia e hiperreflexia nos membros do lado contralateral ao da lesão do sistema vestibular.

As duas afeções mais comuns, que causam sinais vestibulares centrais, são neoplasias e infecção/inflamação, enquanto em pacientes com sinais vestibulares periféricos, a otite média / interna e a doença vestibular idiopática são os diagnósticos mais frequentes. ^[26]

O tratamento depende da etiologia e pode passar pela administração de glucocorticoides exógenos e a antibioterapia, preferencialmente baseada em culturas e testes de sensibilidade a antibióticos (TSA) a partir de amostras de fluido recolhidas após lavagem do canal auditivo ou por miringotomia (pequena incisão no tímpano). ^[27] Recomenda-se a antibioterapia sistêmica prolongada nos casos de otite média ou interna, uma vez que os produtos tópicos podem não atingir concentrações adequadas no local de infecção.

- **Otorrinolaringologia**

A otorrinolaringologia é especialidade médica que estuda o diagnóstico e tratamento da patologia do ouvido e do sistema respiratório anterior. Os casos acompanhados nesta área médica estão apresentados na tabela 15, sendo a otite externa, provocada por *Malassezia sp.*, a afeção mais observada em canídeos (cinco casos - 35,71%) e a rinite foi a mais frequente em felídeos (quatro casos - 28,57%).

Tabela 15 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Otorrinolaringologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=14).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Otite externa por <i>Malassezia sp.</i>	5	0	5	35,71
Rinite	0	4	4	28,57
Otite externa bacteriana	0	3	3	21,43
Síndrome respiratório braquicefálico	2	0	2	14,29
Total	7	7	14	100

A *Malassezia pachidermatis* é um agente patogénico, oportunista comensal da microbiota normal da pele e o microrganismo isolado em maior frequência nos ouvidos de cães, sendo um dos principais agentes etiológicos causadores de infeções otológicas; quando ocorrem determinadas alterações do microambiente local, como aumento da temperatura e da humidade, ficam reunidas as condições para o sobrecrecimento deste fungo. A otite externa é a inflamação do tecido cutâneo que recobre o ouvido externo. ^[29]

Os fatores predisponentes a esta afeição são responsáveis por proporcionarem as condições que alteram o microclima normal do canal auditivo externo, tornando-o mais suscetível ao desenvolvimento de otite externa, esses fatores são a conformação anatômica (estenose dos canais auditivos, orelhas pendulares), os fatores ambientais (humidade excessiva), os fatores iatrogênicos (tópicos irritantes), e as doenças obstrutivas (neoplasias, pólipos) e ainda as doenças sistêmicas (endocrinopatias, imunossupressão).^[31] importa salientar que a conformação anatômica do canal auditivo externo é considerada um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de otite externa, dado que os problemas na conformação impedem uma adequada ventilação do canal auditivo externo provocando um aumento da temperatura e retenção da humidade dentro do canal.^[30] Muitas destas conformações são determinadas por uma predisposição racial, tal como o Pastor alemão e o *Cocker spaniel* (propícios a seborreia); *Shar-pei* (canal auditivo externo estenótico); Caniches (alta densidade de pelos) e o *Basset hound* e *Beagle* (orelhas pendulares).^[29]

A sintomatologia é distinta e depende da fase da doença em que se encontra, fase aguda ou fase crónica. Nos casos agudos de otite externa, o pavilhão auricular e o canal auditivo externo encontram-se geralmente eritematosos e ligeiramente edemaciados, podendo apresentar erosões e/ou ulcerações secundárias, ou mesmo trauma resultante da resposta do animal ao prurido elevado. À medida que a otite progride e se torna crónica, podem surgir diversos sinais clínicos: sinais de dor, de *head-tilt* (lateralização da cabeça), de otohematoma (trauma), de exsudado ceruminoso ou purulento marcado com odor característico. Podem também surgir algumas alterações proliferativas, como hiperplasia epitelial, hiperqueratose e hiperplasia das glândulas sebáceas e ceruminosas, contribuindo para uma estenose do canal auditivo externo, fibrose e calcificação da cartilagem auricular e desenvolvimento de otite média.^[29]

O tratamento que pode ser tópico e/ou sistémico,^[29] pretende eliminar a infeção e inflamação, e ainda tratar eventuais doenças subjacentes para que a longo prazo a otite não recidive ou não se torne crónica. Os agentes sistémicos mais utilizados são os derivados azólicos, essencialmente cetoconazol e itraconazol, quanto aos principais agentes tópicos são igualmente os derivados azólicos, incluindo também outros agentes como a clorexidina.^[32] A limpeza auricular é um passo crucial na eficácia do tratamento ao permitir a remoção de detritos que possam impedir a atuação do princípio ativo aplicado e/ou servir de proteção aos microrganismos e criar assim um foco de infeção futuro e predispondo a recorrências.^[30] Existem muitos produtos de limpeza auricular disponíveis nomeadamente surfactantes (ex. docussato de sódio), ceruminolíticos (ex. óleos orgânicos), adstringentes (ex. ácido acético), antimicrobianos (ex. clorexidina – limita proliferação de bactérias e fungos), anti-inflamatórios (ex. corticosteroides – que têm efeitos antiinflamatórios e anti-pruriginosos).^[32] No HVR os produtos mais utilizados para resolução de otites externas são o Otodine® (clorexidina 0,15%, tris- EDTA), muito usado para limpeza auricular mas também como produto tópico para tratamento de otite a *Malassezia sp*, e o Conofite® (miconazol, prednisolona e polimixina B), ambos administrados duas vezes por dia.

- **Pneumologia**

A pneumologia é a área médica responsável pelo estudo das vias áreas caudais. A tabela 16 mostra a casuística acompanhada nesta área, sendo a efusão pleural a ocorrência mais observada, com o total dos casos a ocorrerem em gatos, nos cães a principal afeção tratou-se da bronquite crónica.

Tabela 16 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Pneumologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=14).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Efusão pleural	0	4	0	4	28,57
Bronquite crónica	3	0	0	3	21,43
Edema pulmonar	2	0	0	2	14,29
Pneumonia	0	0	2	2	14,29
Pneumotórax	1	0	0	1	7,14
Colapso traqueal	1	0	0	1	7,14
Contusão pulmonar	0	1	0	1	7,14
Total	7	5	2	14	100

A efusão pleural corresponde à acumulação de quantidade anormal de líquido no espaço pleural e é umas das principais causas de dispneia expiratória em gatos, ^[33] podendo apresentar variadíssimas etiologias, nomeadamente: neoplasias da pleura e mediastino, neoplasias do parênquima pulmonar, peritonite infecciosa felina (PIF) e ainda cardiomiopatias.

A sintomatologia é variada mas, regra geral, os sinais clínicos são inicialmente respiratórios, sendo a dispneia o mais comum, e menos comuns a taquipneia, cianose e aerofagia. Nas formas crónicas de efusão pleural, como exemplo o quilotórax, a tosse aparece muitas vezes como primeiro sinal clínico, sendo pertinente perceber na auscultação pulmonar sons cardíacos e respiratórios abafados ou inaudíveis ventralmente, mantendo-se preservados dorsalmente.^[33]

Em animais dispneicos deve realizar-se de imediato a toracocentese antes da radiografia, embora sendo a primeira mais invasiva que a segunda o potencial benéfico terapêutico da toracocentese supera o risco de complicações inerentes à técnica.^[34,35] Por outro lado, a radiografia torácica é muito útil na identificação de desordens cardiovasculares, pulmonares e pleurais que causam dispneia, mostrando-se essencial para a terapêutica a instituir, pois os sinais radiográficos associados à efusão pleural incluem falta de nitidez da silhueta cardíaca, arredondamento dos bordos pulmonares, a evidenciação das fissuras interlobares, o alargamento do mediastino e ainda o deslocamento dorsal da traqueia.^[34] O fluido pleural recolhido por toracocentese é então enviado para análise citológica, baseada em características bioquímicas, citológicas e físicas.^[35] Segundo determinados parâmetros de avaliação, os diferentes fluidos são classificados laboratorialmente em transudado, transudado modificado, exsudado asséptico, exsudado séptico, quiloso ou hemorrágico, consoante as características apresentadas (tabela 17). Para além desta classificação, qualquer

efusão pode ser classificada em neoplásica, nos casos em que se observem células de neoplasias.
[34]

Tabela 17 – Classificação laboratorial do fluido pleural consoante as suas características citológicas (Adaptado de Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação, 2009).

Tipo de efusão	Caraterísticas laboratoriais
Transudados puros	Líquidos claros e transparentes, com baixas concentrações de proteína, inferiores a 2,5 a 3 g/dL, e baixas contagens de células nucleadas, entre 500 a 1.000/ μ l.
Transudados modificados	Concentração proteica ligeiramente mais elevada que o transudado puro, de 3 até 3,5 g/dL, com contagens de células nucleadas até 5.000/ μ l.
Exsudado não séptico	Concentração proteica alta (>3g/dL) e a contagem de células é tipicamente maior que 5.000/ μ . Os tipos celulares presentes nos exsudatos assépticos incluem neutrófilos, macrófagos, eosinófilos e linfócitos.
Exsudado séptico	Efusões purulentas que contém um número elevado de neutrófilos degenerados (50.000 a 100.000/ μ l), geralmente em associação com bactérias intra ou extracelulares.
Efusão Quilosa	Concentrações moderadas de proteína, geralmente superiores a 2,5g/dL. A contagem de células nucleadas é baixa a moderada, variando de 400 a 10.000/ μ l, sendo o tipo celular predominante o linfócito maduro.
Efusão Hemorrágica	Concentrações superiores a 3 g/dL de proteína e mais de 1.000 células nucleadas/ μ l.

- **Endocrinologia**

A Endocrinologia é a especialidade médica que estuda o funcionamento das hormonas no organismo e que faz o diagnóstico e tratamento das doenças das glândulas endócrinas. A tabela 18 representa os casos clínicos acompanhados nesta área ao longo do estágio, a Diabetes *mellitus* foi a afeção clínica mais assistida no cão, correspondendo a metade dos casos nesta área (50%); no gato, o hipertiroidismo foi a afeção mais observada (16,67%).

Tabela 18 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Endocrinologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=12).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Diabetes <i>mellitus</i>	6	0	6	50,00
Hipertiroidismo	0	2	2	16,67
Hipoadrenocorticism	2	0	2	16,67
Hipotiroidismo	1	0	1	8,34
Hiperadrenocorticism	1	0	1	8,34
Total	10	2	12	100

A *Diabetes mellitus* (DM) é a patologia mais frequente do pâncreas endócrino do cão com uma prevalência de 0,3 a 0,6%, sendo mais frequente em fêmeas com idades compreendidas entre os 7 e os 9 anos.^[36] O pâncreas endócrino é constituído pelas ilhotas de *Langerhans*, que se encontram dispersas pelo pâncreas exócrino; a parte endócrina do pâncreas divide-se em quatro tipos celulares distintos, que são responsáveis pela produção de diferentes substâncias, sendo eles: as células β que secretam insulina, as células σ que secretam somatostatina, as células α que secretam glucagon e as células F, onde se produz o polipéptido pancreático.^[37] No caso da DM, a linha celular responsável pela secreção de insulina sofre uma alteração, originando uma insuficiência absoluta ou relativa desta hormona no organismo, derivada da deficiente secreção de insulina por parte das células pancreáticas ou de algum efeito antagónico à sua acção.^[37]

A DM é classificada segundo a sua etiologia em dois tipos principais: a DM tipo 1 e a DM tipo 2. Na de tipo 1, ou insulino dependente, ocorre a perda total de função ou destruição autoimune das células β do pâncreas, mediada por células-T. Existe uma forte predisposição genética caracterizada pela presença de autoanticorpos contra ilhéus de *Langerhans*, ácido glutâmico descarboxilase e tirosina fosfatase IA-2²⁶. Na DM do tipo 1, existe um subgrupo, designado idiopática, que apresenta uma forte componente hereditária, sem evidência de autoimunidade.^[39] Na de tipo 2, ou não insulino dependente, caracterizada por resistência primária à insulina e por células incapazes de responder corretamente aos estímulos de secreção de insulina, isto é, a quantidade total de insulina secretada pode estar aumentada, diminuída ou normal, em comparação com um animal não diabético em jejum. Independentemente da quantidade de insulina secretada, esta é insuficiente

²⁶ Fatores ambientais pouco definidos também estão envolvidos no desenvolvimento deste tipo da doença.

para contrariar a resistência à insulina nos tecidos periféricos. A diabetes tipo 1 é a forma mais comum no cão e a diabetes tipo 2 é a forma mais frequente no gato, especialmente em machos (70%) castrados e obesos (60%).^[39]

Do ponto de vista clínico, a DM reúne um conjunto de desordens heterogêneas que levam a um estado de hiperglicemia, que se manifesta de forma muito característica com um início insidioso que pode levar semanas, ou até meses, a ser diagnosticada. A sintomatologia é essencial para o diagnóstico de patologia endócrina e a diabetes não é exceção, os “4 P’s”, concretamente poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, estão presentes em todos os quadros clínicos. Nas fêmeas inteiras é frequente os sintomas aparecerem no metaestro^[40]. A par com o variado quadro clínico desta patologia, surge a variabilidade sintomatológica, contudo no exame clínico é frequente detetar hepatomegalia e perda de massa muscular, infeções do trato urinário, respiratório e de pele, frequentes no cão diabético, podendo mesmo se registar lesões ulcerativas ou mesmo de xantomatose cutânea.^[40] As cataratas diabéticas podem instalar-se em dias e a cegueira súbita é uma das queixas principais na primeira consulta. Muitas vezes estes animais apresentam cetoacidose metabólica, pelo que cães com diabetes complicada podem apresentar-se muito apáticos, anoréticos, com queixa de vômitos e elevada desidratação. Os quadros clínicos frequentemente apresentam valores de glicemia persistente superior a 180mg/dl (valores de referência da glicemia pós-prandial canina a variar entre 70 a 130 mg/ dl) e glicosúria, o que é suficiente para permitir o diagnóstico.^[41]

Laboratorialmente, a urianálise demonstra ser um exame eficaz de diagnóstico preciso de DM: a densidade urinária pode apresentar valores que variam entre 1.015 e 1.045 no cão diabético; uma glicosúria tem como diferenciais a glicosúria pós-prandial, a glicosúria renal primária e stress (gatos). Em animais com hiperglicemia é importante descartar os seguintes diagnósticos como diferenciais: hiperadrenocorticismos, hiperglicemia pós-prandial, diestro (fêmeas), feocromocitoma, pancreatite, stress (gatos), neoplasias do pâncreas exócrino, insuficiência renal e fármacos como os glucocorticoides, os α_2 agonistas e alguns ectoparasitas, como o amitraz.^[40] Como meios de diagnóstico complementares estão ainda indicados a mensuração plasmática da lipase pancreática medida por imunoreatividade (PLI), a mensuração plasmática da frutossamina, a ecografia abdominal e eventualmente a radiografia torácica.^[39] A frutossamina refere-se às proteínas séricas (particularmente à albumina) que sofreram uma glicosilação irreversível, dando indiretamente uma ideia sobre o controle da glicemia nas últimas duas semanas (aproximadamente a semivida da albumina), não sendo afetado por aumentos de glicemia a curto prazo, pelo que não é influenciado por episódios de hiperglicemia associados a stress.^[40] Embora se considere que valores de frutossamina inferiores a 400 milimol por litro (mmol/ l) sejam indicadores de um bom controle de glicemia e valores superiores a 500 mmol/ l correspondam a um mau controlo^[40], o valor de referência ideal da frutossamina deve ser particularizado para cada cão e será o valor obtido quando houver controlo dos sinais clínicos e uma curva de glicemia satisfatória.^[39]

O tratamento da DM é bastante complexo, tendo como objetivos principais a supressão dos sinais clínicos, o controlo de peso e ainda evitar as complicações resultantes da doença e do seu tratamento a curto prazo (hipoglicemia e cetoacidose) e a longo prazo (crónicas). O manejo

alimentar é uma parte fundamental no plano de tratamento da DM, tendo como objetivo principal cobrir todas as necessidades nutricionais e calóricas da espécie envolvida, bem como atingir e manter uma boa condição corporal, tornando-se fundamental combater e prevenir a obesidade, bem como fornecer uma dieta que contribua para minimizar a hiperglicemia pós-prandial. ^[39,41]

Em canídeos e felídeos o tratamento assenta em dois pontos cruciais: insulina e dieta; no caso do cão diabético, o exercício físico é também imprescindível. No cão, a par com o imprescindível exercício físico, recomenda-se inicialmente a administração de insulina de ação intermédia como a insulina NPH (insulina recombinante humana) ou a insulina lenta (origem suína), na dose inicial para ambos os tipos de 0,25 – 0,5 U/kg a cada 12 horas, embora se deva começar sempre pela dose mais baixa de 0,25 U/kg, pois a maioria dos cães precisará de duas administrações diárias. Nos gatos, a primeira escolha é a glargina, uma vez que a insulina de ação intermédia dura menos de 12 horas e a sua absorção é inconstante, provocando concentrações erráticas de glicose sanguínea. A glargina apresenta uma duração de ação superior, no entanto quase sempre inferior a 24 horas, pelo que se administra duas vezes ao dia. A dose inicial em gatos com peso abaixo de 4kg é de 1 UI/gato duas vezes por dia, enquanto em gatos com peso superior a 4kg a dose é de 1,5 a 2,0 UI/gato, duas vezes por dia. ^[38,39]

Nos felinos como são uma espécie estritamente carnívora e bastante seletiva, o apropriado serão as dietas pobres em hidratos de carbono e ricas em proteína que reduzem a necessidade de insulina e, potencialmente, aumentam a hipótese de ocorrer remissão diabética nos gatos. ^[39] Sendo o cão omnívoro, o aumento do teor em fibra da dieta e apenas o essencial de hidratos de carbono, é geralmente suficiente para levar a uma absorção intestinal de glucose mais lenta. Nesta espécie o exercício físico otimiza o controlo da glicémia através da mobilização da insulina do local da administração e do aumento do fluxo sanguíneo, além de promover a perda de peso, que reduz a resistência à insulina induzida pela obesidade.

Finalizando, é de referir que a sensibilização e o contributo dos proprietários ao tratamento da DM é essencial, pois a sua ajuda será fulcral de forma a avaliar a necessidade de ajustes da dose, a frequência de administração ou escolha de outro tipo de insulina, através da realização periódica de curvas de glucose e de medição da frutossamina no sangue. ^[37,40,41]

- **Ginecologia, andrologia e obstetrícia**

Ginecologia é a especialidade médica que diagnostica e trata as doenças do trato reprodutivo das fêmeas e por sua vez, a andrologia, as dos machos, sendo a obstetrícia o ramo da medicina que foca o seu estudo na reprodução da fêmea (concepção, gestação, parto e pós-parto). A tabela 19 ilustra a casuística ao longo do estágio, onde se verifica que a piómetra foi a afeção clínica mais frequentemente observada e de salientar que apenas um dos casos registado remete para um macho (hiperplasia benigna da próstata).

Tabela 19 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Ginecologia, andrologia e obstetrícia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=10).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Piômetra	3	2	5	50,00
Ovário poliquístico	2	0	2	20,00
Hiperplasia benigna da próstata	1	0	1	10,00
Diagnóstico de gestação	0	1	1	10,00
Pseudogestação	1	0	1	10,00
Total	7	3	10	100

A piómetra, patologia ginecológica mais frequentemente observada em cadelas do que em gatas, define-se pela acumulação de secreções purulentas no lúmen uterino de fêmeas inteiras, podendo a cérvix encontrar-se aberta (piómetra aberta) ou fechada (piómetra fechada).^[42]

A patogenia desta afeção não apresenta unanimidade entre os diversos autores. Como consequência dos ciclos éstricos repetidos, o útero sofre alterações associadas a hiperplasia quística endometrial (HQE). Durante o estro, o útero comprometido torna-se ainda mais suscetível à infeção por bactérias patogénicas oportunistas, essencialmente *Eschericia coli*, possuindo determinados fatores de virulência que são capazes de proliferar no seu interior. A acumulação de fluido secretado pelas glândulas uterinas, a presença de quistos endometriais e ainda a uma imunidade local reduzida, criam as condições propícias para o estabelecimento da infeção com a subsequente acumulação de pús no interior do útero e a manifestação de diferentes graus de doença sistémica.^[45] Esta associação é muitas vezes referida como complexo HQE-piómetra, embora seja aceite que a HQE precede a piómetra pois vários estudos indicam que a HQE não evolui inevitavelmente para piómetra. Tendo em conta que com a idade todas as cadelas desenvolvem alterações consistentes com a HQE, pode-se concluir que apenas algumas desenvolvem piómetra.^[43] Por outro lado, alguns casos de piómetra são observados em cadelas jovens que ainda não apresentam evidências de HQE.^[45]

Também a etiologia da doença se apresenta pouco clara, contudo crê-se que resulte de uma interação entre fatores hormonais e fatores infecciosos, e que também esteja associada a uma disfunção uterina, relacionada com um desequilíbrio na resposta do endométrio à progesterona. Sabe-se que os estrogénios não causam diretamente a piómetra, mas contribuem para o seu

desenvolvimento ao aumentarem o risco de contaminação bacteriana uterina, causando a abertura do cérvix, e por potenciarem os efeitos uterinos da progesterona.^[44] A idade, a raça, o número de partos e a administração de progestagénios são alguns dos fatores que predis põem ao desenvolvimento da piómetra. Algumas raças como o *Golden Retriever*, o *Schnauzer Miniatura*, o *Terrier Irlandês*, o *Chow Chow*, o São Bernardo, o *Terrier Airedale*, o *Cavalier King Charles Spaniel*, o *Rough Collie*, o *Rottweiler* e o Montanhês de Berna estão mais predispostas a desenvolver quadros de piómetra.^[46]

O diagnóstico pode ser realizado através da avaliação da história pregressa, da evidência dos fatores predisponentes, dos sinais clínicos (durante o diestro ou após administração de progestagénios exógenos, na observação de uma descarga vulvar séptica), dos exames laboratoriais (hemograma, análises bioquímicas e análises de urina) e da ecografia (útero hipocóico com conteúdo líquido no lúmen). Os exames laboratoriais são necessários para avaliação da função renal e confirmação de septicémia. Na piómetra fechada o tratamento cirúrgico de eleição é a ovariosterectomia, existindo outras opções de tratamento médico para as piómetras abertas.^[43]

O tratamento médico é feito pela administração de prostaglandina F2 alfa (PgF2 α), que possui efeito luteolítico e promove a dilatação da cérvix e contratilidade do miométrio, permitindo a expulsão do conteúdo purulento.^[42] Preconiza-se uma dose 0,01-0,05 mg/kg de PgF2 α , duas a cinco vezes por dia, durante três a sete dias. O cálculo da dose de PgF2 α deve ser feito com cuidado extremo, uma vez que o índice de segurança é relativamente baixo (a dose letal média nos canídeos é de aproximadamente 5mg/kg) e os efeitos secundários adversos estão descritos para doses elevadas (sobretudo acima de 0,1 mg/kg).^[45,46]

Quer no tratamento médico quer no tratamento cirúrgico é crucial estabilizar o paciente quanto à desidratação (fluidoterapia endovenosa), função renal, choque e endotoxémia, com administração de antibióticos de largo espetro, como amoxicilina-ácido clavulânico, ampicilina, quinolonas e cefalosporinas.^[44] O prognóstico é bom, na maioria dos casos, caso a contaminação abdominal seja evitada, e se houver controlo do choque e da septicémia e, em caso de alterações renais, se estas forem revertidas com fluidoterapia e eliminação do agente bacteriano. Em jeito conclusivo as probabilidades de recidivar são obviamente nulas no tratamento cirúrgico, embora no tratamento médico essa possibilidade exista.^[42]

- **Odontologia**

A odontologia é a área da medicina veterinária que estuda, diagnostica e trata a patologia relacionada com a cavidade oral dos animais. A tabela 20 ilustra as afeções acompanhadas ao longo do estágio, tendo sido a doença periodontal a mais diagnosticada, registando-se todos os casos referentes a esta afeção em cães (42,86%). Nos gatos apenas se diagnosticou um caso de gengivite-estomatite crónica (14,29%).

Tabela 20 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Odontologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=7).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Doença periodontal	3	0	0	3	42,86
Abcesso dentário	0	0	2	2	28,57
Gengivo-estomatite crónica felina	0	1	0	1	14,29
Neoplasia oral	0	0	1	1	14,29
Total	3	1	3	7	100

- **Toxicologia**

A toxicologia estuda o efeito nocivo decorrente da interação entre um agente tóxico e um sistema biológico. Na área de toxicologia apenas se assistiram casos em dois cães e em quatro gatos, registados na tabela 21, sendo a intoxicação por piretróides a mais registada, com cerca de 66,67% do total dos casos desta área.

Tabela 21 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Toxicologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=6).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Intoxicação por piretróides	1	3	4	66,67
Intoxicação por dicumarínicos	1	0	1	16,67
Queimadura por hipoclorito de sódio (lixívia)	0	1	1	16,67
Total	2	4	6	100

As piretrinas são ésteres tóxicos isolados das flores das espécies de *Chrysanthemum cinerariaefolium* e espécies relacionadas, que foram utilizadas como inseticidas durante muitos anos, devido à sua ação sob uma vasta variedade de insetos e à baixa toxicidade em mamíferos, quando em circunstâncias de uso adequado. Entretanto, as piretrinas naturais apresentam grande instabilidade à luz solar e ao ar, o que diminui a sua eficácia no controlo de pragas da agricultura e de outros insetos. Como resposta, criaram-se os piretróides, derivados sintéticos das piretrinas.^[47]

O mecanismo de ação dos piretróides assenta na modulação dos canais de sódio, resultando em repetidas despolarizações da membrana celular. A utilização de piretróides em dosagens altas pode provocar lesões graves, e até mesmo permanentes no sistema nervoso periférico (SNP). Os sinais clínicos dependem, além da severidade e da duração da intoxicação, também das características individuais de cada animal (sintomas desde alguns minutos a horas após a exposição ao agente tóxico) e ainda do tipo de piretróides, se do tipo I (ex: permetrina) ou do tipo II (ex: deltametrina).^[48] Os piretróides têm efeito ao nível da excitabilidade neuronal, com ação neurotóxica, isto é, ocorre um atraso na inativação dos canais, permitindo assim a entrada contínua de sódio para dentro da célula mesmo após o fim da despolarização. No caso de piretróides do tipo I, e uma vez que prolongam a abertura dos canais de sódio, existe um influxo deste íão, que faz com que haja uma intensificação no potencial de ação, levando a uma série contínua de potenciais de ação. No tipo II há um prolongamento na abertura dos canais de sódio de forma mais drástica, provocando, por um lado, uma maior despolarização e, por outro, uma diminuição da amplitude do potencial de ação. Outro mecanismo de ação dos piretróides do tipo II ocorre sobre os canais do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central, onde se ligam para bloquear os canais de cloro, levando a uma hiperexcitabilidade do sistema nervoso, o que poderá explicar as convulsões que ocorrem por envenenamento com estes compostos.^[47]

A sintomatologia é variada, mas geralmente os animais intoxicados apresentam quadros clínicos de depressão, de hipersialia, de fasciculações musculares e de convulsões, também de hiperestesia, vômito, anorexia e ataxia.^[47,48] O diagnóstico baseia-se na história clínica e nos sinais clínicos, sendo a terapêutica sintomática e de suporte, com a fluidoterapia endovenosa a assumir um papel essencial na estabilização do paciente e em caso de convulsões e fasciculações muito intensas, pode ser necessário a administração de diazepam para a facilitar a estabilização do paciente.^[48]

- **Hematologia**

A hematologia é a área que se dedica ao diagnóstico e tratamento das doenças que afetam o sangue e os órgãos hematopoiéticos, sendo que a tabela 22 regista o caso acompanhado de anemia hemolítica imunomediada como resposta a uma infeção por hemoparasitas, caso de um *Jack Russell Terrier*, que ilustra a monografia desenvolvida neste relatório.

Tabela 22 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Hematologia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=1).

Afeção clínica	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Anemia hemolítica imunomediada	1	0	1	100
Total	1	0	1	100

3.2.3. Clínica cirúrgica

Na área de clínica cirúrgica (tabela 23) foi possível ao estagiário acompanhar 77 casos, agrupados em cinco tipos de cirurgia: cirurgia de tecidos moles, cirurgia oftalmológica, ortopédica, neurocirurgia e pequena cirurgia. A cirurgia de tecidos moles, a mais comum com uma Fr de 48,05%, seguida da pequena cirurgia com um total de 28 cirurgias (36,37%), quanto à cirurgia ortopédica registou-se apenas um caso. A cirurgia de tecidos moles foi a que representou maior número de casos pois compreende as cirurgias mais comuns como as castrações, logo mais frequentemente assistidas. À semelhança do que aconteceu na clínica médica, a casuística é influenciada pelo médico veterinário que o estagiário auxilia; não sendo acompanhado o médico de cirurgia ortopédica nem o de neurocirurgia, os casos referentes a estes dois tipos de cirurgia englobam procedimentos de urgência ou acompanhamento de eventuais cirurgias.

Tabela 23 - Distribuição da casuística na clínica cirúrgica em função das áreas clínicas acompanhadas ao longo do estágio (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=7).

	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Cirurgia de tecidos moles	27	10	0	37	48,05
Pequena cirurgia	19	8	1	28	36,37
Cirurgia oftalmológica	8	0	0	8	10,39
Cirurgia ortopédica	1	0	0	1	1,30
Neurocirurgia	3	0	0	3	3,90
Total	58	18	1	77	100

- **Cirurgia de tecidos moles**

A ovariectomia, procedimento cirúrgico com maior expressão, com valor de 24,32%, na maioria do tipo eletiva, com exceção de uma cadela com piómetra, seguida da exérese de nódulo cutâneo (18,92%) e a orquiectomia (21,62%), tal como observado na tabela 24.

Tabela 24 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia de tecidos moles (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=37).

Procedimento cirúrgico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Ovariectomia	6	3	0	9	24,32
Exérese de nódulo cutâneo	7	0	0	7	18,92
Orquiectomia	4	4	0	8	21,62
Mastectomia	1	3	0	4	10,81
Esplenectomia	2	0	0	2	5,41
Bypass ureteral	2	0	0	2	5,41
Laparotomia exploratória	2	0	0	2	5,41
Pericardiectomia	1	0	0	1	2,70
Enterectomia	1	0	0	1	2,70
Shunt portassistémico	1	0	0	1	2,70
Total	27	10	0	37	100

- **Cirurgia oftalmológica**

No que respeita à cirurgia oftalmológica, e tal como apresentado na tabela 25, o estagiário teve a oportunidade de acompanhar oito procedimentos, todos na espécie canina. A facoemulsificação, o transplante de córnea e a colocação de lente ocular foram os três procedimentos mais frequentes, todos com uma Fr de 25%.

Tabela 25 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia oftalmológica (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=8).

Procedimento cirúrgico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Facoemulsificação	2	0	0	2	25,00
Transplante de córnea	2	0	0	2	25,00
Colocação de lente ocular	2	0	0	2	25,00
Correção de entropion	1	0	0	1	12,50
Remoção de nódulo palpebral	1	0	0	1	12,50
Total	8	0	0	8	100

- **Cirurgia ortopédica**

No que respeita à cirurgia ortopédica, a tabela 26 ilustra o único procedimento acompanhado durante o estágio, correspondente a uma amputação de cauda resultante de um trama num canídeo de raça *Cocker Spaniel*.

Tabela 26 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de Cirurgia ortopédica (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=1).

Procedimento cirúrgico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Amputação de cauda	1	0	1	100,00
Total	1	0	1	100

- **Neurocirurgia**

Na tabela 27 pode observar-se os casos referentes à neurocirurgia. Dois procedimentos cirurgicos de hemilaminectomia foram presenciados e um *ventral slot*, ambos em cão.

Tabela 27 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de neurocirurgia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=3).

Procedimento cirúrgico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fr (%)
Hemilaminectomia	2	0	2	66,67
<i>Ventral slot</i>	1	0	1	33,33
Total	3	0	3	100

- **Pequena cirurgia**

Na pequena cirurgia englobam-se os procedimentos cirúrgicos mais simples, que não exigem o deslocamento do animal até ao bloco cirúrgico e/ou o seu internamento posterior. A tabela 28 apresenta a sutura de pequenas lacerações como o procedimento mais acompanhado (46,43%), seguido da biópsia de pele (17,85%), por sua vez a drenagem de otohematoma, destartarização e colocação de tubo de diálise peritoneal apresentam-se com valores de Fr de 7,14%.

Tabela 28 - Distribuição da casuística em função das afeções observadas na área de pequena cirurgia (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=28).

Procedimento cirúrgico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fr (%)
Sutura de pequenas lacerações	7	5	1	13	46,43
Biópsia de pele	3	2	0	5	17,86
Destartarização	2	0	0	2	7,14
Drenagem de otohematoma	2	0	0	2	7,14
Colocação de tubo de diálise peritoneal	2	0	0	2	7,14
Colocação de catéter central	1	0	0	1	3,57
Colheita de líquido cefalorraquidiano	1	0	0	1	3,57
Traqueostomia temporária	1	0	0	1	3,57
Colocação de tubo de alimentação	0	1	0	1	3,57
Total	19	8	1	28	100

3.3. Exames complementares de diagnóstico

Os meios complementares de diagnóstico são essenciais para chegar à etiologia responsável por determinada patologia, permitindo também visualizar o organismo como um todo, avaliando valores que de outra forma não seriam possíveis. A imagiologia, por exemplo, permite obter uma elevada quantidade de informação com o mínimo grau de invasão para o animal. A tabela 29 anota os procedimentos de imagem observados ao longo do estágio. A radiografia e a ecografia abdominal assumem os lugares cimeiros, com uma Fr de 53,39% e 27,97%, respetivamente. As figuras 1 e 2 referem-se, respetivamente, a uma radiografia com projeção ventro-dorsal de um felídeo com evidência de conteúdo abdominal na cavidade torácica, compatível com a presença de hérnia diafragmática e a uma radiografia com projeção dorso-ventral de uma tartaruga com retenção de ovos.

Tabela 29 - Distribuição da casuística em função dos meios complementares de diagnóstico por imagem (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=236).

Meio de diagnóstico	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Exóticos (Fi)	Fi	Fi (%)
Radiografia	96	26	4	126	53,39
Ecografia abdominal	47	19	0	66	27,97
Ecocardiografia	23	7	0	30	12,7
Eletrocardiograma	8	0	0	8	3,39
Tomografia axial computadorizada	3	0	0	3	1,27
Ecografia ocular	2	0	0	2	0,85
Ecografia de tórax	1	0	0	1	0,42
Total	180	52	4	236	100



Figura 1: Raio-x em projeção ventro-dorsal de hérnia diafragmática em gato (original)

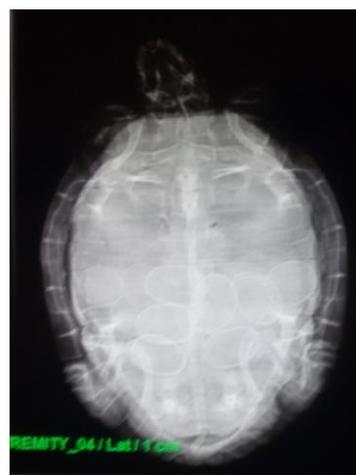


Figura 2: Raio-x em projeção dorso-ventral de tartaruga com retenção de ovos (original)

Realizados em largo número durante a prática de estágio, a tabela 30 regista os exames complementares de maior relevância e importância, ordenados por área médica e ordem alfabética.

Tabela 30 – Alguns exames complementares executados ao longo do estágio.

Anatomopatologia	Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) Citologia por aposição e por zaragatoa
Dermatologia	Raspagem cutânea Tricograma
Hematologia	Hemograma e Bioquímicas séricas Esfregaço sanguíneo Microhematócrito e Perfis de coagulação
Imunologia	Testes rápidos (FiV, FeLV, dirofilariose)
Oftalmologia	Teste de Rosa Bengala e de <i>Schirmer</i> Teste de Fluoresceína Tonometria Medição da pressão intraocular (PIO)
Urologia	Urínalise e TSA

3.4. Outros procedimentos médicos

Na tabela 31 apresentam-se diversos procedimentos médicos seguidos pelo estagiário: a algaliação e a reanimação cardiorrespiratória foram os mais prevalentes, com Fr de 37,84% e 24,32%, respetivamente.

Tabela 31 - Distribuição da casuística em função dos procedimentos realizados no grupo de outros procedimentos médicos (Fr (%), Fi e Fi de cada espécie, n=37).

Procedimento	Canídeos (Fi)	Felídeos (Fi)	Fi	Fi (%)
Algaliação	10	4	14	37,84
Reanimação cardiorrespiratória	7	2	9	24,32
Sessão de quimioterapia	6	0	6	16,22
Cistocentese	3	2	5	13,51
Hemodiálise	3	0	3	9,11
Total	29	8	37	100

Módulo II. Monografia – Erliquiose monocítica canina

1. Introdução

O parasitismo é uma forma de interação biológica entre dois organismos, na qual um deles beneficia (parasita) em detrimento de um outro maior (hospedeiro), retirando-lhe matéria para a sua nutrição. As consequências para o hospedeiro são variáveis: desde triviais ou substanciais até insuportáveis e fatais, dependendo do número de parasitas, grau de patogenicidade, tipo de lesão que infligem e do estado sanitário e nutricional do hospedeiro. ^[49] Alguns parasitas são transmitidos por um vetor, termo que se refere a intermediários biológicos capazes de transmitir um agente infetante, como por exemplo os ixodídeos, comumente chamados carraças. Neste contexto, o parasita é representado por qualquer agente etiológico, nomeadamente por um protozoário, uma bactéria, um vírus, entre outros. As doenças transmitidas por vetores são veiculadas pela picada de artrópodes (principalmente ixodídeos e mosquitos), que dada a sua multiplicidade afetam cães em todo o mundo e a maioria delas com potencial zoonótico. ^[50] Em sequência da evolução humana, alterações climáticas, utilização de solos e a consequente mobilização dos cães, os ixodídeos têm-se movido para áreas anteriormente não endémicas. Deste modo, as parasitoses transmitidas por ixodídeos são cada vez mais um problema emergente em medicina veterinária. ^[51]

As hemoparasitoses constituem um grupo de doenças cujos agentes etiológicos apresentam tropismo para as células sanguíneas, como a babesiose, erliquiose e micoplasmose. A erliquiose canina é uma doença infetocontagiosa causada por um hemoparasita da ordem *Rickettsiales* e do género *Ehrlichia*. De referir que este género se refere a uma bactéria, cuja designação atual ainda não é consensual pelo que, ao longo deste relatório, a *Ehrlichia canis* será, de forma genérica, considerada um agente causador de uma hemoparasitose. Este género engloba parasitas intracelulares obrigatórios de células hematopoiéticas diferenciadas e imaturas. A espécie mais patogénica e de maior importância clínica que infeta os canídeos é a *Ehrlichia canis*, que pela importância clínica que apresenta será o tema a desenvolver nesta monografia. A infeção ocorre por meio de um vetor (ixodídeo da espécie *Rhipicephalus sanguineus*) e manifesta-se em três fases: aguda, subclínica e crónica. ^[52]

2. Erliquiose Monocítica Canina

2.1. Etiologia, História e Distribuição Geográfica

A erliquiose monocítica canina (EMC), também conhecida como pancitopenia canina tropical, febre hemorrágica canina ou tifo canino, é uma doença causada por uma riquetsia pertencente ao género *Ehrlichia*, considerados parasitas intracelulares obrigatórios das células mononucleares. ^[53] Esta

bactéria foi descoberta pela primeira vez em 1935 por Donatien e Lestoquard no instituto Pasteur na Argélia, tendo sido denominada naquela altura de *Rickettsia canis*. Posteriormente, em 1945, o agente da EMC passou a designar-se como se conhece atualmente - *Ehrlichia canis*, por Moshkovski.^[54] O género *Ehrlichia* reúne cinco espécies de bactérias, nomeadamente *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewigii*, *Ehrlichia muris* e *Ehrlichia ruminantium*.^[55]

A infeção pelo género *Ehrlichia* apresenta distribuição mundial, sendo vários os hospedeiros vertebrados potencialmente suscetíveis a estas bactérias, tanto domésticos como selvagens, nomeadamente ruminantes, equídeos, felídeos, roedores, canídeos e até o Homem.^[56] No que respeita aos canídeos, a tabela 32 apresenta as doenças conhecidas associadas ao género *Ehrlichia*, as espécies envolvidas, o seu tropismo celular, os vetores dos agentes causadores da doença e a sua distribuição geográfica.^[56] Ambas as doenças apresentam apresentações sintomatológicas e bioquímicas semelhantes, no entanto, no cão, os agranulócitos, como linfócitos e monócitos, são mais frequentemente infetados, e a afeção recebe por isso a denominação Erliquiose Monocítica Canina, estando a designação comumente relacionada à *Ehrlichia canis* que é a mais comum e a que causa a doença clínica mais grave. Quando ocorre infeção das células granulocíticas por *Ehrlichia ewigii* ou por *Anaplasma phagocytophilum* (*syn. Ehrlichia equi*) a doença designa-se Erliquiose Granulocítica Canina.^[53,56]

Tabela 32 – Erliquioses caninas e respetivas espécies envolvidas, vetores associados, distribuição geográfica e tropismo celular. (adaptado de Greene, 2006).

Doença	Espécie	Vetor	Distribuição	Tropismo celular
Erliquiose Monocítica Canina (EMC)	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Europa, Ásia,	Monócitos
		<i>Dermacentor variabilis</i> (experimentalmente)	América, África	Macrófagos
	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Estados Unidos da América (EUA)	Monócitos
		<i>Dermacentor variabilis</i>	América (EUA)	Macrófagos
	<i>Ehrlichia ruminantium</i>	<i>Amblyomma hebraeum</i>	África	Neutrófilos
				Linfócitos
				Endotélio
				Monócitos
				Macrófagos
				Neutrófilos
Erliquiose Granulocítica Canina (EGC)	<i>Ehrlichia ewigii</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	EUA, Camarões	Neutrófilos
		<i>Rhipicephalus sanguineus</i>		Eosinófilos
		<i>Dermacentor variabilis</i>		

A distribuição geográfica da EMC pelo sudeste da Ásia, África, Europa, América Central e América do Norte está relacionada com a ocorrência dos vetores. ^[53] A distribuição da doença coincide com a prevalência nessas áreas do vetor *Rhipicephalus sanguineus*, pelo que a maioria dos casos ocorre durante a primavera e o verão, alturas de temperaturas mais elevadas, onde o vetor se torna mais ativo e abundante, embora possam ser relatadas ocorrências durante todo o ano, devido à existência de infecção persistente. A espécie *Ehrlichia canis* é a mais estudada devido à sua importante patogenicidade mundial nos canídeos, cujos hospedeiros reservatório são o cão, a raposa, o chacal e o coiote. ^[56] Nos EUA, a bactéria *Ehrlichia chaffeensis*, agente etiológico da erliquiose monocitotrófica humana, infeta naturalmente os canídeos, tendo o veado de cauda branca (*Odocoileus virginianus*) como hospedeiro reservatório. Este veado é também o reservatório de *Ehrlichia ewingii*, agente da erliquiose granulocítica canina. Já a *Ehrlichia ruminantium*, agente etiológico da doença de *Heartwater* em ruminantes, foi detetada em canídeos no continente africano. ^[56,58]

2.2. Microestrutura

Os microrganismos da espécie *Ehrlichia canis* são parasitas intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocitário mononuclear (macrófagos, monócitos). ^[58,59] No interior destas células hematopoiéticas a *Ehrlichia canis* pode encontrar-se isolada ou formando agrupamentos entre si, resultante da agregação de corpúsculos envolvidos por uma membrana firme, conferindo-lhes, microscopicamente, um aspeto de mórula (figura 3). ^[59]

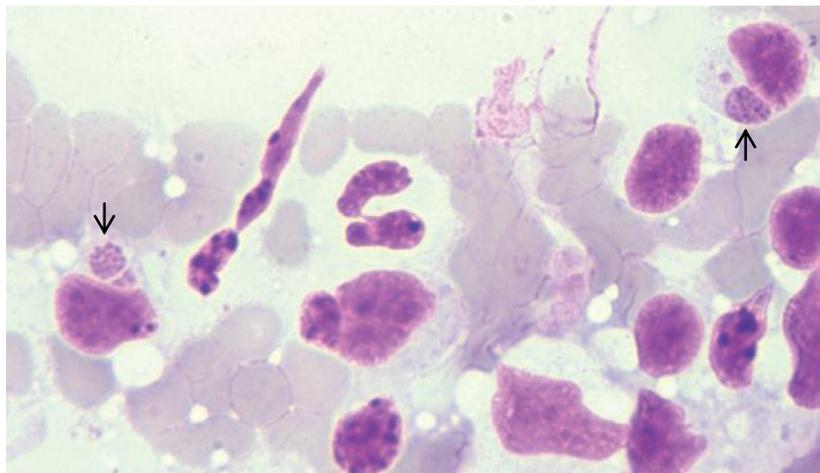


Figura 3: Imagem microscópica de mórulas (setas) de *Ehrlichia canis* no interior de um monócito. Esfregaço sanguíneo fixado na coloração de *May-Grunwald-Giemsa* (100x) (Adaptado de Dwight D. Bowman, 2014)

Numa mesma célula pode existir apenas uma mórula ou diversas mórulas, que permanecem no citoplasma celular até provocarem a lise da membrana celular, devido à sua expansão, libertando-se para a corrente sanguínea. Este processo desde a formação da mórula até à lise celular demora, em média, três a quatro dias. ^[59,60] Microscopicamente, a mórula de *Ehrlichia canis*, maioritariamente encontrada em monócitos e macrófagos e em menor grau em linfócitos, contém diversas bactérias cercadas por um vacúolo envolto na membrana firme referida anteriormente, formando uma microcolónia de bactérias. ^[61]

A *Ehrlichia canis* apresenta três fases evolutivas: corpo elementar, corpos iniciais e mórula. Microbiologicamente são organismos *gram* negativos, pleomórficos e com diâmetro entre 0,2-0,5 µm, consoante a fase evolutiva em que se encontram. Ao entrar na circulação sanguínea a *Ehrlichia canis* é fagocitada pelos monócitos e macrófagos formando-se no citoplasma daquelas células vacúolos fagolisossomais, contendo cada um uma entidade da primeira fase evolutiva – um corpo elementar. Após a formação do vacúolo fagolisossomal o corpo elementar designa-se corpo inicial. Estes vacúolos fagolisossomais não se fundem entre si, mas após três a cinco dias de infeção, no interior de cada vacúolo, o corpo inicial de *Ehrlichia canis* sofre divisão binária, formando pequenos corpos iniciais aglomerados com cerca de 2.5 µm de diâmetro. Estes corpos iniciais vão crescendo e passados sete a doze dias desenvolvem-se as mórulas. A lise celular provocada pelo crescimento das mórulas provoca a libertação das mesmas para a corrente sanguínea, onde se fragmentam e dão origem a inúmeros novos corpos elementares que irão ser posteriormente fagocitados por outros monócitos e macrófagos, perpetuando a infeção e garantido a perpetuação do ciclo (figura 4). ^[54]

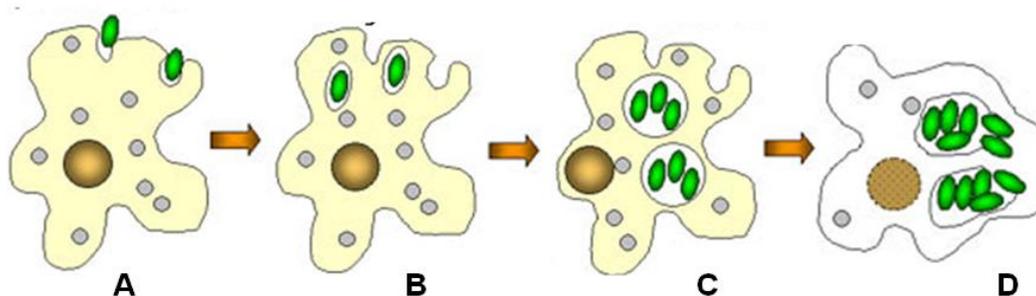


Figura 4: Ilustração gráfica da infeção de *Ehrlichia canis* em monócitos e macrófagos (Legenda: A- fagocitose de *Ehrlichia canis*, com presença dos corpos elementares; B - formação da vesícula fagocitária e corpos iniciais; C - multiplicação e formação das mórulas, com evasão ao sistema imunológico da célula hospedeira; D- lise celular e libertação de corpos elementares) (original)

Genomicamente, esta bactéria é constituída por uma molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), mas no seu código genético não possui sequências genómicas para o desenvolvimento de alguns componentes celulares estruturais (como os peptidoglicanos e lipossacáridos). A ausência desses genes, faz com que *Ehrlichia canis* tenha desenvolvido estruturas proteicas na sua membrana celular externa, que são essenciais para que escape aos mecanismos de defesa imunológicos do hospedeiro. Estes componentes extracelulares impedem a fusão do fagossoma com o lisossoma e suspendem o mecanismo de apoptose, permitindo o mecanismo de evasão imunológica essencial à

perpetuação da infecção. ^[62] Um dos principais mecanismos de interação destas estruturas proteicas extracelulares prende-se com a inibição do metabolismo mitocondrial nas células hospedeiras: as proteínas bacterianas interagem com a permeabilidade da membrana da mitocôndria, modificando-a e levando a um estado de inatividade mitocondrial. A mitocôndria fica assim incapaz de despoletar os mecanismos de apoptose e de competir por nutrientes com a *Ehrlichia canis*. Estes mecanismos de controlo do sistema imunológico do hospedeiro permitem o desenvolvimento exponencial dos corpos elementares até à fase de mórula. ^[63]

2.3. Hospedeiro invertebrado

2.3.1. *Rhipicephalus sanguineus*

A *Ehrlichia canis* tem como principal vetor em Portugal a “carraça comum” ou “carraça vermelha” do cão, *Rhipicephalus sanguineus*. Como o *Rhipicephalus sanguineus* também é transmissor de outros hemoparasitas, é relativamente frequente encontrar-se infecções mistas em cães, como a associação de *Ehrlichia canis* com *Babesia canis*. ^[63] Quanto à sua taxonomia, *Rhipicephalus sanguineus* pertence ao Filo Arthropoda, Classe Arachnida, Ordem Ixodida, Família Ixodidae e Género *Rhipicephalus*. ^[65] Como características anatómicas, os exemplares de *Rhipicephalus sanguineus* têm a base do capítulo hexagonal, com olhos e festões e o escudo não é ornamentado (figura 5). ^[66]

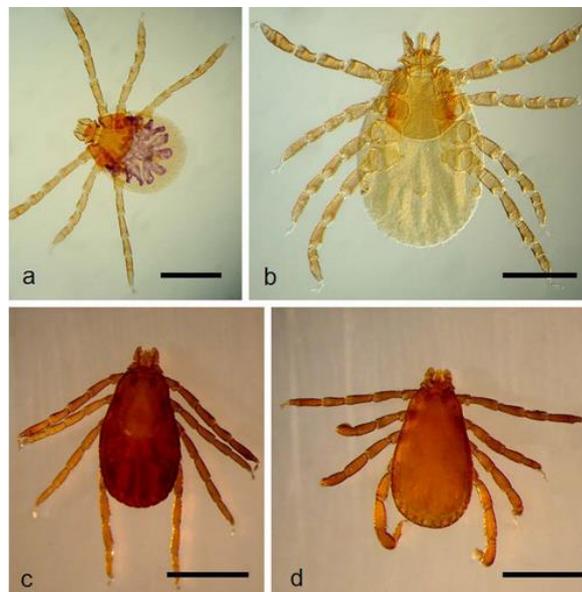


Figura 5: Formas imaturas e estados adultos de *Rhipicephalus sanguineus*. (Legenda: A- larva, barra 400 µm; B- ninfa, barra 0,5 mm; C- fêmea, barra 1mm; D- macho, barra 1mm) (Adaptado de Dantas-Torres, 2010)

Os ixodídeos passam por quatro estágios evolutivos durante o seu ciclo de vida - ovo, larva, ninfa e adulto. Assim que a larva eclode do ovo realiza a primeira refeição no hospedeiro durante alguns dias, após a qual sofre ecdise (processo de mudança do exosqueleto) para o próximo estágio

evolutivo, a ninfa. Nesta segunda fase, após uma nova alimentação por alguns dias no hospedeiro, realiza-se uma nova ecdise, neste caso para o estágio adulto. Os ixodídeos adultos diferenciam-se sexualmente, realizam uma refeição de sangue no hospedeiro e copulam. Após a alimentação, a fêmea ingurgitada realiza uma única postura de ovos, morrendo de seguida. No caso do *Rhipicephalus sanguineus*, todas as fases da vida livre, tais como as ecdises e a postura dos ovos, realizam-se no ambiente. ^[67]

O *Rhipicephalus sanguineus*, na sua classificação etológica, é designado como sendo endófilo e monotrófico. Endófilo pois está perfeitamente adaptado à vida no interior de edifícios, embora também possa sobreviver em ambiente exterior, principalmente se encontrar bons esconderijos. Monotrófico porque o hospedeiro é sempre da mesma espécie, ou seja, todos os estágios de desenvolvimento se alimentam em hospedeiros da mesma espécie (embora também se possa alimentar de hospedeiros que não pertençam à sua cadeia trófica natural e por isso de espécies diferentes da habitual). O seu ciclo de vida é de três hospedeiros, o que significa que cada fase da vida requer uma alimentação num hospedeiro e posterior ecdise. Estas características e formas de adaptabilidade ao ambiente demonstram que *Rhipicephalus sanguineus* é capaz de adotar diferentes estratégias de sobrevivência. ^[68]

Para se alimentarem, as diferentes fases evolutivas de *Rhipicephalus sanguineus*, possuem uma produção salivar essencial para a fixação ao hospedeiro. Esse processo de fixação ocorre através do segmento distal dentado das quelíceras, que rasgam a pele permitindo que nela se introduza o hipostoma. Aproximadamente 10 minutos após a fixação, as glândulas salivares começam a segregar o cimento (líquido branco rico em lipoproteínas) que endurece, formando um tubo à volta dos apêndices. À medida que o ixodídeo se vai alimentando segrega saliva cujas moléculas são farmacologicamente muito ativas, neutralizando os mecanismos hemostáticos do hospedeiro, nomeadamente o espasmo vascular e a formação do rolhão plaquetário consequentes à lesão vascular no local da fixação do ixodídeo assim como a deposição de fibrina na região lesada. Em condições normais, aqueles mecanismos hemostáticos levariam à posterior formação de coágulo e reestruturação vascular da região, o que desta forma só acontecerá após a libertação do ixodídeo (no final da sua alimentação). Durante a alimentação, as formas de *Ehrlichia canis* disseminam-se do intestino para a glândula salivar e a secreção salivar contaminada com erlíquias é inoculada no local da picada e que serviu de alimentação no hospedeiro. Durante este processo de alimentação os ixodídeos infetam o hospedeiro. ^[66]

O ciclo de vida inicia-se quando as larvas eclodem dos ovos e leva dois a três meses a completar-se, o que é consideravelmente mais rápido do que outras espécies de ixodídeos. As larvas (com seis patas) alimentam-se dos hospedeiros durante uns dias, caindo e desenvolvendo-se em ninfas (oito patas). As ninfas alimentam-se do hospedeiro por aproximadamente uma semana, voltam ao solo e desenvolvem-se em fêmeas e machos adultos. As fêmeas são fertilizadas no hospedeiro e alimentam-se por mais uma a três semanas, altura pela qual ficam altamente ingurgitadas com sangue, retornando ao solo para depositarem entre 2000 a 4000 ovos, umas semanas mais tarde. Os ovos emergem do poro genital e acumulam-se à frente do ixodídeo e após a ovoposição a fêmea morre, repetindo-se o ciclo. ^[66,67]

Nos ixodídeos, a *Ehrlichia canis* tem transmissão transtadial, mas não transovárica, o que significa que a fêmea adulta não transmite a infecção para a descendência. As larvas e ninfas infetam-se durante as refeições num hospedeiro com fase aguda da doença, através da ingestão de monócitos e/ou macrófagos infetados, podendo todos os três estágios transmitir a doença (larva, ninfa e adulto). Os ixodídeos sobrevivem como adultos sem se alimentar durante 155 a 568 dias, podendo transmitir a infecção por até 155 dias após se tornarem infetados. [66,67]

A figura 6 ilustra o ciclo de vida de *Rhipicephalus sanguineus*.

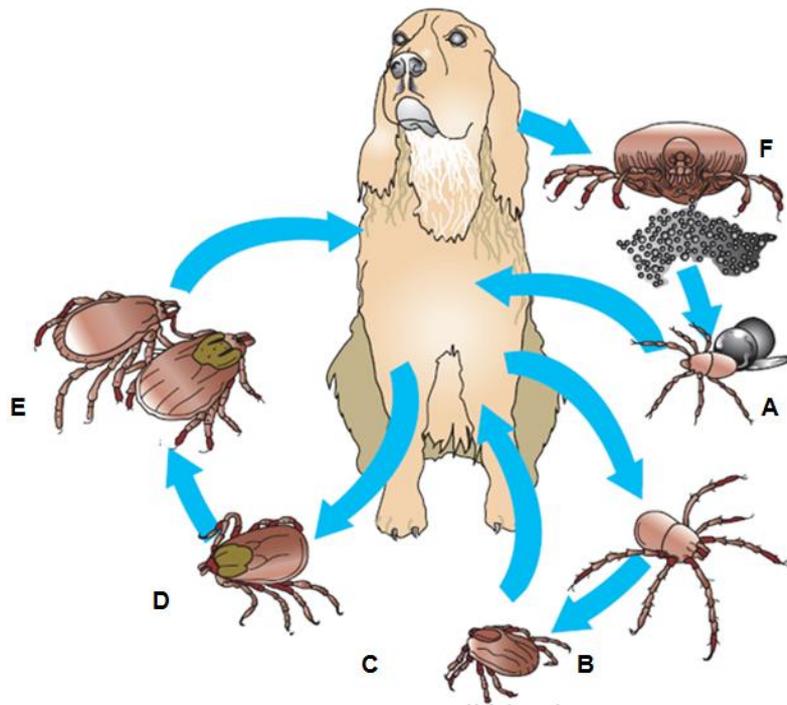


Figura 6: Ciclo de vida da “carraça comum do cão”, *Rhipicephalus sanguineus*. (Legenda: A – larvas de seis patas alimentam-se no cão por alguns dias após os quais caem ao solo; B – as larvas de seis patas mudam para a fase de ninfa de oito patas; C- as ninfas alimentam-se no cão por cerca de uma semana; D- as ninfas após a refeição, caem ao solo e mudam para adultos, machos e fêmeas; E- as fêmeas são fertilizadas no cão, alimentam-se durante uma a três semanas; F- a fêmea ingurgitada cai ao solo onde faz a ovopostura de cerca de 2000 a 4000 ovos) (Adaptado de Dwight D. Bowman, 2014)

2.4. Hospedeiro Vertebrado

2.4.1. *Canis lupus familiaris*

Os hospedeiros vertebrados mais comuns são os da família *Canidae*, onde se incluem os cães, os coiotes, as raposas e os chacais. Os cães em áreas endêmicas e aqueles que são transportados para estas regiões são naturalmente mais suscetíveis à doença, devido ao maior risco de exposição ao *Rhipicephalus sanguineus* infetado. A transmissão de *Ehrlichia canis* ocorre através da picada do ixodídeo, que inocula este agente no hospedeiro definitivo. Após a inoculação é transportado pelo

sangue e linfa, infectando monócitos em circulação e macrófagos, especialmente os do baço e fígado. Encontra-se também descrita a transmissão por transfusão de sangue, sendo por isso aconselhável realizar o seu despiste nos doadores. ^[69,70]

2.5. Fisiopatogenia

A patogenia da EMC compreende um período de incubação que varia entre oito a 20 dias, após o qual a doença evolui em três fases: aguda, subclínica e crónica. ^[71]

2.4.1. Fase aguda e subclínica

A fase aguda dura entre duas a quatro semanas, durante as quais o microrganismo entra na corrente sanguínea e linfática do hospedeiro vertebrado. O microrganismo infeta as células do sistema mononuclear e dissemina-se e replica-se para órgãos como o baço, fígado, linfonodos e pulmões. Após esta primeira fase, as células mononucleadas infetadas podem disseminar-se por vários outros órgãos e tecidos. O animal pode recuperar da fase aguda da infeção sem necessitar de tratamento, contudo os cães acometidos entram na subsequente fase subclínica em que são portadores inaparentes da infeção, em que não apresentam manifestações de sinais clínicos evidentes, apesar da presença de *Ehrlichia canis* no organismo. Esta fase subclínica pode durar vários meses a anos. Os cães considerados imunocompetentes provavelmente eliminarão o parasita durante esta fase, no entanto, cães com resposta imune competente podem também subseqüentemente, durante vários anos, desenvolver a forma crónica e severa da doença. ^[71]

2.4.2. Fase crónica

A fase crónica pode ou não instalar-se após a fase subclínica. Esta fase pode apresentar dois quadros típicos – fase crónica leve ou fase crónica severa. A fase crónica leve costuma ser responsiva ao tratamento, com quadro clínico ligeiro e não fatal, enquanto a fase crónica severa apresenta um quadro clínico bastante grave, frequentemente fatal, quando não tratada antecipada e devidamente. ^[71] Nem todos os animais infetados por *Ehrlichia canis* desenvolvem esta fase e as condições que levam ou não ao seu desenvolvimento não são evidentes, mas a eficiência da resposta imunitária do animal infetado parece ter importância fundamental. ^[71,72]

Mesmo não havendo qualquer predisposição na idade, raça ou sexo para a EMC, considera-se que algumas raças podem ter uma predisposição no que se refere à evolução da doença. Animais de raça Pastor Alemão tendem a desenvolver uma apresentação mais severa, devido à sua maior suscetibilidade à infeção do que outras raças, embora o motivo dessa suscetibilidade ainda não esteja definido. Esta raça tende a desenvolver a fase de infeção crónica severa, possivelmente

devido a uma fraca resposta celular imunomediada.^[73] O *Beagle* tende a tornar-se portador crônico de *Ehrlichia canis* sofrendo depressões cíclicas e ligeiras na contagem de células sanguíneas. Já os cães sem raça definida parecem ter maior suscetibilidade à infecção.^[69,70] Embora não seja frequente, a EMC provocada por *Ehrlichia canis* foi também já detetada em gatos e em humanos, pelo que o seu potencial zoonótico já foi questionado.^[61]

2.6. Sinais Clínicos

Os cães infetados com *Ehrlichia canis* podem apresentar sintomatologia de severidade variada. Dependendo da fase da doença em que se encontram, o quadro clínico pode variar de muito intenso e severo até à inexistência de quaisquer sinais clínicos (assintomáticos). A gravidade da doença depende de diversos fatores como a virulência da estirpe de *Ehrlichia canis* envolvida, a capacidade imunológica ou a presença de outras doenças concomitantes, nomeadamente parasitoses provocadas por ixodídeos. Todavia, atualmente é mais aceite que a severidade da doença esteja primariamente relacionada com a resposta imunitária do hospedeiro e não com a estirpe envolvida.^[74,76]

Dependendo da fase em que se encontra a doença (aguda, subclínica ou crónica) assim divergem então os sinais clínicos. Embora estas fases possam ter alguma utilidade clínica como forma de abordagem ao paciente e de prognóstico, não é fácil estabelecer na realidade o início e duração de cada fase, pelo que o conhecimento dos sinais clínicos mais frequentes em cada uma delas torna-se de suma relevância. Na fase aguda o quadro clínico é inespecífico e a gravidade dos sinais clínicos varia de ligeira a severa e potencialmente fatal. Incluem frequentemente anorexia, febre, depressão, letargia, perda de peso e taquipneia. Nesta fase, existe ocasionalmente maior tendência a hemorragias, que se manifestam sob a forma de equimoses e/ou petéquias na pele e mucosas e, casualmente, pode também ser observada epistáxis. Sinais menos frequentes incluem a secreção ocular e nasal serosa a mucopurulenta, diarreia, vômito, tosse, linfadenomegália, sinais neurológicos, musculares, oculares, poliartrite e alopecia. No exame ecográfico encontra-se, em muitos casos, uma esplenomegália e hepatomegália, no entanto esta última é menos frequente. Na fase subclínica o animal permanece assintomático.^[74,76,77]

A fase crónica apresenta duas formas, como referido anteriormente. Consoante a forma desenvolvida, diferentes sinais clínicos aparecerão. Na fase crónica leve (não mielossupressiva) os sinais clínicos são vagos e por vezes semelhantes aos da fase aguda, prevalecendo a apatia, depressão e perda de peso. Já a fase crónica grave (mielossupressiva), caracteriza-se por um quadro bastante mais complexo. Os pacientes evidenciam anemia, trombocitopenia, leucopenia, supressão medular, emaciação e hemorragias frequentes, edema periférico, especialmente nos membros posteriores e escroto, hipotermia, estomatite ulcerativa, poliúria e polidipsia, icterícia e piodermite. Ainda durante a fase crónica severa, é possível a ocorrência de infeções secundárias, como por exemplo, pneumonia intersticial e insuficiência renal. Podem também subsistir alterações

na capacidade ou ciclo reprodutivo, incluindo prolongamento do corrimento sanguíneo no estro, infertilidade, aborto e morte neonatal. [77]

A nível ocular as alterações são verificadas tanto na fase aguda como na crónica da EMC, entre os sinais mais observados encontra-se a uveíte bilateral ou unilateral, sendo principalmente descritos casos de uveíte anterior. Geralmente, quando ocorrem alterações oculares, estas são associadas a hiperémia conjuntival e episcleral, edema da córnea com conseqüente opacidade, miose, blefarospasmo, fotofobia, diminuição da pressão intraocular, hifema, hipópion, hiperpigmentação da íris e sinéquias posteriores. Como principal complicação secundária, nos casos de uveíte crónica, pode ocorrer glaucoma. As outras alterações comuns a nível ocular são sinais de patologia da retina, nomeadamente neurite do nervo ótico com edema do disco ótico, hemorragia, infiltrados perivasculares e descolamento de retina, podendo resultar em cegueira aguda, frequentemente devida a gamopatia monoclonal com síndrome de hiperviscosidade secundário. É também verificada conjuntivite, corrimento ocular, petéquias e equimoses na conjuntiva ou íris, úlceras da córnea, esclerite necrótica e diminuição da produção de lágrima. [75]

Os sinais neuromusculares podem observar-se em ambas as fases, aguda e crónica, mas são mais frequentes na primeira. Estes sinais clínicos incluem convulsões, estupor, ataxia com disfunção do neurónio motor superior ou inferior, disfunção vestibular aguda central ou periférica, anisocoria, disfunção cerebelar, tremores de intenção, hiperestesia generalizada ou localizada, défices dos nervos cranianos e, em casos muito graves, coma. Embora menos frequentes, a polimiosite com tetraparésia, hiporreflexia e atrofia muscular também ocorrem. Secundariamente a poliartropatia, pode verificar-se claudicação com locomoção rígida, edema e dor articular, bem como relutância do animal ao se levantar, pois sente dor associada. [77]

2.7. Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais da EMC não são específicas, mas a sua associação aos outros métodos de diagnóstico e sinais clínicos podem ser sugestivas de infeção por *Erhlichia canis*. A trombocitopenia é a alteração hematológica mais comum e considerada a alteração hematológica característica de cães infetados por *Erhlichia canis*, surgindo em média 10 a 20 dias após a infeção. As outras alterações laboratoriais que se podem observar são a anemia normocítica normocrómica, neutropenia ou neutrofilia, linfopénia, monocitose, hiperproteinémia com hipergamaglobulinémia (geralmente policlonal), hipoalbuminémia, proteinúria, aumento das enzimas hepáticas e azotémia. [77,78]

2.7.1. Alterações hematológicas

As principais alterações hematológicas verificadas em pacientes com EMC são a trombocitopenia, leucopenia e anemia. [79]

Na fase aguda da doença a trombocitopenia é a alteração mais evidente, envolvendo diversos mecanismos inflamatórios e imunológicos, que levam a um aumento do consumo de plaquetas devido a altos valores séricos de anticorpos IgG antiplaquetários, presentes no endotélio vascular inflamado.^[78] A presença de uma citocina sérica - fator inibidor de migração plaquetária (FIMP), produzida por linfócitos quando do contato com monócitos infectados, também é responsável por esta diminuição de plaquetas, pois intensifica o sequestro plaquetário e a sua migração, reduzindo-as na circulação periférica. Além destes dois mecanismos, o tempo de semi-vida plaquetário também é diminuído devido ao sequestro esplênico. No entanto, a medula óssea responde a esta persistente trombocitopenia, uma vez que uma semana após a infecção pode notar-se um aumento dos megacariócitos.^[78,79] Durante esta fase aguda da doença a destruição imunomediada também apresenta relevância, sendo demonstrada pela presença de anticorpos anti-plaquetas no soro de cães experimentalmente infectados com *Ehrlichia canis*. Existem também evidências, segundo a bibliografia, de que a interação dos anticorpos anti-plaquetas com as glicoproteínas de membrana das plaquetas seja a causa das disfunções plaquetárias, nomeadamente da inibição da agregação plaquetária.^[79]

A anemia e a leucopenia estão relacionadas, no sentido em que o mecanismo imunológico indutor da leucopenia é o responsável pelo desenvolvimento da anemia normocítica normocrômica existente. Como resposta à deficiente eritropoiese da medula óssea, os eritrócitos são removidos da circulação pelos monócitos e macrófagos, sendo posteriormente lisados pelo sistema de complemento, devido a uma reação de hipersensibilidade do tipo II. A vasculite generalizada está associada à produção de interleucina-1 (IL-1), a qual provoca a marginalização e adesão dos leucócitos na parede celular, com maior acumulação de células no foco da inflamação e menor número em circulação.^[80]

Na fase subclínica o achado hematológico mais comum é também a trombocitopenia, justificado pela superprodução de anticorpos anti-plaquetas devido à persistente presença e proliferação de *Ehrlichia canis*. O aumento no tamanho das plaquetas nesta fase sugere que a medula óssea está ativa e a realizar corretamente trombocitopoiese. Nesta fase também se verifica uma ligeira neutropenia, no entanto, os cães não ficam leucopénicos ou intensamente neutropénicos. Estes achados sugerem que uma ligeira trombocitopenia e ligeira leucopenia podem sugerir a continuidade de variadas alterações patológicas, e que portanto, não devem ser menosprezadas, já que estes animais podem ser portadores subclínicos de *Ehrlichia canis*.^[81]

Além das alterações hematológicas já mencionadas para a fase aguda, a pancitopenia severa marca a fase crónica da doença, ocorrendo como resultado da hipocelularidade severa da medula óssea. A trombocitopenia é, como anteriormente referido, a alteração hematológica mais evidente da infecção por *Ehrlichia canis* em cães. Contudo, a prevalência destes distúrbios hematológicos pode ser inconstante, podendo estar relacionados com o grau de eficiência da resposta imunitária do hospedeiro, patogenicidade do agente e da existência ou não de coinfeções com outros microrganismos.^[82]

2.7.2. Alterações bioquímicas

Os sinais bioquímicos mais frequentes em pacientes com EMC são hiperproteinémia, hiperglobulinémia e hipoalbuminémia. A hiperproteinémia resulta do aumento sérico das globulinas e dos anticorpos. ^[79] A hiperglobulinémia geralmente é policlonal mas também pode surgir hiperglobulinémia associada a gamopatias monoclonais. ^[83] Os casos de gamopatia monoclonal demonstram um pico nas proteínas IgG. Esta gamopatia, em associação com plasmocitose severa da medula óssea, pode levar a um diagnóstico errado de mieloma plasmocítico. Esta resposta humoral do sistema imunitário é exagerada e não protetora, uma vez que os anticorpos não representam qualquer papel no que toca à eliminação de *Ehrlichia canis*. ^[72,79] A resposta humoral exacerbada está também associada às consequências mais graves da EMC crónica, como a síndrome de hiperviscosidade e a glomerulonefrite. A hipoalbuminémia ocorre em associação com uma nefropatia perdedora de proteína (síndrome nefrótico) ou associada a uma diminuição recíproca da albumina devido à hiperglobulinémia ^[83]. Outros achados laboratoriais importantes incluem proteinúria e hematúria. Animais com EMC também apresentam, muitas vezes, aumento do tempo de coagulação (devido à trombocitopenia). ^[79]

A resposta humoral à infeção por *Ehrlichia canis* resulta no desenvolvimento de anticorpos específicos, nomeadamente as imunoglobulinas A (IgA), as IgM e as IgG. O aumento da concentração de IgG a partir do 15º dia pós-infeção, assim como a circulação de imunocomplexos 45 dias após a infeção, leva ao desenvolvimento de hiperglobulinémia. ^[79] Esta hiperglobulinémia pode levar ao aparecimento de síndrome de hiperviscosidade, caracterizado por sinais geralmente associados ao aumento da viscosidade do sangue. A hiperviscosidade sanguínea está geralmente associada a uma gamopatia monoclonal do tipo A (maior propensão para formação de dímeros), mas também pode ocorrer associada a IgG. As consequências estão associadas à diminuição do aporte sanguíneo aos tecidos e é responsável pelos sinais oftálmicos, neurológicos e cardíacos, por vezes presentes na EMC ^[84].

Outras alterações bioquímicas incluem o aumento dos valores de alanina aminotransferase (ALT), da fosfatase alcalina (FAS), da ureia e da creatinina séricas, e proteinúria sem sedimento ativo, consistindo principalmente em albumina, aumento do rácio proteína/creatinina urinário e hematúria. ^[85]

2.8. Diagnóstico

O diagnóstico de EMC não é facilmente confirmado, pois não existe um único método ideal para o realizar e porque a infeção por *Ehrlichia canis* pode assemelhar-se a muitas outras infeções e condições não-infeciosas, devido à sua apresentação clínica variável. ^[86] O diagnóstico é alcançado com vários graus de certeza através da combinação de indicadores clínicos e hematológicos,

evidências serológicas e confirmação molecular. Os testes laboratoriais como a imunofluorescência indireta (IFI), testes imunoenzimáticos (ELISA), *polimerase chain reaction* (PCR) e *immunoblotting*, são testes que auxiliam na confirmação do diagnóstico. No entanto, o diagnóstico pode ser confirmado de forma mais direta, a partir da observação de esfregaços sanguíneos.^[87]

2.8.1. Exame Físico

O diagnóstico de EMC normalmente inicia-se com a avaliação clínica do paciente que pode apresentar febre e dor, através de um exame físico completo. Uma história progressiva de exposição a carrças e um hemograma que revele trombocitopenia permitem aumentar a suspeita de infecção. As doenças causadas por *Ehrlichia canis* fazem sempre parte do diagnóstico diferencial de casos onde se verifica poliartropatia de início agudo ou diátese hemorrágica, no entanto, estes achados são inespecíficos e inconsistentes.^[87]

Os principais sinais clínicos frequentemente observados, embora pouco específicos, incluem anorexia, apatia, vômito e desidratação. Sinais clínicos pouco habituais mas que podem também surgir em casos de hemoparasitoses incluem melena, petéquias e equimoses na extremidade do pavilhão auricular e mucosa oral, edema subcutâneo dos membros pélvicos, emagrecimento e linfadenomegália generalizada.^[86,87]

2.8.2. Esfregaço sanguíneo

Embora a avaliação de esfregaços sanguíneos tenha uma sensibilidade baixa na detecção de infecção crônica por *Ehrlichia canis*, a sua observação durante a fase aguda da doença poderá, em alguns casos, permitir a confirmação de infecção com a vantagem do baixo custo associado.^[88] Esta baixa sensibilidade relaciona-se com a presença de formas parasitárias maioritariamente durante a fase aguda da doença, caracterizada pela multiplicação e disseminação nas células sanguíneas em circulação, com manifestação clínica da hemoparasitose. Além disso, o microrganismo encontra-se em pequeno número na circulação sanguínea e a proporção de células infetadas pode ser menor do que 1%. A parasitemia é baixa e intermitente nos animais assintomáticos ou com doença crônica, o que poderá determinar o insucesso desta técnica^[77, 88,89]

O diagnóstico de EMC é feito através da visualização da mórula intracitoplasmática de *Ehrlichia canis* a partir de esfregaços de sangue ou de punções aspirativas de linfonodos, baço, pulmão e, raramente, no líquido cefalorraquidiano (LCR). As mórulas também podem ser visualizadas no líquido sinovial.^[78,79] As três formas intracitoplasmáticas descritas (corpo elementar, corpo inicial e mórula) aparecem como inclusões basófilas, observáveis com corantes derivados do método *Romanowsky*.^[80] Estas inclusões podem ser confundidas com plaquetas, grânulos linfocíticos, corpos linfoglandulares e material nuclear fagocitado. Adicionalmente, as mórulas encontram-se geralmente em pequeno número e são transitórias, tendo sido verificadas em apenas 4% dos casos

com *Ehrlichia canis*. Assim, a pesquisa da mórula de *Ehrlichia canis* é muito difícil embora possa ser otimizada se o esfregaço for realizado do *buffy coat* ou de sangue colhido dos capilares do pavilhão auricular (feito a partir de sangue periférico).^[78] Esfregaços realizados a partir de sangue capilar podem ser benéficos na exibição das formas de *Ehrlichia canis* e normalmente contêm maior número de parasitas *versus* esfregaços realizados a partir de sangue de veia central, como a veia jugular.^[90]

2.8.3. Cultura *in vitro* de *Ehrlichia canis*

O cultivo *in vitro* de *Ehrlichia canis* é uma outra alternativa de diagnóstico. Diversas linhagens celulares têm-se mostrado eficientes para o isolamento *in vitro*, nomeadamente o monócito primário canino de sangue periférico, o macrófago peritoneal canino, a célula endotelial humana, células macrófágicas de camundongos e células de linhagem originária de histiocitoma canino – H82.^[91,92] Este cultivo *in vitro* é um método sensível e definitivo na detecção de infecção aguda precoce e crônica, porém laboriosa e com resultados positivos a partir de 14 até 40 dias após cultivo, o que não a torna conveniente para o uso na rotina clínica.^[92,93]

2.8.4. Testes serológicos

Os métodos serológicos são as provas mais comumente utilizadas para a confirmação do diagnóstico de EMC. Estes testes detetam os anticorpos reativos presentes no soro e não a presença do organismo em circulação, pelo que um título de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* positivo confirma a exposição ao organismo mas não a presença de infecção. Neste contexto, o título positivo pode ser observado após eliminação do agente patogénico, podendo ocorrer tanto durante a fase subclínica da infecção como durante a fase ativa da infecção. Do mesmo modo, um título negativo não descarta a existência de infecção ou a possibilidade de doença devido ao atraso inerente na produção da resposta imunológica humoral de anticorpo face a uma infecção aguda, ou seja, em caso de infecções muito recentes a produção de anticorpos ainda não ocorreu pelo que não será detetada.^[86,87] Para contornar este tipo de limitações, sempre que possível deve-se obter duas amostras para análise serológicas: uma na fase aguda e outra na fase de convalescença, com cerca de três semanas de intervalo.^[94] Durante o período de incubação e na fase aguda da doença é improvável a detecção de anticorpos anti-*Ehrlichia canis*, no entanto, duas a quatro semanas após a infecção os anticorpos atingem níveis que permitem a sua detecção através de métodos serológicos.^[77,95] Deste modo, na ausência de sinais clínicos compatíveis com EMC, um título positivo de anticorpos deve apenas ser considerado como sugestivo de uma infecção prévia e da existência de contato com o agente no passado, não devendo ser interpretado como um sinal de infecção atual.^[87]

Os anticorpos produzidos no decorrer da infecção e desenvolvimento da doença não conferem imunidade protetora e podem inclusivamente contribuir para a deterioração do estado de saúde do

hospedeiro. ^[96] As técnicas serológicas mais usadas para a pesquisa de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* são a IFI e a ELISA. ^[87]

2.8.4.1. Imunofluorescência Indireta (IFI)

A Imunofluorescência é um dos métodos a que mais frequentemente se recorre para detecção de anticorpos. É o processo pelo qual fluorocromos são expostos a radiação ultra violeta (UV), luz violeta ou azul, para que se tornem fluorescentes ou para que emitam radiações na zona da luz visível. ^[97]

A Imunofluorescência indireta (IFI) é usada na detecção de anticorpos no soro, após a exposição do indivíduo ao microrganismo e posterior resposta humoral à infecção. A figura 7 ilustra a técnica de IFI: nesta técnica o antígeno (*Ehrlichia canis* no caso de EMC) está fixo a um poço (A), ao qual se junta o soro do indivíduo (cujos anticorpos específicos, se presentes, reagem com o antígeno - B). Posteriormente adiciona-se o soro anti-espécie (neste caso da EMC, anti-cão), que estará marcado com fluoresceína (C). A visualização ao microscópio de fluorescência é possível logo que os processos de incubação e lavagem sejam concluídos. À visualização microscópica a fluorescência revela a presença do anticorpo específico, para o antígeno testado (D) ^[97,98]. A quantidade de anticorpos da amostra é determinada pela diluição limite e os resultados são dados sob a forma de títulos. Este limite ou limiar varia consoante o laboratório e os métodos utilizados. ^[99]

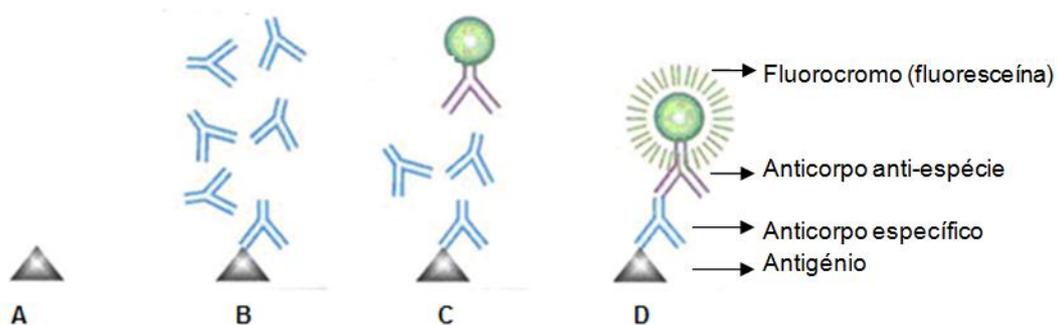


Figura 7: Ilustração da técnica de imunofluorescência indireta (IFI) para detecção de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* (original).

O teste de imunofluorescência indireta (IFI) é o mais utilizado na detecção de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* e é considerado o teste *Gold standard* na detecção da EMC. A propagação *in vitro* do agente patogénico em monócitos de cão, permitiu que estes viessem a funcionar como antígeno no teste IFI. O uso do teste IFI é um importante meio para confirmar a exposição de um animal a *Ehrlichia canis*, no entanto, é essencial ter a noção das suas limitações, pelo que algumas variáveis como o processo da doença, as reações cruzadas com outras espécies de *Ehrlichia* e a persistência de anticorpos mesmo após tratamento, devem ser consideradas. ^[98,99]

O teste de IFI é capaz de detetar anticorpos anti- *Ehrlichia canis* a partir do sétimo dias após infecção. Contudo, alguns animais tornam-se seropositivos apenas aos 28 dias pós-infecção. Assim, uma amostra colhida na fase aguda da infecção pode originar um resultado negativo, sendo recomendado proceder à análise de um título de convalescença duas a três semanas depois, demonstrando-se infecção ativa se houver aumento igual ou superior a quatro vezes o valor do primeiro título, e/ou realizar o serodiagnóstico para outros agentes infecciosos, uma vez que são frequentes as infecções concomitantes. Pode ainda verificar-se falsos negativos em casos agudos, quando o título de anticorpos é tão elevado que provoca uma obstrução à normal formação dos complexos antigénio-anticorpo (conhecido como efeito pró-zona).^[101] Na fase terminal da doença ou em animais severamente pancitopénicos, os títulos de anticorpos podem diminuir drasticamente.^[96]

Devido às diferentes metodologias laboratoriais, não existe consenso quanto ao título mínimo de anticorpos que evidencie exposição ao agente patogénico, considerando-se geralmente um título ≥ 40 ou ≥ 80 .^[100] Desta forma, as titulações de 1:40, ou superiores, são evidência de exposição ao agente. Dois resultados consecutivos, com duas semanas de intervalo, que demonstrem um aumento igual ou quatro vezes superior ao valor da primeira titulação, são indicativos de infecção ativa. Em animais não tratados, verifica-se um pico de anticorpos anti- *Ehrlichia canis* aos 80 dias pós-infecção.^[77] Geralmente, três a nove meses após a instituição do tratamento é verificada seronegatividade, embora alguns cães mantenham títulos persistentes e estáveis durante anos (sem que isso seja indicador de doença). É de salientar que o título de anticorpos não se correlaciona com a duração da infecção ou com a severidade da doença, apresentando bastante variabilidade individual.^[102]

Em animais tratados, os títulos de anticorpos diminuem gradualmente e de forma lenta, tornando-se o animal negativo ao teste de IFI após 15 dias a 20 meses do início de tratamento, mesmo com a eliminação prévia do agente. Neste raciocínio, a principal desvantagem dos métodos serológicos é a incapacidade de distinguir uma infecção atual de uma exposição prévia. Para colmatar estas falhas poder-se-á, se assim se justificar, realizar este teste juntamente com técnicas de diagnóstico por testes moleculares, como PCR.^[98,103]

2.8.4.2. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

O teste ELISA é outro método serológico possível para diagnóstico de EMC. Neste, faz-se a deteção de antigénio e anticorpos. O teste pode ser fornecido como *kits* com um *standard* e controlo internos, usualmente fáceis de utilizar.^[104] Este teste envolve a ligação de enzimas, que são marcadas com antigénios ou a anticorpos. Dois métodos básicos são utilizados: o teste de ELISA direto e o teste de ELISA indireto. O teste de ELISA direto utiliza-se na deteção do antigénio e o indireto na deteção de anticorpos. A especificidade do teste ELISA indireto é idêntica à da IFI.^[97,98]

No caso dos testes rápidos de diagnóstico baseados em ELISA, disponíveis para utilização *in situ* nas clínicas e hospitais veterinários, a especificidade apresentada é elevada, variando entre 0,98-1,00, conforme a marca do teste utilizado. Estes testes possuem sensibilidade para detetar

titulações de 1:100 ou superiores. ^[105] A deteção de anticorpo através de ELISA permite identificar infeção específica de cada espécie de *Ehrlichia spp.*, evitando as reações cruzadas observadas na IFI. ^[106] Contudo, a sensibilidade é baixa em animais com baixo título de anticorpos, mas elevada (entre 0,91-1,00) em amostras cuja IFI revelou títulos ≥ 320 . ^[105]

2.8.4.3. Immunoblotting- Western blotting

Esta técnica serológica está atualmente disponível, todavia com aplicação na área da investigação, sem se mostrar benéfica para o uso na prática clínica diária. ^[97] O *Western blotting* é amplamente usado não só para identificação de proteínas por imunoafinidade e análise de respostas imunes, mas também como técnica interface genoma-proteoma. As técnicas de *immunoblotting* (onde o *Western blotting* se inclui) usam anticorpos (ou outros ligandos específicos) para identificar proteínas-alvo, que se pretendem identificar, de entre um número de outras variadas proteínas diferentes. ^[107] É um método usado para detetar proteínas envolvidas num homogeneizado (células bem trituradas) ou em extratos de tecido biológico, utilizando-se posteriormente a eletroforese em gel para separar as proteínas desnaturadas por massa. As proteínas são então transferidas do gel para uma membrana de nitrocelulose onde são expostas a uma sonda de anticorpos específicos à proteína-alvo. Como resultado, pode-se examinar a quantidade de proteína numa dada amostra. ^[97,107] Este procedimento demonstra a presença de proteínas comuns e específicas de diferentes estirpes de microrganismos, permitindo assim a sua distinção. ^[107] O *immunoblotting* pode também ser utilizado na deteção de respostas imunológicas, especificamente dirigidas a uma estirpe de um microrganismo. ^[97]

A técnica começa com uma complexa mistura de antígenos que é separada, segundo o seu peso molecular, através de eletroforese em gel. As proteínas com capacidade antigénica são transferidas e imobilizadas numa membrana inerte (de nitrocelulose). Os locais de ligação de proteínas são então bloqueados e a membrana é coberta com anticorpos primários contra o antígeno. Seguidamente adicionam-se anticorpos marcados ligados a uma enzima que provocam a ligação assim que se junta o substrato. Esta precipitação permite a visualização de uma banda, cujo peso molecular será posteriormente determinado. ^[108]

O *Western blotting* deteta anticorpos anti-*Ehrlichia canis* bastante precocemente, apenas dois a oito dias pós-exposição, pelo que apresenta esta vantagem em relação aos restantes testes serológicos. Este método consegue também distinguir *Ehrlichia canis* de outras espécies filogeneticamente próximas com *Ehrlichia chaffeensis* e *Ehrlichia ewingii*. ^[107,108]

2.8.5. Testes moleculares

Os testes moleculares incluem a reação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction* – PCR). É uma técnica de diagnóstico rápida, sensível e específica que deteta a presença do ácido desoxirribonucleico (ADN) ou do ácido ribonucleico (ARN) do agente, permitindo o diagnóstico na

fase aguda e crónica da doença. Neste sentido, a técnica de PCR também é capaz de diferenciar as espécies de *Ehrlichia*, pela deteção de sequências específicas do ADN dos microrganismos pertencentes àquele género. Esta deteção é possível em sangue e outros tecidos orgânicos, quer no hospedeiro vertebrado quer no invertebrado. A técnica de PCR é particularmente útil na deteção da infeção em cães e gatos com parasitémia baixa e para a determinação da espécie de parasitas.^[90] Esta técnica permite a síntese de grandes quantidades de fragmentos de ADN sem recorrer à clonagem.^[97] A chave deste processo é o uso de uma ADN polimerase termoestável, que permanece ativa durante os vários ciclos de aquecimento. Depois de amplificado o ADN é lido por eletroforese em gel.^[108]

As técnicas moleculares como a PCR devem ser utilizadas em conjunto com técnicas serológicas. Existem duas técnicas de PCR, a PCR convencional e a quantitativa (qPCR), em que ambas detetam a presença do parasita antes da seroconversão e indicam a presença de infeção ativa em vez de apenas exposição antiga.^[95] A PCR convencional é menos sensível que a PCR em tempo real possuindo por isso maior propensão para falsos negativos.^[109,95,110] A técnica qPCR revelou-se mais sensível que a PCR convencional e permite inclusive quantificar a carga parasitária, sendo um dos métodos mais utilizados na confirmação da infeção.^[108,111] Um resultado PCR positivo confirma a infeção mas um resultado negativo não a exclui.^[112]

A técnica de PCR é um meio adequado para a deteção do ADN de *Ehrlichia canis* no soro mesmo antes da seroconversão, facilitando assim o diagnóstico prematuro da EMC.^[96]

2.9. Principais Diagnósticos Diferenciais

A EMC é, tal como as restantes hemoparasitoses, uma patologia caracterizada pela inespecificidade dos sinais clínicos apresentados pelos pacientes, podendo-se por isso encontrar tais sinais em variadas outras afeções. Devido à semelhança nos quadros clínicos apresentados e/ou às idênticas alterações bioquímicas e analíticas apresentadas, existem algumas doenças a considerar como diagnósticos diferenciais desta hemoparasitose. Além das restantes hemoparasitoses transmitidas por ixodídeos (como a riquetsiose e babesiose), o mieloma múltiplo canino, o linfoma, a leucemia linfocítica crónica, o lupus eritematoso sistémico, a trombocitopénia imunomediada e a esgana canina são afeções a ter em consideração na altura de diagnosticar EMC.

2.9.1. Mieloma múltiplo canino

O mieloma múltiplo canino (MCC) é uma neoplasia rara com origem na medula óssea, derivada de linfócitos B (plasmócitos), representando 1% dos tumores malignos em cães. A etiologia do MMC não está esclarecida, mas acredita-se estar relacionada com infeções virais, imunoestimulação crónica, predisposição genética e exposição a agentes cancerígenos. Este tumor envolve

primariamente a medula óssea, embora possa originar-se em tecidos extramedulares.^[113] Radiograficamente, o mieloma múltiplo é caracterizado por áreas osteolíticas bem definidas sem reação periosteal adjacente.^[114]

2.9.2. Linfoma

Os linfomas representam um grupo variado de neoplasias que resultam da alteração e proliferação malignas dos linfócitos em órgãos linfóides, tais como os linfonodos, baço e fígado. A apresentação clínica do linfoma é muito variável, dependendo da localização anatômica e da extensão do tumor. No entanto, o sinal clínico mais comum é a linfadenomegália generalizada.^[115]

2.9.3. Leucemia linfocítica crônica

As leucemias são neoplasias malignas que se originam nas células precursoras hematopoéticas da medula óssea. A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma das principais formas clínicas de leucemias linfóides, definida como a proliferação anormal de linfócitos morfológicamente maduros na medula óssea ou no sangue periférico. Na maioria dos casos de LLC os sinais são inespecíficos.^[116]

2.9.4. Lupus eritematoso sistêmico

O lupus eritematoso sistêmico (LES) caracteriza-se principalmente por uma reação de hipersensibilidade do tipo III, com principal formação de complexos imunes e de autoanticorpos contra o ADN e antígenos nucleares celulares do próprio animal. A deposição dos imunocomplexos nos diferentes órgãos é o acontecimento responsável pela sintomatologia, sendo mais frequentemente afetados os rins, a pele e as articulações e existindo normalmente períodos de remissão e períodos em que a doença está mais ativa. As manifestações clínicas e laboratoriais de LES são diversas e a frequência com que aparecem bastante variadas, mas caracteriza-se principalmente por alterações hematológicas como anemia hemolítica e trombocitopenia. O paciente típico com LES tem cerca de 5 anos de idade e existem algumas raças com maior predisposição para a doença, como o Pastor Alemão, o Pastor de *Shetland*, o Galgo Afegão e o *Beagle*, entre outros.^[117]

2.9.5. Trombocitopenia imunomediada

A trombocitopenia imunomediada é uma alteração hematológica caracterizada pela diminuição do número de plaquetas circulantes no sangue devido à destruição destas pelo sistema imune. A causa

pode ser primária, por destruição autoimune das plaquetas, ou secundária, como doenças bacterianas, virais, neoplasias, doenças sistêmicas ou exposição a drogas que induzem à destruição imunomediada de plaquetas. Os animais apresentam petéquias, equimoses e hematomas na pele e mucosas, hemorragia gengival, melena, epistáxis e descarga hemorrágica vaginal. ^[118]

2.9.6. Esgana Canina

A esgana canina é uma doença viral altamente contagiosa, responsável por elevadas taxas de mortalidade em cães um pouco por todo o mundo. A doença é provocada pelo vírus da esgana canina (CDV), que pertence ao género *Morbilivirus*. Os sinais clínicos manifestados com maior frequência têm origem respiratória, gastrointestinal, dérmica e nervosa. Inicialmente, o animal afetado apresenta febre que nem sempre é detetada, três a seis dias após infeção - febre difásica e mal-estar generalizado são muitas vezes associados a virémia. Outros sinais comuns incluem apatia, perda de apetite e infeção do trato respiratório superior. Os sinais neurológicos, que variam de acordo com as áreas do sistema nervoso central envolvidas, podem coincidir com os sinais sistêmicos, mas geralmente iniciam-se uma a três semanas após recuperação destes sinais e são tipicamente progressivos. ^[119]

2.9.7. Outras hemoparasitoses

O diagnóstico diferencial de outras hemoparasitoses é essencial, até para despiste de possíveis coinfeções. Dentre estas, principal destaque para a babesiose e riquetsiose pois possuem alguma semelhança clínica com a erliquiose. A ocorrência de episódios de epistáxis na fase crónica da doença podem levar a confusão com Leishmaniose, devendo-se pesquisar formas de *Leishmania* em esfregaços ganglionares ou em esfregaços obtidos de punção de medula óssea, para despiste da doença. ^[120]

2.10. Profilaxia

Não existe de momento uma vacina para a prevenção da EMC contudo já se estudou a eficácia de uma vacina elaborada com base numa estirpe de *Erhlichia canis* atenuada, embora ainda sem sucesso comprovado. ^[121]

O controlo das hemoparasitoses caninas pode fazer-se, em alguns casos, por vacinação e/ou por administração de fármacos profilaticamente (tal como acontece na Leishmaniose). Contudo, a prevenção das doenças caninas transmitidas por vetores passa, obrigatoriamente, pelo controlo dos vetores das diferentes parasitoses, sendo o ponto mais importante de todas as medidas profiláticas.

No que respeita à EMC são os ixodídeos os vetores, pelo que impedir a interação ixodídeo-cão será o objetivo primordial.^[123]

Existem diversos produtos atualmente disponíveis em Medicina Veterinária para o controlo dos ixodídeos, contudo é importante ter em consideração que devido às características biológicas dos seus ciclos de vida, apenas cinco por cento dos ixodídeos se encontram efetivamente no cão, e que os restantes 95% se distribuem pelo meio ambiente. Assim, a estratégia de controlo deve contemplar o animal e sempre o ambiente em que este se insere, pelo que medidas de controlo que foquem apenas um destes elementos (animal/ambiente) serão insuficientes.^[123]

A escolha do melhor produto está relacionada com as condições em que os animais vivem, as atividades que estes desenvolvem e as possíveis deslocções a zonas endémicas ou não endémicas e o contato frequente, ou não, com outros animais.^[124,125] A frequência da aplicação de produtos disponíveis depende do grau de infestação pelos ixodídeos e da duração dos efeitos residuais dos próprios princípios ativos, devendo sempre ser respeitadas as indicações mencionadas pelo fabricante para cada produto.^[119] Em zonas endémicas o tratamento de cadelas com ectoparasitas, antes da reprodução, é aconselhável para prevenir infeções congénitas provocadas por agentes das hemoparasitoses transmitidas por vetores.^[125]

Muito por causa das alterações climáticas atuais, a ausência de sazonalidade dos vetores artrópodes (e em especial dos ixodídeos) é cada vez mais uma realidade. Deste modo, é aconselhável a aplicação de medidas profiláticas durante todo o ano. Atualmente, os produtos disponíveis apresentam cada vez mais um espetro de ação mais abrangente e duradouro, características já apostadas pela indústria farmacêutica como forma de contrabalançar possíveis falhas na aplicação dos produtos por parte dos proprietários dos animais.^[124]

2.10.1. Controlo químico de ixodídeos

Os produtos existentes atualmente em medicina veterinária são dotados de ação repelente e/ou acaricida, com diferentes composições e formas de aplicação. Podem ser aplicados sob a forma de pó, unção punctiforme (*spot-on*), unção contínua (*pour-on*), pulverização (*spray*) e coleiras impregnadas.^[126,127] Acaricidas em *spot-on*, *spray* ou em coleira são as medidas preventivas mais eficientes no controlo de ixodídeos.^[128] Estes podem veicular diferentes substâncias como amitraz, fipronil, permetrinas ou piriprol, que atuam interferindo com a função neurológica dos ixodídeos em 24 a 48 horas. É de notar que estes produtos não impedem a fixação do ixodídeo, mas provocam a sua queda do hospedeiro mais precocemente, pelo que nem sempre são totalmente eficazes no impedimento de transmissão de agentes patogénicos.^[67,129] As permetrinas atuam também como agentes repelentes e o uso de acaricidas geralmente é eficiente na eliminação e prevenção de infeções por ixodídeos durante um determinado período de tempo.^[129]

O princípio ativo afoxolaner (Nexgard®) apresenta uma eficácia perto dos 100% no controlo de infestações por pulgas e carraças dos géneros *Ixodes*, *Dermacentor* e *Rhipicephalus*,

interrompendo a transmissão de agentes patogénicos entre animais infetados. ^[122,131,133] Além da sua eficácia acaricida contra as principais espécies de ixodídeos distribuídas pela Europa, previne reinfestações durante os 28 dias seguintes ao tratamento. A sua fórmula de apresentação é em comprimidos, sendo administrado oralmente. ^[130]

O princípio ativo fluralaner (Bravecto®), também em comprimidos, é um potente acaricida e inseticida com eficácia contra pulgas e carraças durante 12 semanas após uma única administração oral. ^[133] Outras apresentações como coleiras impregnadas com 10% de imidaclopride e 4,5% de flumetrina (Seresto®) são um dos produtos com a ação mais duradoura, estimada em oito meses. Estas demonstraram uma eficaz ação antiparasitária para pulgas e carraças e contra as picadas de insetos e mosquitos, com uma elevada eficácia (perto dos 100%). ^[125] Já as coleiras impregnadas com 4% deltametrina (Scalibor®), renovadas a cada cinco a seis meses, demonstraram uma proteção a rondar os 90% contra as picadas de insetos flebótomos. ^[125] O uso concomitante de coleira impregnada com deltametrina (Scalibor®) e a administração de um comprimido de *fluralaner* (Bravecto®) na prevenção de ectoparasitas é bem tolerado e proporciona uma excelente proteção individual. ^[134,136]

No que respeita ao controlo químico do ambiente, este só pode ser efetivo se for limitado a uma área restrita. ^[123] Alguns acaricidas como *carbaryl*, propoxur e deltametrinas podem ser utilizados como pesticidas ambientais, embora apresentem a desvantagem da possível contaminação de cursos de água e áreas adjacentes. ^[136]

2.10.2. Controlo não químico de ixodídeos

O controlo não químico deve ser associado ao químico, podendo ser mecânico ou biológico. ^[123]

O controlo biológico de ixodídeos pode ser feito com recurso a fungos (*Beauveria bassiana* e *Metarhizium anisopliae*) e a nemátodes. ^[137,138] No que respeita ao controlo não químico do ambiente, fendas que possam existir em muros ou paredes devem ser seladas, pois alguns ixodídeos têm um comportamento endófilo como no caso do *Rhipicephalus sanguineus*. Quanto à vegetação, esta deve ser mantida o menos abundante possível, com cortes recorrentes para evitar locais ideais à proliferação dos ixodídeos. ^[123]

O controlo mecânico é feito pela remoção dos ixodídeos presentes no pêlo ou agarrados à pele do cão. Apesar da eficácia dos produtos mencionados, é importante não esquecer que não são infalíveis, pelo que considera-se pertinente a inspeção diária dos animais para pesquisa de ectoparasitas e a sua remoção imediata. ^[123,139,140] Para isto o proprietário deve escovar regularmente o cão e remover ixodídeos que estejam já fixos no animal. ^[67] A remoção dos ixodídeos deve ser realizada o mais rapidamente possível dado que o risco de transmissão de infeções aumenta significativamente com o tempo de fixação. Embora não exista um consenso acerca da melhor forma de remover os ixodídeos, qualquer que seja o método utilizado, deve-se evitar o esmagamento do artrópode, podendo esta regurgitar através da zona de fixação e aumentar

o risco de transmissão de doenças. A maioria dos métodos recomendam a extração manual com pinças apropriadas, em que se seguram as peças bucais da carraça o mais perto possível da pele, puxando gentil, firme e continuamente, até se observar o destacamento da carraça intacta. ^[139]

2.10.3. Vacinação contra *Rhipicephalus sanguineus*

Várias estratégias de vacinação têm sido propostas para o controlo de ixodídeos, no entanto só a vacina contra *Rhipicephalus sanguineus* demonstrou eficácia e apenas com efeito na redução do tempo de ligação no hospedeiro e nas taxas de fecundidade. ^[67] Contudo num futuro próximo estas vacinas podem vir a desempenhar um papel muito importante no controlo destes vetores. ^[141]

2.11. Tratamento

Embora a terapêutica para EMC seja indicada e muitas vezes apresente sucesso quando corretamente aplicada e com a devida antecedência, é importante salientar que animais tratados corretamente podem mesmo assim permanecer infetados com *Ehrlichia canis* ^[78,142]. Um animal pode ser considerado livre da doença quando se observa recuperação clínica e melhoria das alterações hematológicas e bioquímicas com resolução da hiperproteinémia, ^[143] podendo no entanto permanecer infetado. Além dos princípios terapêuticos a seguir apresentados, em animais desidratados deve instituir-se sempre um protocolo de fluidoterapia e nos animais severamente anémicos, sempre que possível, é importante proceder-se a transfusão sanguínea e é indicado o uso de estimulantes do apetite, como vitaminas do complexo B ou diazepam (0,1-0,4 mg/kg) para auxiliar a recuperação. ^[78]

A instituição da terapêutica é aconselhada em animais na fase aguda e na fase crónica da doença, ou seja, sempre que manifestarem sinais clínicos. Neste contexto, o tratamento de pacientes na fase subclínica (seropositivos assintomáticos) é controverso. Por um lado, estes podem servir de reservatório para o agente etiológico e há a possibilidade de progredirem para a fase crónica da doença, e por outro o tratamento indiscriminado destes animais pode resultar teoricamente em desenvolvimento de resistências aos antibióticos utilizados, nomeadamente as tetraciclina, embora esta resistência ainda não tenha sido relatada. ^[78]

2.11.1. Antibioterapia

A EMC pode ser tratada com recurso a antibióticos da família das tetraciclina e com cloranfenicol. Se a resposta às tetraciclina for baixa, a probabilidade de existirem doenças concomitantes é elevada. A doxiciclina (10 mg/kg, PO, SID a BID, durante 28 dias) e a minociclina (10 mg/kg, PO, BID, durante 28 dias) são utilizadas com maior frequência do que a tetraciclina (22 mg/kg, PO, TID,

durante 28 dias) ou a oxitetraciclina (25 mg/kg, PO, TID, durante 28 dias), por serem lipossolúveis, permitindo uma boa capacidade de penetração intracelular. ^[56]

Embora o modo de administração seja frequentemente por via oral, em casos que essa via seja contra-indicada, como por exemplo, na existência de sintomatologia gastrointestinal ou neurológica, a doxiciclina, minociclina ou oxitetraciclina podem ser administradas por via endovenosa. A oxitetraciclina pode também ser administrada por via intramuscular. ^[56] Contudo, a administração endovenosa de tetraciclina é frequentemente associada a tromboflebite, especialmente quando as formas lipossolúveis estão envolvidas. Adicionalmente, a minociclina endovenosa deve ser administrada de forma lenta, para evitar provocar hipotensão, choque e urticária em cães (podendo verificar-se em casos de administrações rápidas deste fármaco). Em alguns animais, em sequência de doses endovenosas de minociclina, pode ocorrer ainda anemia e aumento da atividade da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT). A administração intramuscular de tetraciclina é, por si só, dolorosa e irritante para os animais, pelo que a administração lenta é aconselhável. ^[144]

A doxiciclina é o princípio ativo de eleição a administrar durante, pelo menos, quatro semanas, pois apresenta, em particular, uma excelente penetração na barreira hematoencefálica e maior tempo de semi-vida que os restantes princípios ativos referidos. ^[108] A utilização do cloranfenicol (na dose 15-25 mg/kg, PO, TID) durante 28 dias é recomendada em casos de infeções persistentes após tentativa fracassada de terapêutica com tetraciclina, sendo por isso usado como recurso. ^[56]

A instituição da antibioterapia geralmente proporciona uma melhoria clínica evidente nas primeiras 24-48 horas durante a fase aguda e subclínica. No entanto, na maioria dos casos, a eliminação total do parasita pode não ser conseguida, permanecendo o animal infetado embora assintomático. ^[78] O tratamento do animal na fase crónica é complexo e geralmente não responde tão bem à antibioterapia devido às alterações sistémicas e à grave hipoplasia da medula óssea. ^[109, 145] Apesar da administração de dipropionato de imidocarb estar descrita e se demonstrar eficaz na eliminação de *Ehrlichia canis*, a sua eficácia não é tão boa como a da doxiciclina: os resultados da eletroforese de proteínas e da contagem plaquetária demoram mais tempo a regressar aos valores normais quando se administra o dipropionato de imidocarb do que um protocolo que utilize apenas doxiciclina. ^[78] O tratamento com recurso a quinolonas não é benéfico em infeções por *Ehrlichia canis* devido à existência de resistências naturais desta bactéria. ^[146]

Segundo Eddlestone *et al*, no ano de 2007 foi realizado um estudo com infeção experimental de canídeos com *Ehrlichia canis*, para avaliar a eficácia da doxiciclina na eliminação da infeção subclínica e crónica. Neste estudo, e segundo o mesmo autor, foi verificada a recuperação da trombocitopenia e eliminação do agente no sangue, medula óssea, baço, fígado e pulmões de todos os canídeos tratados com doxiciclina, através da avaliação de resultados obtidos por PCR. ^[148] Paralelamente foi realizado outro estudo com canídeos infetados com *Ehrlichia canis*, mas neste caso a infeção ocorreu naturalmente por ixodídeos. Os cães foram tratados na fase subclínica também com doxiciclina, mas apenas durante duas semanas. Após o tratamento todos os animais permaneceram PCR positivos em amostras do *buffy coat*, sendo igualmente capazes de infetar ninfas de *Rhipicephalus sanguineus*, infeção que permaneceu na fase adulta dos ixodídeos. ^[147]

Adicionalmente, foi sugerida a redução da duração do tratamento para 16 dias, na fase aguda da infecção, uma vez que não foi detetado ADN de *Ehrlichia canis* em nenhum dos quatro animais experimentalmente infetados, após este período de tratamento.^[147] Os resultados deste estudo com cães tratados com doxiciclina, na fase subclínica, sustentou argumentos para a redução da duração do tratamento para 16 dias. Esses argumentos incluem a diminuição dos custos associados à terapêutica, a probabilidade de redução de possíveis efeitos secundários e o risco de criar resistências ao antibiótico. Contudo, e devido à dificuldade de distinção clínica entre infecção aguda e crónica em infecções naturais de EMC, o tratamento atualmente recomendado tem a duração de 28 dias.^[109]

2.11.2. Glucocorticóides

Os glucocorticosteroides, tal como a prednisolona, são uma opção no tratamento de EMC quando existe o desenvolvimento de complicações imunomediadas, tais como: anemia hemolítica imunomediada, trombocitopenia, uveíte, glomerulonefrite, vasculite e poliartrite.^[78] A utilização de glucocorticóides em doses imunossupressoras, como prednisolona a 2 mg/kg, durante dois a sete dias pode ainda ser benéfica e é aconselhada no período inicial do tratamento, em presença de trombocitopenia severa, devido ao carácter parcialmente imunomediado que esta adquire.^[78, 140]

2.11.3. Monitorização terapêutica

Devido à possibilidade de infecção persistente, a monitorização da resposta ao tratamento na EMC é muito importante. Para tal, a contagem plaquetária é um bom indicador de recuperação clínica em infecções por *Ehrlichia canis*, sendo a resolução da trombocitopenia o acontecimento mais rápido, podendo ocorrer entre 7-10 dias pós-tratamento. Geralmente, a contagem plaquetária atinge valores normais aos 14 dias (referência 175 – 500 K/uL). Estes valores devem ser reavaliados entre um a três meses após o fim do tratamento. Em alguns casos a trombocitopenia pode persistir por mais tempo, podendo demorar meses a um ano a resolver totalmente.^[149]

As técnicas serológicas não são adequadas para monitorizar o tratamento, pois os níveis de anticorpos podem permanecer elevados mais de 11 meses após eliminação do parasita. Para distinguir entre cães tratados (efetivamente livres de infecção) e cães com infecção persistente, nos animais cujos sinais clínicos e laboratoriais foram resolvidos, mas que apresentam permanência de elevados títulos de anticorpos após o tratamento, pode ser realizada uma análise por PCR.^[78] Neste caso a amostra deve ser colhida duas semanas após o final da antibioterapia. Devido à possibilidade de sequestro no baço é mais fidedigno submeter uma amostra de punção esplênica. Todavia, há a possibilidade de resultados positivos em amostras esplênicas se deverem a ADN de organismos não viáveis e por isso não representarem infecção ativa. No entanto, o ADN de *Ehrlichia*

canis poderá deixar de ser totalmente detetado quando o animal é submetido a um esquema de antibioterapia. [78,143]

2.12. Necrópsia

A necrópsia nem sempre é realizada na prática veterinária, mas as lesões patológicas encontradas podem sugerir a infecção por hemoparasitas. Os achados patológicos mais comuns durante a necrópsia de cães com EMC incluem hemorragias petequiais e equimoses no tecido subcutâneo e em órgãos variados, tanto na serosa como na mucosa, nomeadamente nos pulmões, coração, trato gastrointestinal e urogenital (embora a distribuição, número e severidade das hemorragias seja variável). Frequentemente também se verificam alterações macroscópicas como a esplenomegália, hepatomegália, linfadenomegália generalizada com especial aumento das linfonodos mesentéricos e edema dos membros posteriores e anteriores. [53]

Segundo *Tilley et al* (2003), alguns cães também apresentam hemorragias difusas ou petequiais na mucosa conjuntival, dermatites (principalmente evidentes nos membros), emaciação, hemorragias nas articulações do carpo e, ocasionalmente, amígdalas aumentadas e hemorragias petequiais na próstata, testículos, epidídimo e pénis. Também podem ser encontrados alguns casos de edema pulmonar, ulcerações e erosões bucais, ascite e hidrotórax. [150] Os rins podem apresentar hemorragias subcapsulares e focais perto da junção córtico-medular; nos pulmões, no coração e na cavidade torácica podem ser observadas áreas de hemorragias focais e está descrito, em alguns cães, a presença de hemorragia craniana. [151]

Já na avaliação microscópica, os achados mais frequentes são o infiltrado de células do sistema reiculoendotelial e a plasmocitose generalizada em vários órgãos e tecidos (tais como sistema nervoso, pulmões, fígado, rins e tecido linfoide). Estas infiltrações celulares conjuntamente com a proliferação linfocítica modificam a arquitetura microscópica dos órgãos, sendo o baço um dos mais afetados. [151]

2.13. Potencial Zoonótico

No ano de 1996 foi isolado de um homem na Venezuela uma estirpe de *Ehrlichia canis*, sugerindo um possível potencial zoonótico desta bactéria. No entanto, apesar de já ter sido isolada num humano na Venezuela e na ausência de casos semelhantes, não se considera relevante o seu potencial zoonótico pelo que *Ehrlichia canis* não é considerada um agente zoonótico. [88,109,152]

2.14. Prognóstico

O prognóstico da EMC dependerá da fase e da severidade da doença, podendo variar de favorável a reservado. Quando há complicações secundárias ou quando os sinais clínicos são muito severos (como os verificados na fase crónica severa), o prognóstico é bastante reservado. Na fase aguda o prognóstico é muito favorável desde que tomadas as medidas terapêuticas apropriadas, já anteriormente referidas. Por outro lado, na fase subclínica, o prognóstico poderá ser favorável ou não, já que afeta cães assintomáticos ou com risco de desenvolverem a fase crónica da doença. ^[153]

Em qualquer das fases, quanto mais precocemente for iniciada a terapêutica, mais favorável será o prognóstico e a posterior recuperação do animal. Na maioria dos cães com EMC, em fase aguda ou numa fase crónica ligeira, ocorre geralmente uma recuperação clínica notável entre 24-48 horas após o início do tratamento com tetraciclina. Nos pacientes com sintomatologia neurológica, presentes muitas vezes na fase crónica severa, o tratamento pode ser menos eficaz, sendo possível uma recuperação mais demorada e a ocorrência de alterações neurológicas irreversíveis. O prognóstico na forma crónica e severa da doença é grave, podendo ser difícil resolver as alterações inflamatórias sistémicas ou a mielossupressão que entretanto se tenha instalado. ^[153,154] A morte pode ocorrer devido a infeções secundárias, hemorragias incontroláveis ou secundariamente a qualquer outra complicação que se instale. Assim, é imprescindível identificar a doença antes que os animais entrem nesta fase crónica severa. ^[153]

2.15. Anemia Hemolítica Imunomediada – uma complicação frequente

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma das complicações frequentes da infeção com *Ehrlichia canis* e cuja progressão pode ser fatal. O caso relatado nesta monografia representa uma destas complicações, pelo que de seguida se apresenta uma pequena revisão bibliográfica sobre o tema. Uma das complicações possíveis da infeção por *Ehrlichia canis* prende-se com a resposta imunitária exacerbada à presença do parasita, podendo levar a um descontrolo do sistema imunitário do hospedeiro, que acaba por reagir de forma exagerada e descontrolada. A AHIM pode resultar dessa resposta, sendo definida como uma redução do número de eritrócitos, em decorrência da destruição por imunoglobulinas (IgM e IgG) pelo sistema complemento ou pela remoção promovida pelo sistema monocítico fagocitário. Na AHIM ocorre a destruição imunomediada dos eritrócitos o que resulta numa diminuição acentuada do volume globular (VG). ^[155]

2.15.1. Etiologia

A AHIM pode ocorrer como um evento primário (de causa idiopática) ou ser secundária a uma variedade de eventos que a desencadeiam, incluindo administração de fármacos, vacinações,

transfusões sanguíneas, neoplasias e doenças infecciosas (a exemplo infecção por *Ehrlichia canis*). De acordo com *Wilkerson et al* (2000), as frequências relativas da AHIM primária e secundária encontradas na prática clínica são de 43% e 75%, respectivamente. ^[156]

- AHIM primária e AHIM secundária

Cerca de um terço dos casos de AHIM primária encontram-se associados a outras alterações imunológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico ou a trombocitopenia imunomediada. O início da AHIM primária pode estar associado a um episódio de stress, desenvolvendo-se no entanto sem qualquer causa predisponente. ^[155]

A AHIM secundária é causada por uma resposta imunológica contra antígenos externos, que ao se associarem à membrana eritrocitária normal, modificam-na. ^[155] No caso de ser secundária a *Ehrlichia canis* é a própria bactéria que provoca a reação imunitária exacerbada, pois a alteração e destruição membranar eritrocitárias provocadas pelo agente fazem com que algumas proteínas da membrana do eritrócito passem a ser interpretadas como antígenos externos pelo sistema imunitário do hospedeiro. Das doenças infecciosas relacionadas ao desenvolvimento da AHIM nos cães, a infecção por *Ehrlichia canis* é uma das mais frequentes. ^[157]

2.15.2. Imunopatogênese

A AHIM é considerada predominantemente uma reação de hipersensibilidade do tipo II (citotóxica), em que anticorpos anti-eritrocitários (IgG, IgM e IgA) atacam direta ou indiretamente vários componentes da membrana dos eritrócitos, levando a uma destruição prematura destas células sanguíneas. ^[155] Diversas alterações ocorrem no funcionamento normal do sistema imunitário, sendo responsáveis pela imunopatogênese da AHIM. A perda de autotolerância é o primeiro evento que ocorre para que componentes da membrana eritrocitária sejam reconhecidos como estranhos. A partir deste momento, epitopos de auto-antígenos eritrocitários são apresentados às células apresentadoras de antígenos, que libertam as citocinas e ativam linfócitos. Os linfócitos B são assim ativados, iniciando uma proliferação clonal e diferenciando-se em plasmócitos, que sintetizam os auto-anticorpos. As principais imunoglobulinas envolvidas na AHIM em cães são a IgG, IgM) e a IgA. ^[158]

Os mecanismos que podem originar que anticorpos se liguem à superfície eritrocitária são variados, sendo eles: auto-anticorpos direcionam-se diretamente a epitopos da membrana eritrocitária (alteração imunológica primária) – mecanismo de autoimunidade; aloanticorpos ligam-se a aloantígenos (transusão sanguínea, isoeritrólise neonatal); anticorpos direcionam-se contra epitopos exógenos aderentes à superfície eritrocitária (como acontece com as penicilinas), ocorrendo o ataque ao eritrócito mas não sendo direcionado especificamente à sua membrana celular, o que acontece também com fármacos como as ciclosporinas, que podem aderir a uma

molécula da membrana eritrocitária, formando um novo epitopo, que será reconhecido como estranho; fármacos ou microrganismos (como *Ehrlichia canis*) podem expor determinantes antigénicos ocultos, que serão reconhecidos como estranhos; por último, pode ocorrer uma reação imunológica cruzada por um processo de mimetismo molecular, havendo semelhança entre os antigénios do agente e os do hospedeiro. ^[159]

- Perda de autotolerância

Os linfócitos T e B geram recetores de ligação a antigénios aleatoriamente, portanto, a produção inicial de células T e B reativas não pode ser evitada. Sendo assim, a indução de tolerância requer a deleção clonal ou a supressão funcional de linfócitos auto-reativos. A tolerância imunológica ocorre no período perinatal e, depois de alcançada a maturidade imunológica, existe uma incapacidade de reagir contra componentes próprios. ^[160,161] A autoimunidade desenvolve-se quando os mecanismos responsáveis pela autotolerância falham e o sistema imunológico passa a reagir contra as estruturas próprias do organismo. Os mecanismos que levam à auto agressão são os mesmos dos processos normais de resposta que resultam na imunidade contra os agentes patogénicos exógenos ou na vigilância imunológica contra células tumorais ou infetadas por vírus. ^[162]

- Ação do Sistema Complemento

O sistema complemento é um sistema formado por mais de 30 proteínas que podem ser encontradas no plasma ou ligadas à superfície de certos tipos celulares. ^[163]

A aderência do anticorpo na superfície eritrocitária pode ativar o sistema complemento, resultando na deposição das proteínas do complemento sobre a membrana do eritrócito. Devido à estrutura pentamérica da IgM, uma única molécula deste anticorpo aderente à superfície eritrocitária pode ativar a cascata clássica do complemento. A superfície eritrocitária pode estar recoberta por um número elevado de moléculas de IgG, suficientes para que ocorra a ligação entre a proteína inicial ativada do complemento (C1q) e a região Fc de duas moléculas adjacentes de anticorpo. O componente C₃ tem um papel central na ativação do sistema complemento pelas três vias (alternativa, clássica e das letinas), que culminarão na via terminal comum, responsável pela formação e deposição do complexo de ataque à membrana, o qual promove a lise celular. ^[163]

Os anticorpos, por si só, não destroem os microrganismos invasores, indicam apenas ao sistema imunitário os microrganismos estranhos para serem submetidos a destruição. O sistema complemento é desencadeado pela presença de anticorpos na superfície de um microrganismo, com formação de complexos imunes (resultante da atuação do sistema imune adquirido – via clássica) ou pelas estruturas de hidratos de carbono presentes na superfície deles (resultante da atuação do sistema imune inato – via inata). O sistema complemento é parte essencial das defesas

do organismo, mas a sua ativação descontrolada induz a massiva destruição celular e tecidual, sendo por isso indesejada. ^[160,161]

Além da lise celular, outras funções biológicas são geradas durante o processo de ativação do complemento: produção de fragmentos proteicos (as opsoninas) que facilitarão a fagocitose de microrganismos; produção de fatores quimiotáticos que atrairão para o local células inflamatórias; solubilização de imunocomplexos circulantes; produção de fragmentos proteicos com capacidade para desgranular mastócitos (anafilotoxinas); estímulo da síntese de imunoglobulinas, entre outras. ^[159,161]

2.15.3. Hemólise

A consequência da ativação do sistema complemento é a hemólise. Se a cascata do complemento for ativada de C1 até C9 ocorre hemólise intravascular, pois, no final, forma-se o complexo de ataque à membrana, constituindo poros que alteram a permeabilidade eritrocitária, provocando a sua lise osmótica. Se os eritrócitos forem opsonizados por IgG com fixação do complemento e ligação aos recetores Fc das imunoglobulinas pelos macrófagos, ou se os eritrócitos forem opsonizados por componentes do sistema complemento, a cascata pode ser inibida no momento da fragmentação do C₃ por ação de proteínas reguladoras, havendo hemólise extravascular. ^[161]

A hemólise intravascular é a destruição dos eritrócitos na circulação, causada por trauma mecânico, por lesão endotelial, fixação do complemento e agentes infecciosos, como *Erhlichia canis*, que podem causar a degradação direta da membrana e a destruição celular. A hemólise extravascular é a destruição e remoção dos eritrócitos com alterações de membrana, por macrófagos do fígado e do baço. ^[164] Os processos hemolíticos intravasculares são aqueles decorrentes da interação de imunoglobulinas da classe M com os eritrócitos, promovendo a ativação do complemento e culminando em hemólise direta. ^[156,165] Este tipo de hemólise é considerada a forma mais grave e de manifestações clínicas mais agudas, ocorrendo em 10 a 20% dos cães com hemólise. ^[165] As principais características laboratoriais da hemólise intravascular são a hemoglobinémia, hemoglobinúria, aumento da metemoglobina, diminuição da haptoglobina e hemossiderinúria. Este tipo de hemólise também se caracteriza por intensa icterícia. Com a destruição dos eritrócitos, a hemoglobina livre no plasma liga-se à haptoglobina, que é fagocitada por células do sistema monocítico fagocitário (SMF) e, portanto, tem os níveis diminuídos. Com isto, a hemoglobina livre é oxidada, a metemoglobina é então excretada pelos rins, provocando o aparecimento de hemoglobinúria. A hemossiderose no epitélio tubular renal resulta da deposição da hemoglobina filtrada. A icterícia surge dos altos níveis de bilirrubina não-conjugada ou bilirrubina indireta. ^[161,166]

Como já referido, a hemólise extravascular é dependente dos fagócitos do SMF presentes no baço, no fígado e na medula óssea, capazes de retirar da circulação os eritrócitos revestidos por anticorpos e pelo complemento. Em geral, são processos mediados por IgG, incapazes de gerar o processo hemolítico em si, e que necessitam da ação do SMF para o iniciar. A hemólise extravascular é o quadro hemolítico mais frequentes em cães e com melhor prognóstico que a

hemólise intravascular.^[157,165] Como a hemoglobina entra no metabolismo da bilirrubina ao invés de cair diretamente na circulação, não há hemoglobinúria nem hemoglobinemia na hemólise extravascular^[157], sendo a hiperbilirrubinemia a principal característica laboratorial deste tipo de hemólise.^[161] A ligação dos anticorpos e frações do complemento funciona como sinalização para os macrófagos do SMF, que possuem recetores para a fração Fc dos anticorpos (aproximadamente 1×10^6 por macrófago). Há perda de flexibilidade da membrana, provocada pela esferocitose e esses eritrócitos serão capturados na microcirculação preferencialmente esplênica, provocando esplenomegália. O baço é até 100 vezes mais eficiente que o fígado na remoção dos eritrócitos, pelo que a esplenectomia pode ser indicada (diminuição do sequestro das células opsonizadas) e a corticoterapia (diminuição da produção de auto-anticorpos)^[161]

2.15.4. Diagnóstico

A anamnese e o exame físico podem fornecer indícios importantes sobre a presença de hemólise e sobre a causa base que a originou, embora a AHIM seja descoberta frequentemente apenas após testes laboratoriais. Não há um sinal único e patognomônico para o diagnóstico da AHIM, mas alguns parâmetros podem levar a esse diagnóstico, tais como: anemia regenerativa, evidência de hemólise caracterizada por hemoglobinemia ou hemoglobinúria, evidência de anticorpos direcionados contra eritrócitos, com esfregaço sanguíneo caracterizado por autoaglutinação e intensa esferocitose, ou teste de *Coombs* positivo.^[159]

2.15.5. Diagnóstico Diferencial

A anemia hemolítica não imunomediada deve ser diferenciada da AHIM, podendo considerar-se como o principal diagnóstico diferencial.^[155]

As causas mais comuns de anemia hemolítica não imunomediada nos pequenos animais são intoxicações consequentes à exposição a toxinas (zinco, cebola, alho e outros agentes oxidantes que levam à formação de corpúsculos de Heinz), carência em fósforo (hipofosfatemia), anemia hemolítica microangiopática e os defeitos hereditários.^[155]

Os defeitos hereditários também podem ser uma causa de anemia hemolítica não imunomediada. Destes defeitos os mais comuns em animais jovens são a deficiência de piruvatoquinase (cães de raça *Basenji*), deficiência de *fosfofrutoquinase* (*English Springer* e *American Cocker Spaniel*), fragilidade osmótica eritocitária hereditária (*Alaskan Malamutes* e *Schnauzer* miniatura) e estomatocitose hereditária (*Schnauzer* miniatura). Todavia, nem sempre é fácil atingir este diagnóstico diferencial, sendo difícil definir se a anemia hemolítica é imunomediada ou não: no caso da EMC, torna-se complicado determinar se a hemólise ocorreu devido à associação direta do parasita à hemácia (sem desencadear resposta imunomediada) ou se há realmente um processo de AHIM secundária.^[155,167]

2.15.6. Predisposição

No que respeito a predisposição de espécie, sabe-se que a AHIM é mais comum em cães do que em gatos. Atualmente, em cães, já foram estabelecidas predisposições raciais, sexuais e até etárias.^[157] Algumas das raças consideradas mais predispostas a desenvolver AHIM são *Cocker Spaniel*, *Old English Sheepdog*, *Poodle*, *Setter Irlandês*, *Golden Retriever*, *Springer Spaniel*, *Collies Frisé*, *Pinscher*, *Shaunezer* miniatura e *Spitz*.^[157,159] A predisposição sexual ainda é discutível, mas talvez devido à influência hormonal, alguns autores indicam as fêmeas adultas como mais predispostas do que machos. Contudo, em animais com idade inferior a um ano, os machos parecem ser os mais predispostos.^[165] Embora possa acometer cães de todas as idades, a média de idade dos animais acometidos é de seis anos (podendo aparecer até no primeiro ano de vida).^[155]

2.15.7. Sinais clínicos

Os sinais clínicos de AHIM são pouco específicos e de intensidade variada, podendo ser coincidentes com um quadro anêmico não imunomediado ou outras patologias, como infecções bacterianas, virais, hemorragias, quadros sépticos, etc... Os principais sinais clínicos no caso de AHIM são mucosas pálidas, aumento do tempo de repleção capilar, letargia, anorexia, icterícia, vômito, diarreia, hipertermia, fraqueza generalizada, pigmentúria, alterações de coagulação sanguínea (petéquias, equimoses), hematuria, poliúria, polidipsia, taquipneia e taquicardia e caracterizam-se por ser quadros sintomatológicos geralmente de início abrupto. Ao exame ecográfico a hepatomegália e a esplenomegália podem ser evidentes e se presentes direcionam ainda mais o diagnóstico (decorrentes da ativação do SMF envolvido na destruição dos eritrócitos). De referir que as mucosas ficam ictéricas quando os níveis de bilirrubina sérica se elevam a 2-3mg/dl e em casos mais graves, quando esses níveis se elevam ainda mais, a coloração ictérica é observada também na pele.^[155,157]

Na AHIM aguda, os sinais clínicos refletem a anemia (mucosas pálidas, intolerância ao exercício, letargia) e a destruição dos eritrócitos (hepatomegália, esplenomegália, linfadenomegália e febre), havendo ainda hemoblobinemia e hemoglobinúria. Devido à hipoxia hepática as enzimas hepáticas, como ALT e fosfatase alcalina, podem estar aumentadas. Nos casos crônicos, em que a hemólise é extravascular crônica ou há aplasia adquirida pura de células da linha eritrocitária, os sinais clínicos podem ser mínimos, incluindo episódios transitórios de icterícia. Quando a hemólise é intravascular, aguda ou subaguda, há início abrupto de anemia e icterícia (um a dois dias).^[159]

2.15.8. Alterações e testes laboratoriais

- Hemograma

De entre as alterações laboratoriais observadas no hemograma, a presença de anemia de grau moderado (hematócrito entre 20 a 29%) a intenso (hematócrito entre 13 e 19%), frequentemente com hematócrito inferior a 15%, de características regenerativas (macrocitose, policromasia, reticulocitose e presença de eritoblastos circulantes) é muito comum. ^[155] Casos de AHIM não regenerativa são frequentes e a sua ocorrência deve ser cuidadosamente investigada (podendo mesmo ocorrer em 50% dos casos). Quando ocorre este tipo de AHIM não regenerativa deve-se a duas situações: ou os pacientes tiveram anemia aguda, sem tempo suficiente para a adequada resposta regenerativa ou então têm anticorpos direcionados contra precursores eritroides da medula óssea, podendo haver doença medular primária associada. A deficiência nutricional em ferro (hipoferrémia) também pode ser uma das causas do desenvolvimento da anemia não regenerativa. ^[155,165]

A AHIM não regenerativa ocorre devido a interferências imunomediadas na eritropoiese, portanto a eritropoiese ainda é ativa, podendo evoluir para a aplasia adquirida pura de células vermelhas, em que há destruição imunomediada de precursores eritroides da medula, com redução marcada de número e função dos eritrócitos. A anemia ocorre quando a taxa de destruição de eritrócitos excede a taxa de produção. Quando há níveis normais de hemoglobina na presença de acelerada destruição de eritrócitos, pode-se dizer que há uma hemólise compensada (raro em cães). Nos casos de AHIM não regenerativa, a anemia pode ser normocrômica e normocítica, com contagem de reticulócitos baixa e presença ou ausência de esferocitose. Sinais de hemólise, como bilirrubinúria, hemoglobinúria, hepatomegália e esplenomegália podem estar presentes. O teste de *Coombs* é positivo em aproximadamente 30% dos cães com AHIM não regenerativa. ^[157,159]

Nos casos de AHIM regenerativa, a reticulocitose geralmente é marcante. Uma contagem absoluta de reticulócitos maior que 60.000 reticulócitos/ μ l de sangue indica regeneração eritrocitária em cães. A regeneração eritrocitária pode ser classificada em: ausente (contagens de reticulócitos menores que 60.000 reticulócitos/ μ l de sangue), discreta (contagens de reticulócitos de 150.000 reticulócitos/ μ l de sangue), moderada (contagens de reticulócitos de 300.000 reticulócitos/ μ l de sangue) ou intensa (contagens de reticulócitos superior a 500.000 reticulócitos/ μ l de sangue). A máxima regeneração pode ocorrer após três a cinco dias da primeira perda de sangue ou do primeiro episódio de hemólise. ^[157, 159, 165, 169]

A presença de esferócitos não é patognomônica de AHIM, contudo a marcada esferocitose é certamente altamente sugestiva deste diagnóstico. Esferócitos são eritrócitos pequenos e arredondos sem halo de palidez central característico dos eritrócitos caninos, que sofreram alteração da sua estrutura tridimensional após terem sido removidas parte das suas membranas por fagócitos, por estarem cobertas por anticorpos ou complemento. São células de semi-vida mais curta, que podem ter a função de transporte de oxigênio prejudicada. A sua presença indica o envolvimento de

mecanismos imunomediados na gênese do processo anêmico, mas não determinam se estes são primários ou secundários. ^[155,163] Quando existe fixação do complemento, resultando na destruição das membranas pelos complexos formados, ocorre a lise intravascular eritrocitária. Neste caso, ocasionalmente ocorrem os chamados eritrócitos “fantasmas” no esfregaço sanguíneo. ^[157,168]

A contagem total de leucócitos pode variar de valores extremamente baixos à leucocitose intensa. A leucopenia pode ser decorrente de processos imunomediados direcionados contra leucócitos, septicemia ou depressão medular, enquanto a leucocitose parece ser ocasionada pela estimulação de citocinas e fatores mediadores da inflamação libertados no processo hemolítico. O desenvolvimento de leucocitose intensa em casos de AHIM pode ser indicativo de necrose tecidual resultante de hipoxia anêmica ou tromboembolismo – sugerindo pior prognóstico (assim como a presença de hiperbilirrubinemia). A ocorrência de trombocitopenia imunomediada com surgimento de hemorragias (petéquias) na pele e mucosas é frequente, o que pode indicar não apenas um distúrbio imunomediado de plaquetas, como também o consumo plaquetário exacerbado decorrente de coagulação intravascular disseminada (CID) ou septicemia. ^[155,165]

- Bioquímica sérica

Os resultados dos exames bioquímicos demonstram alterações relacionadas com os danos promovidos pela hemólise, desidratação e pela hipoxia a que os órgãos ficam sujeitos. Os exames bioquímicos não apresentam, assim, alterações características que auxiliem no diagnóstico da AHIM. ^[165] A icterícia ocorre comumente em cães com AHIM porque a *clearance* da bilirrubina hepática é reduzida nas doenças hemolíticas e o *turnover* da bilirrubina é aumentado. Na anemia intensa, a hipoxia pode induzir necrose hepática severa e a hiperbilirrubinemia (concentração sérica de bilirrubina superior a 10mg/dl) é bastante frequente e considerada como um fator de risco de mortalidade por tromboembolismo na AHIM. ^[169] Mais de 75% dos cães apresentam hiperbilirrubinemia acompanhada pela presença de bilirrubinúria e algumas vezes hemoglobinúria, que confere coloração característica escura da urina. ^[165]

Pode ocorrer também aumento discreto da atividade sérica das transaminases hepáticas (decorrentes da hipoxia anêmica do órgão), necrose hepática, hematopoiese extramedular no tecido hepático ou colestase pela hiperplasia do sistema monocítico fagocitário. A ocorrência de hiperglobulinemia é decorrente da resposta inflamatória e consequente produção de imunoglobulinas. A hipoalbuminemia é um fator de grande risco para a ocorrência de tromboembolismo, indicando a gravidade da doença e resulta muitas vezes das reações que ocorrem na fase aguda. ^[165,169]

Em animais severamente desidratados, a azotemia pré-renal é frequente. A azotemia renal é rara e sugestiva da própria lesão renal decorrente da isquemia, CID, septicemia ou nefropatia, muitas vezes provocada pela hemoglobinúria intensa. ^[165,168]

- Exame de urina

O exame de urina demonstra especial relevância na detecção da hemoglobinúria ou da bilirrubinúria. No entanto, a presença de proteinúria excessiva pode indicar extensa lesão glomerular, relacionada à deposição de complexos imunes associados à lise intravascular de eritrócitos circulantes. A presença de cilindrúria é sugestiva de lesão tubular. ^[168]

- Autoaglutinação

O diagnóstico definitivo de AHIM é apoiado com a detecção de anticorpos ou proteínas do complemento na superfície dos eritrócitos circulantes, muitas vezes observado através da autoaglutinação das amostras sanguíneas nos tubos de colheita, durante a realização do esfregaço sanguíneo e na colocação de uma gota de sangue numa lâmina de vidro. A autoaglutinação dos eritrócitos (eritrócitos dispostos como em cachos de uva) e a formação de *rouleaux* de hemácias (empilhadas como moedas), podem parecer autoaglutinação quando se observa macroscopicamente o sangue, pelo que é importante ter estes fenômenos em consideração para evitar falsos diagnósticos. Em casos de desidratação e hiperproteinémia, pode ocorrer a formação de hemácias em *rouleaux*, portanto, para que se tenha a certeza que a autoaglutinação é verdadeira, deve-se realizar o teste de aglutinação direto: o teste de *Coombs* direto. ^[155,165]

- Teste de aglutinação direto (Teste de *Coombs* Direto)

O teste de *Coombs* direto demonstra a presença de anticorpos ou complemento na superfície de eritrócitos e deteta a existência de processos imunomediados. Este teste apresenta sensibilidade limitada, no entanto a especificidade é alta (100%), quando se observa a interação entre o anti-soro e a imunoglobulina ligada ao eritrócito, resultando em aglutinação macroscópica. O teste de *Coombs* direto apresenta várias desvantagens, incluindo a alta ocorrência de falsos negativos, o alto custo devido à grande quantidade de anti-soro requerido e à subjetividade inerente à interpretação dos resultados. ^[158,161]

Os resultados falsos negativos podem ocorrer em cães previamente tratados com fármacos imunossupressores, em casos de remissão da doença ou quando há pequena quantidade de anticorpos anti-eritrocitários aderentes aos eritrócitos. No entanto, mesmo que o resultado positivo, isoladamente, estes achados não confirmam o diagnóstico de AHIM, razão pela qual é necessário avaliar sempre o teste de *Coombs* direto em conjunto com as demais alterações clínicas e laboratoriais. ^[155,161,165]

2.15.9. Tratamento

Uma vez diagnosticada AHIM, o tratamento de suporte deve ser instituído e o objetivo do tratamento é estabilizar o hematócrito inibindo a hemólise que está a ocorrer. Muitos animais com destruição severa de eritrócitos podem requerer de internamento para monitorar e controlar a anemia.^[169] O tratamento suporte mais importante para pacientes com anemia severa é manter adequada a oxigenação tecidual. Esta deve ser realizada através da manutenção da volêmia, já que alguns desses pacientes encontram-se desidratados, além de essencial a oxigenoterapia para compensar a hipoxia inerente. A transfusão sanguínea é discutível e depende do valor do hematócrito do animal, já que a destruição eritrocitária vai continuar a ocorrer. A transfusão sanguínea é indicada também quando os sinais clínicos como taquipneia, dispneia e taquicardia são intensos, demonstrando severa hipóxia tecidual. Aproximadamente 70% a 90% dos pacientes com AHIM requerem transfusão sanguínea, podendo mesmo ser necessário realizar múltiplas transfusões.^[170]

O principal objetivo do tratamento da AHIM é reduzir a taxa de destruição eritrocitária mediada por anticorpos pelo que envolve o uso de agentes imunossupressores: os glucocorticóides como a prednisolona e a dexametasona são os pilares fundamentais da terapia da AHIM. A prednisolona é tipicamente administrada nas doses de 1 a 2 mg/kg por via oral a cada 12 horas. A dexametasona pode ser utilizada também, particularmente nos animais que não podem receber medicação oral.^[144] A menos que efeitos colaterais sejam inaceitáveis, a dose da prednisolona não deve ser reduzida até que o hematócrito do paciente esteja acima de 35%. Após a remissão, a dose deve ser mantida por uma a duas semanas e então reduzida de 25% a 50% a cada duas a quatro semanas. O tratamento poderá ser interrompido quando a dose de prednisolona for reduzida para 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 48 horas.^[171] As doses imunossupressoras de glucocorticóides apresentam alguns efeitos secundários, especialmente evidentes em cães de grande porte, que se deve ter em consideração e evitar o seu uso excessivo, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e incontinência urinária. Complicações mais graves e não tão comuns, embora possam ocorrer, incluem infecções secundárias, miopatias secundárias e ulceração gástrica.^[144] Quando os glucocorticóides falham em induzir a remissão, causam efeitos colaterais excessivos ou não controlam a progressão da doença mesmo quando administrados em dose elevada, é recomendado adicionar terapia adicional com outros agentes imunossupressores como a azatioprina e a ciclofosfamida.^[171]

A azatioprina apresenta excelentes resultados no tratamento da AHIM e pode melhorar o prognóstico dos cães com AHIM (administrada na dose de 2mg/Kg, por via oral a cada 24 horas). Por ter início de ação lento (sete a 14 dias), não deve ser utilizada isoladamente no início do tratamento, pois nesta altura deseja-se uma resposta imunossupressora rápida. Os efeitos colaterais são poucos frequentes mas quando ocorrem incluem anorexia, vômitos, diarreia, mielossupressão e, em casos mais severos, hepatopatias e até pancreatite.^[171] A ciclosporina também pode ser usada, a dose imunossupressora recomendada para tratamento inicial é de 10mg/kg a cada 12 a 24 horas.^[172]

A ciclofosfamida é um agente alcalóide com potente efeito mielossupressor, no entanto, ao contrário da azatioprina, em pacientes com AHIM a eficácia na promoção de melhora clínica nos pacientes

não é tão positiva.^[171] Os efeitos colaterais associados ao uso da ciclofosfamida são semelhantes aos da azatioprina, embora também estejam descritos casos de cistite hemorrágica secundária à administração prolongada. Por existirem outros agentes imunossupressores mais seguros e com melhor eficácia, a ciclofosfamida não é recomendada como escolha de primeira linha para o tratamento da AHIM.^[171]

2.15.10. Complicações mais frequentes

As complicações mais comuns da AHIM são a coagulação intravascular disseminada (CID) e o tromboembolismo, particularmente o pulmonar.^[167] A hipercoagulabilidade também é comum, muito como consequência de toda a imunopatogenia anteriormente explicada, afetando aproximadamente 50% dos cães com AHIM.^[158]

Muitos fatores que influenciam o desenvolvimento de trombos podem ocorrer em pacientes com AHIM: lesão vascular pode desenvolver-se secundariamente à liberação de citocinas inflamatórias dos eritrócitos destruídos, bem como pela hipóxia tecidual instalada. A CID é uma desordem trombohemorrágica sistêmica que tipicamente tem muito mau prognóstico. O diagnóstico de CID é baseado em alterações hematológicas e hemostáticas como a diminuição do número de plaquetas, aumento do tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada, diminuição da concentração do fibrinogênio e aumento do número de esquizócitos no esfregaço sanguíneo (presentes em quadros de hemólise).^[175]

As recomendações para prevenir a CID e o tromboembolismo incluem o uso da heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou doses baixas de aspirina. A heparina não fracionada pode ser administrada na dose de 250 U/kg intravenoso ou subcutâneo a cada 6 horas, titulada através da monitorização do tempo da tromboplastina parcial.^[176] A administração de doses baixas de aspirina (0,5mg/kg a cada 24 horas) em combinação com prednisolona e azatioprina melhora a taxa de sobrevivência de cães com AHIM, talvez por ser capaz de diminuir a prevalência do tromboembolismo (causa frequente de morte nestes pacientes).^[177]

2.15.11. Prognóstico

O prognóstico para os cães com AHIM é reservado, podendo muitas vezes culminar na morte do animal. A resposta completa ao tratamento pode levar semanas a meses e alguns pacientes podem mesmo necessitar de um controlo terapêutico contínuo para o resto da vida. A principal causa de morte de cães com AHIM é, como já referido, o tromboembolismo pulmonar. Os fatores de mau prognóstico aumentam com a necessidade de tratamento com múltiplas drogas, a forte percentagem de glucocorticóides na terapêutica, a autoaglutinação persistente que predispõe a coagulabilidade sanguínea, a concentração de bilirrubinas séricas elevada, a marcada trombocitopenia que diminui consideravelmente as defesas do organismo e a intensa leucocitose que entretanto se instala.^[158,177]

2.16. Caso Clínico

Identificação

Nome: Artur

Espécie: Canídeo

Raça: *Jack Russel*

Idade: 3 anos

Sexo: Masculino ♂

Vacinado

Desparasitado

2.16.1 Consulta 1

Anamnese / História pregressa

O Artur era acompanhado numa outra clínica veterinária há cerca de seis meses, por apresentar episódios intermitentes de apatia, prostração, anorexia, febre e inatividade. No dia 03 de agosto de 2015 apresentou-se à consulta no Hospital Veterinário do Restelo. A proprietária relatou que o Artur sempre fora um cão muito ativo, mas que desde há uns meses apresentava episódios súbitos de letargia e inapetência. Episódio de vômito esporádico e fezes relativamente mais moles que o habitual nos últimos dois dias. De resto, sem queixa de qualquer outra alteração nem registo de doenças anteriores. Tinha sido medicado com Leticortinolo® (prednisolona), durante 2 semanas, após as quais apresentou melhoras clínicas e deixou de ser administrado qualquer fármaco. Como estes episódios de quebra de atividade repentinos têm sido frequentes, os proprietários decidiram trazê-lo ao HVR. As restrições económicas limitaramos exames complementares, pelo que deve-se ter em conta os custos associados a qualquer procedimento.

Exame físico

Ao exame físico confirmaram-se os relatos dos proprietários e o Artur apresentava-se bastante apático. No entanto, o restante exame físico estava normal. O peso era de 7,750 kg, a frequência cardíaca (FC) de 110 e a frequência respiratória (FR) de 28, com mucosas rosadas, tempo de repleção capilar inferior a dois segundos e normotermia (38,4° C).

Exames complementares de diagnóstico

Foi colhido sangue na jugular para realização de análises sanguíneas. Fez-se hemograma e análises bioquímicas gerais (ALP, ALT, glucose, creatinina e ureia), cujos resultados são apresentados nas tabelas 33 e 34, respetivamente. No hemograma detetou-se a presença de ligeira anemia (hematócrito de 36,8%) e trombocitopenia (plaquetas 168 K/uL), contudo as análises bioquímicas estavam dentro dos valores normais.

Tabela 33 – Resultados do hemograma do Artur a 03 de agosto de 2015.

Parâmetro	Unidades	Referência	Resultado
Eritrócitos	M/uL	5,5 – 8,50	5,66
Hematócrito (HCT)	%	37,0 – 55,0	↓ 36,8
Hemoglobina	g/dL	12,0 – 18,0	14,52
Volume corpuscular médio	fL	60,0 – 77,0	66,60
Hemoglobina corpuscular média	Pg	18,50 – 30,00	21,30
Concentração de hemoglobina corpuscular média	g/dL	30,0 – 37,5	31,43
Índice de distribuição eritrocitária (IDE)	%	14,7 – 17,9	15,10
Leucócitos	K/uL	5,50 – 16,90	12,03
Neutrófilos	K/uL	2,00 – 12,00	7,89
Linfócitos	K/uL	0,50 – 4,90	1,58
Monócitos	K/uL	0,30 – 2,00	0,80
Eosinófilos	K/uL	0,10 – 1,49	0,28
Basófilos	K/uL	0,00 – 0,10	0,04
Plaquetas	K/uL	175 - 500	↓ 168

Tabela 34 – Análises bioquímicas do Artur realizadas a 03 de agosto de 2015.

Parâmetro	Unidades	Referência	Resultado
Ureia	mg/dL	6-25	19,2
Creatinina	mg/dL	< 2	1,2
Fosfatase Alcalina (ALP)	UI/L	< 130	67
Alanina Aminotransferase (ALT)	UI/L	<113	59
Glucose	mg/dL	72-122	102

Tratamento

Instituiu-se a terapêutica com prednisolona (Lepicortinolo® 2mg/kg PO SID), doxiciclina (Atidox® 10mg/kg PO SID) e famotidina (Lasa® 1mg/kg po BID). A prednisolona é um glucocorticoide derivado da hidrocortisona, com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, utilizado no caso do Artur como forma de evitar a formação de AHIM e também porque tinha sido o único fármaco ao qual tinha respondido positivamente no passado, apresentando melhoras clínicas (relatadas pelos proprietários). A doxiciclina é um antibiótico pertencente ao grupo das tetraciclina, estando indicado para o tratamento de diferentes tipos de infeções, onde se incluem as hemoparasitoses, que sempre estiveram presentes nos diagnósticos diferenciais do caso do Artur. Por fim, a famotidina pertence à categoria dos antagonistas dos recetores H2, usada para controlar a produção de ácido no estômago e para o alívio sintomático ou prevenção das erosões e ulcerações associadas à esofagite de refluxo (prevenção devido aos episódios de vômito apresentados pelo Artur).

2.16.2. Consulta 2

Anamnese / História pregressa

No dia 17 de agosto de 2015, os proprietários relataram melhoras do Artur, mantendo-se estável e com comportamentos normais, muito ativo e responsivo a estímulos. No entanto, no dia anterior os proprietários registaram um episódio súbito de apatia, e desde então está totalmente prostrado e sem atividade.

Exame físico

Ao exame físico o Artur apresentava-se com prostração e apatia severas, estando não responsivo a estímulos. As mucosas apresentavam-se muito pálidas e ligeiramente desidratadas, tempo de repleção capilar próximo de 2 segundos e temperatura retal normal (38,1°C). O peso não apresentava alterações, mantendo-se 7,750 kg.

Exames complementares, terapêutica e evolução

Após este episódio aconselhou-se repetir exames sanguíneos, com hemograma e bioquímicas, mas os proprietários não autorizaram por razões monetárias. Os únicos exames complementares realizados foram o esfregaço sanguíneo e o hematócrito, cujo resultado foi de 14%. O esfregaço sanguíneo apresentava reticulócitos, esferócitos, anisocitose e policromasia. Aconselhou-se o internamento e realização do perfil de hemoparasitas, ambos não autorizados pelas mesmas razões.

O tratamento prescrito foi retomar a toma de prednisolona (Lepicortinolo® 2mg/kg PO SID) e doxiciclina (Atidox® 10mg/kg PO SID), e foi sugerido que se fizesse reavaliação passados dois dias para controlo de hematócrito.

2.16.3. Consulta 3

No dia 19 de agosto de 2015, o Artur apresentava algumas melhoras clínicas, estando mais ativo e com melhoras de apetite. O exame físico estava normal e realizou-se hematócrito (18%).

2.16.4. Consulta 4

No dia 21 de agosto de 2015, durante mais uma visita do Artur ao HVR, os proprietários não registaram queixas e o exame físico estava normal. Realizou-se também novo hematócrito (26,9%).

2.16.5. Consulta 5

Terapêutica e evolução

No dia 02 de setembro de 2015, o Artur apresentava-se melhor e sem queixas clínicas, com subida considerável do valor de hematócrito (34%). Como tal, iniciou-se a dessensibilização dos córticos. O Lopicortinolo® passou-se para duas tomas (QUOD), com reavaliação na próxima semana. No dia 08 de setembro de 2015, apresenta-se normal e com hematócrito de 35%, passando-se Lopicortinolo® ½ comprimido SID, durante 7 dias. Aconselhou-se nesta altura a realização do perfil de hemoparasitas para descartar Babesiose, mas os proprietários não autorizaram. Nesta consulta o Artur pesava 8,05 kg.

2.16.6. Consulta 6

Exame físico e evolução clínica

No dia 16 de setembro de 2015 o Artur estava, aparentemente, ótimo. Ao exame físico estava ativo, com mucosas rosadas e tempo de repleção capilar inferior a dois segundos. A temperatura retal era de 38,5°C e estava com algum excesso de peso (8,250kg). Realizou-se novo controlo de hematócrito, cujo resultado foi 36%. Foi retirada toda a medicação.

2.16.7. Consulta 7

No dia 09 de outubro de 2015 o Artur apresentou-se a nova consulta, onde os proprietários relataram episódio súbito semelhante aos anteriores. Ao exame físico encontrava-se prostrado,

mucosas pálidas e muito cianóticas (hipóxia). Restante exame físico normal. Realizaram-se novos exames de bioquímicas séricas que se encontraram normais (tabela 35). Realizou-se novo hematócrito, agora nos 12%. Foi sugerido retomar famotidina (Lasa® 1mg/kg po BID) e prednisolona (Lepicortinolo® 2mg/kg PO SID). Ainda foi sugerido o internamento mas por dificuldades económicas dos proprietários o mesmo não foi concedido.

Tabela 35 – Análises bioquímicas realizadas ao Artur no dia 09 de outubro de 2015.

Parâmetro	Unidades	Referência	Resultado
Ureia	mg/dL	6-25	18,7
Creatinina	mg/dL	< 2	1,4
ALP	UI/L	< 130	73
ALT	UI/L	<113	65
Glucose	mg/dL	72-122	98

2.16.8. Consulta 8

Exame físico e exames complementares

No dia 14 de Outubro de 2015, o Artur não estava melhor da anemia e encontrava-se muito dispneico, realizou-se hematócrito (11,6%) e novo painel bioquímico (tabela 36), com todos os resultados dentro dos valores de referência. O esfregaço sanguíneo revelou elevada quantidade de reticulócitos, indicativo de anemia regenerativa. Ao exame físico as mucosas estavam pálidas, com tempo de repleção capilar superior a dois segundos, abdómen dilatado, FC de 170 bpm e temperatura retal de 37,1°C. O internamento sugerido foi autorizado pelos proprietários assim como a realização da serologia para perfil de hemoparasitas.

Tabela 36 – Análises bioquímicas realizadas ao Artur no dia 09 de outubro de 2015.

Parâmetro	Unidades	Referência	Resultado
Ureia	mg/dL	6-25	19,1
Creatinina	mg/dL	< 2	1,3
ALP	UI/L	< 130	76
ALT	UI/L	<113	63
Glucose	mg/dL	72-122	110

2.16.9. Internamento

Durante o internamento foi iniciada fluidoterapia com NaCl 0,9% na taxa de 26ml/h (duas taxas de manutenção), oxigenoterapia e controlo do hematócrito de hora a hora. A evolução do hematócrito está representada na tabela 37.

Tabela 37 – Evolução do hematócrito do Artur durante o internamento (dia 14 de outubro de 2015).

Hora	Hematócrito (%)
21h	11,4
22h	10,9
23h	10,5
0h	10,1

O Artur apresentava-se cada vez menos responsivo a estímulos e o hematócrito cada vez mais baixo. Ligou-se para os proprietários para autorizar a transfusão sanguínea para o Artur. Infelizmente, as 00:45H do dia 15 de outubro de 2015 o Artur morreu, vítima de uma paragem cardíaco-respiratória.

2.16.10. Resultados da serologia para hemoparasitas

Os resultados da serologia feita ao Artur para pesquisa de anticorpos contra as principais hemoparasitoses caninas encontram-se na figura 8, dando positivo para Eriquia e Riquetsia.

Análises	Resultados	Valores de Referência	Unidades
Serologia			
ANTICORPOS ANTI-Rickettsia Conorii IgG	Positivo	valorização - títulos >1/64	
Titulação 1/64	Positivo		
Titulação 1/128	Positivo		
ANTICORPOS ANTI-Babesia IgG	Negativo	Valorização - títulos >1/32	
Titulação 1/32	Negativo		
ANTICORPOS ANTI-EHRlichia CANIS IgG	Positivo	Valorização - títulos >1/40	
Titulação 1/40	Positivo		

Figura 8: Resultados da serologia para perfil de hemoparasitas do Artur (gentilmente cedido pelo HVR).

2.16.11. Discussão

O caso clínico apresentado nesta monografia reflete a dificuldade no diagnóstico de um quadro clínico multifacetado e inespecífico, onde predominam sinais clínicos vagos e de presença intermitente. Além disso, apresenta uma realidade atual: a escassez de recursos económicos por parte de alguns proprietários, o que dificulta ainda mais a exploração do caso e as tentativas de chegar ao diagnóstico definitivo. Embora o HVR seja uma referência nacional, que dispõe de uma vasta categoria de recursos, a maior parte dos exames complementares de diagnóstico necessários para a exclusão das várias possibilidades de diagnósticos diferenciais e /ou confirmação das suspeitas não foram realizadas, pois o uso desses exames é muito dispendioso, nem sempre acessível aos proprietários. Neste contexto, é um caso clínico de diagnóstico e terapêutica intuitiva,

fundamentalmente baseado na história pregressa e nos sinais clínicos apresentados pelo animal nas várias consultas, retratando assim uma realidade muitas vezes presente na prática clínica veterinária.

O caso descrito diz respeito a um canídeo, de sexo masculino e não castrado, de três anos de idade de raça *Jack Russel*, que apresentou dois episódios de AHIM secundários à infecção por *Ehrlichia canis* e *Rickettsia Conorii*. Segundo a bibliografia não se trata de uma das raças mais predispostas à AHIM, nem está na faixa etária média de ocorrência deste tipo de resposta imunológica. ^[157,159]

A infecção de cães por hemoparasitas transmitidos por carrças são, naturalmente, mais frequentes em cães com maior contato com o exterior, com habitação em zonas rurais e de hábitos rurais. Por exemplo, os cães de caça em particular estão frequentemente expostos a diferentes ectoparasitas capazes de transmitir agentes patogênicos.^[61] Neste caso, o Artur não tinha nenhum destes hábitos, no entanto por vezes tinha acesso a zonas exteriores como jardins ricos em forte vegetação. Esses comportamentos podem ser a explicação para o contato com carrças e a transmissão de *Ehrlichia canis*, uma vez que a proprietária dizia não ter visto nenhuma carrça no Artur.

O quadro clínico de um cão com EMC varia consideravelmente, baseando-se o diagnóstico na história pregressa, exame físico e exames complementares. Atualmente é praticamente consensual que a severidade da doença está primariamente relacionada com a resposta imunitária do hospedeiro e não com a estirpe envolvida. Neste caso específico, o Artur apresentava-se na fase subclínica da infecção por *Ehrlichia canis*, pelo fato de se apresentar completamente assintomático, com episódios agudos súbitos de sintomatologia. ^[71] O Artur já estava a ser acompanhado numa outra clínica veterinária e foi acompanhado no HVR durante cerca de 3 meses, pelo que a fase aguda da doença já teria passado, pois esta tem a duração de duas a quatro semanas, nas quais o microrganismo entra na corrente sanguínea e linfática do hospedeiro, proliferando. Os cães nesta fase aguda podem ser totalmente assintomáticos ou ter um quadro com sintomas de anorexia, febre, depressão, letargia, perda de peso e taquipneia. ^[74,76,77] A proprietária não tinha qualquer tipo de relatos deste tipo de sintomas anteriormente, pelo que o Artur certamente que passou esta fase de forma assintomática. Após esta fase os cães acometidos entram na subsequente fase subclínica em que são portadores inaparentes da infecção, não apresentando manifestações de sinais clínicos evidentes, apesar da presença de *Ehrlichia canis* no organismo. Uma alteração da imunidade ou hipersensibilidade ao parasita fez com que se despoletasse uma resposta imunológica exagerada, que justifica os episódios de sintomatologia súbita que o Artur demonstrou. ^[155,156]

Na fase subclínica o achado hematológico mais comum em cães com EMC, devido à superprodução de anticorpos anti-plaquetas como resposta à presença de *Ehrlichia canis*, é a trombocitopenia. O hemograma do Artur realizado no dia 03 de agosto de 2015 demonstra essa trombocitopenia (168 K/uL) e mais nenhuma alteração, o que colabora com a fase subclínica desta afeção. No entanto, apresenta ligeira anemia (hematócrito 36,8%), que embora muito ligeira podia ser um indicador do início de reação de hipersensibilidade do tipo II, onde, como resposta à deficiente eritropoiese da medula óssea, os eritrócitos são removidos da circulação pelos monócitos e macrófagos, sendo posteriormente lisados pelo sistema de complemento ^[159].

As alterações bioquímicas mais frequentes na EMC incluem aumento da ALT, ALP, da ureia e da creatinina séricas, hiperproteinémia, hiperproteinémia e hipoalbuminémia. As análises bioquímicas do Artur, por impossibilidades económicas dos proprietários, não contemplaram as proteínas totais nem a albumina. No entanto, os parâmetros bioquímicos que se foram medindo ao longo do acompanhamento do estado clínico do Artur apresentavam valores dentro dos parâmetros de referência, não apresentando nenhum aumento de ALT, ALP, ureia e creatinina. Esta situação corrobora a ideia de que a Erliquiose estaria controlada e o Artur estava realmente na chamada fase subclínica da afeção, conseguindo permanecer com os valores bioquímicos no intervalo de referência. O que realmente provocou a instabilidade clínica no Artur foram os episódios de AHIM, como complicação secundária da infeção.

O Artur apresentou um primeiro episódio de AHIM no dia 14 de agosto de 2015, quando se detetou no esfregaço sanguíneo alto índice de reticulócitos e esferócitos, com anisocitose e policromasia. Estas alterações hematológicas sugerem forte regeneração. A presença de esferócitos não é patognomónica de AHIM, contudo a marcada esferocitose é certamente altamente sugestiva desse diagnóstico. Como existia reticulocitose, a AHIM do Artur era regenerativa. O diagnóstico definitivo de AHIM é apoiado com a deteção de anticorpos ou proteínas do complemento na superfície dos eritrócitos circulantes. Neste primeiro episódio, macroscopicamente o esfregaço não apresentava sinais de autoaglutinação e embora seja uma avaliação subjetiva, a olho nu, o sangue parecia um pouco mais espesso que o habitual, o que pode ser o resultado da ação dos anticorpos e das proteínas do complemento.^[77,88,89]

O tratamento da AHIM envolve o uso de agentes imunossupressores para reduzir a taxa de destruição eritrocitária mediada por anticorpos. O imunossupressor utilizado foi a prednisolona (Lepicortinolo® 2mg/kg PO SID), que acabou por atuar precocemente e permitir reverter o episódio de AHIM que se estava a implementar. A doxiciclina (Atidox® 10mg/kg PO SID) administrada também permitiu controlar a posterior proliferação da *Ehrlichia canis* e controlou a resposta imunitária do Artur, razão pela qual foram apresentadas melhoras clínicas. A prednisolona administrada durante um determinado intervalo de tempo, foi mantendo o sistema imune inativo, impossibilitando-o de reagir. A ação da doxiciclina permitiu que, quando se retirou o córtico, a proliferação da bactéria já não existisse. A famotidina (Lasa® 1mg/kg PO BID) administrada teve o objetivo de promover a diurese e evitar o edema pulmonar, pois o Artur apresentava-se muito dispneico pelo que possivelmente já teria um edema instalado ou estaria a iniciá-lo (não se conseguiu ter a certeza pois não foi realizada radiografia torácica).^[144,171,172]

No dia 09 de outubro suspeitou-se de nova AHIM, pois o Artur apresentava o hematócrito muito baixo (12%), o que piorou muito o prognóstico. Ainda assim, tentou-se estabilizar a intensa dispneia com oxigenoterapia, de forma a controlar a hipoxia marcada. A transfusão sanguínea é indicada quando os sinais clínicos como taquipneia, dispneia e taquicardia são intensos, demonstrando severa hipóxia tecidual. A transfusão sanguínea num caso tão agudo como este iria apenas fazer ganhar um pouco de tempo, pois a destruição eritrocitária continuaria a ocorrer. Esse tempo talvez fosse necessário para que a prednisolona começasse a atuar, todavia, não se realizou precocemente a transfusão por limitações económicas embora se tenha ponderado realizar pouco antes do Artur

falecer. O tromboembolismo deverá ter sido a causa de morte do Artur: as atuais recomendações para prevenir a CID e o tromboembolismo incluem o uso da heparina ou doses baixas de aspirina em combinação com prednisolona e azatioprina. ^[171,176] No caso descrito, não se utilizou heparina devido às restrições económicas.

O caso apresentado ilustra a realidade económica atual, estando bem patente as dificuldades económicas por parte dos proprietários que tardaram a permitir o internamento e exigiram sempre o mínimo de custos possíveis. Os testes de pesquisa de hemoparasitas feitos mais cedo teriam, provavelmente, direcionado o tratamento para a sua eliminação e não apenas no uso de glucocorticoides para diminuir a resposta imunitária que o Artur apresentava.

Após a morte do Artur, chegou ao HVR o resultado dos testes serológicos, com positividade para Eriquia e Riquetsia (exemplo de coinfeção). Estes testes não detetam o organismo mas sim os anticorpos reativos presentes no soro, pelo que um título de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* positivo confirma a exposição ao organismo mas não a presença deste. Sabendo isto, não se pode afirmar que o Artur estava realmente infetado com *Ehrlichia canis* e que tenha sido essa a causa que despoletou a resposta imunitária exacerbada, mas todo o quadro clínico e resposta à terapia instituída, sugerem-no. Para diagnóstico definitivo, só fazendo outros testes serológicos, como IFI ou ELISA, ou até testes moleculares. ^[98,101,104]

O caso aqui descrito não seguiu todos os passos recomendados na bibliografia, tanto em termos de diagnóstico como de terapêutica (restrições económicas). A verdade é que, em termos de diagnóstico, talvez a deteção de hemoparasitas precocemente pudesse orientar o tratamento na eliminação do parasita e ter-se-ia evitado as dosagens de prednisolona que se foram administrando para controlar o primeiro episódio de AHIM. Uma terapêutica mais precoce com doxiciclina talvez tivesse permitido uma eliminação da infeção. Assim, o bom diagnóstico e terapêutica, associados a exames complementares de diagnóstico, aumentam a probabilidade de um maior sucesso nestes casos. Contudo, as dificuldades económicas são uma realidade atual, pelo que é importante também saber abordar os pacientes nestas situações, selecionando primariamente aquilo que se considera prioritário – foi isso que se fez no caso do Artur, pois o controlo da resposta imunomediada e da intensa dispneia era o essencial, pelo que a corticoterapia e a oxigenoterapia foram decididas como primeiros passos a tomar. Infelizmente, o desfecho não foi o desejado, mas fica a certeza de que tudo se fez para o sucesso e melhoria clínica do Artur.

Considerações Finais

A realização deste relatório de estágio representa o culminar do percurso académico desde há seis anos e teve como objetivo descrever as atividades efetuadas durante o período de estágio curricular, bem como rever a bibliografia referente aos casos acompanhados. Foram objetivos da realização deste relatório também o estudo da Erliquiose Monocítica Canina (EMC) para a realização de uma monografia. O tema da monografia surgiu em conversa com o co-orientador Dr. Diogo Magno, devido ao interesse do autor deste relatório por medicina interna e também por ter sido um caso que abordava a temática dos hemoparasitas mas também de possíveis complicações secundárias inerentes a estas infeções, como sendo a anemia hemolítica imunomediada. Além disso, as elevadas restrições económicas dos proprietários permitem abrir a discussão e perceber os desafios que diariamente se tem que enfrentar na clínica, para atingir o melhor diagnóstico e tratamento possíveis.

As hemoparasitoses constituem um grupo de doenças cujos agentes etiológicos apresentam tropismo para as células sanguíneas sendo a Erliquiose uma das mais comuns e com relevância clínica na medicina veterinária. A sua transmissão é feita através do ixodídeo, comumente chamado de carraça, que a inocula durante a alimentação no hospedeiro vertebrado – o cão.^[68] É a partir da história pregressa e do exame clínico que se cria a suspeita de hemoparasitoses e se vai construindo a lista de diagnósticos diferenciais. As análises laboratoriais que têm extrema importância para o diagnóstico são o hemograma, o esfregaço sanguíneo e o teste serológico de deteção de anticorpos.^[78,79] A profilaxia dos ixodídeos mostra-se de suma relevância para evitar o contato do hospedeiro com o vetor, sendo o controlo químico o mais comum.^[123,124] O tratamento inclui o uso de antibióticos e de glucocorticoides e a monitorização terapêutica nesta doença é de extrema importância, devido à possibilidade de complicações secundárias como exemplo a AHIM (relatada no caso clínico apresentado neste relatório) e às diversas fases de evolução da EMC, que pode permanecer silenciosa durante vários meses e até anos.^[56]

A realização do estágio curricular no HVR foi também muito proveitosa no sentido que foi capaz de apresentar uma nova realidade da medicina veterinária – é um hospital com casuística elevada e equipado com os mais sofisticados meios que permitem diagnósticos rápidos e precisos. A possibilidade de integrar a rotina diária de uma vasta equipa médica permitiu ao estagiário tomar a consciência da verdadeira realidade da profissão do médico veterinário. De salientar a mais valia do acompanhamento das diferentes áreas de forma específica com diferentes médicos veterinários, pois proporcionou ferramentas importantes no crescimento como futuro médico veterinário, possibilitando não só novas aprendizagens mas também as formas de contato e de ligação a pessoas constantemente novas, pelo que as relações inter-pessoais também foram muito desenvolvidas.

Bibliografia

- [1] Scherk MA, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK, Sparkes AH (2013) American Association of Feline Practitioners (AAFP) Feline Vaccination Advisory Panel Report. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **15**: 785–808.
- [2] Day MJ, Horzinek M, Schultz RD, Squires RA (2016) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **57**: E1-E45.
- [3] Decreto-Lei nº 314/2003 de 17 de dezembro. Diário da República nº 290/03 – I Série A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
- [4] Decreto-Lei nº 313/2003 de 17 de dezembro. Diário da República nº 290/03 – I Série A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
- [5] Martins BLND (2008) Lesão Degenerativa Crónica da Valva Mitral em cães: Epidemiologia e diagnóstico ecocardiográfico – Estudo retrospectivo de 41 casos. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, pp 15-35.
- [6] Kvarn, C, Häggström, J (2008) Cardiopatia valvular adquirida. In: *Tratado de medicina interna veterinária*, 6th edition, ed Ettinger SJ, Feldman EC, Elsevier, Espanha, ISBN 9788481749120, pp. 833-846.
- [7] Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V & Stepien R (2009) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **23**: 1142-50.
- [8] Greene, CE (2013). Infectious diseases of the dog and cat, 4th edition, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781416061304, pp.685-698.
- [9] Oliva G, Roura X, Crotti A, Maroli M, Castagnaro M, Gradoni L, Lubas G, Paltrinieri S, Zatelli A, Zini E (2010) Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, **236**:1192-1198.
- [10] Moreno J, Vouldoukis I, Schreiber P, Martin V, McGahie D, Gueguen S, Cuisinier AM (2014) Primary vaccination with the LiESP/QA-21 vaccine (CaniLeish) produces a cell-mediated immune response which is still present 1 year later. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **158**:199-207.
- [11] DiBartola, SP, Westropp, JL (2014) Acute and Chronic Renal Failure. In *Small Animal Internal Medicine*, fifth edition. ed. Nelson, RW, Couto CG, Mosby Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 9780323086820, pp. 663-79.
- [12] Wakil, MF, Martorell, CR, Moskoll, PE, Kogika, MM (2010) Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência rural*, **40**: 2226-2234.
- [13] International Renal Interest Society - IRIS (2015): www.iris-kidney.com. Acedido a 18.12.2015.
- [14] Bevier, DE (2004) Flea allergy dermatitis. In *Small animal dermatology secrets*, 1st edition, ed. Campbell KL, Hanley & Belfus, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ISBN 9781560536260, pp. 208-213.

- [15] Medleau L, Hnilica K (2001) Hypersensitivity and Pruritic Disease. In *Small Animal Dermatology - A Color Atlas and Therapeutic Guide*, 1st edition, ed. Medleau L, Hnilica K, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9780721681528, pp.104-122.
- [16] Withrow, S, Vail D, Page, R. (2012) Canine Lymphoma and Lymphoid Leukemia. In *Small Animal Clinical Oncology*, 5th edition, ed. Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781437723625, pp. 642-671.
- [17] MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek, MM, Vail DM (2005) Does L-Asparaginase Influence Efficacy or Toxicity When Added to a Standard CHOP Protocol for Dogs with Lymphoma? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**: 732-736.
- [18] Couto CG (2014) Oncology. In *Small Animal Internal Medicine*, fifth edition. Nelson, RW, Couto CG, Mosby Elsevier, Saint Louis, Missouri, ISBN 9780323086820, pp.1143-1195.
- [19] Marrion R (2007) Diseases of the Cornea and Sclera. In *Handbook of Small Animal Practice*, 5th edition, ed. Morgan RV, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781416039495, pp. 954-967.
- [20] Turner SM (2010) Córnea. In: *Oftalmología de Pequeños Animales*, 1st edition, ed. Turner SM, Elsevier Saunders, Barcelona, Espanha, ISBN 9788480866439, pp. 121-200.
- [21] Clark JS, Bentley E, Smith LJ (2011) Evaluation of topical nalbuphine or oral tramadol as analgesics for corneal pain in dogs: a pilot study. *Veterinary Ophthalmology*, **14**: 358-64.
- [22] Peña MT, Leiva M. Claves (2012) Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, **32**: 15-26.
- [23] Schulz KS (2013) Diseases of the Joints. In: *Small Animal Surgery*, 4th edition, ed. Fossum, TW, Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 9780323100793, pp. 1315-74.
- [24] Ginja MMD, Llorens PMP, Ferreira AJA (2005) Diagnóstico, controlo e prevenção da displasia da anca no cão. *Revista portuguesa de Ciências Veterinária*, **100**: 147-161.
- [25] De Lahunta A, Glass E, Kent M (2015) Vestibular system: special proprioception. In *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*, 4th edition, ed. Lahunta D, Glass E, Kent M, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781455748563, pp. 338-367.
- [26] Muñana KR (2004) Head tilt and nystagmus. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 3rd edition, ed. Olby NJ, Platt SR, BSAVA, Gloucester, UK, ISBN 978-0905214740, pp. 155-171.
- [27] Baroni M, Mariscoli M, Jaggy A (2010) Vestibular apparatus. In *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology: An Illustrated Text*, 1st edition, ed. Jaggy A, Schluetersche, Hannover, ISBN 9783899930269, pp. 371-383.
- [28] Bagley RS (2007) Neurologic diagnosis: what clues can be found from the animal's appearance and posture. In: SCIVAC, ed. *56° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC*, Rimini, Italy, pp. 33-34.
- [29] Zur G, Lifshitz B, Abram-Bdolah T (2011) The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens. *Journal of Small Animal practice*, **52**: 254-258.
- [30] Nelson, RW, Couto, CG (2015) Medicina interna de pequenos animais, 5ª edição, Elsevier Mosby, Rio de Janeiro, ISBN 9788535279061, p.1076.
- [31] Paterson S (2013) Otitis scares me: where do I start. In *BSAVA, Congress Scientific Proceedings Veterinary Programme*, Birmingham, United Kingdom, pp. 235-236.

- [32] Negre A, Bensignor E, Guillot J (2009) Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for Malassezia dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, **20**:1-12.
- [33] Melo F, Martins C (2009) Efusão Pleural em gatos: revisão de literatura e estudo retrospectivo. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, **7**: 444-446.
- [34] Seiler, G. (2012). Diagnostic imaging workup of patients with pleural effusion – imaging of the thoracic duct. In: SCIVAC, ed. 73° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC. Rimini, Italy: International Veterinary Information Service.
- [35] McGrath EE, Warriner D, Anderson PB (2010) The use of non-routine pleural fluid analysis in the diagnosis of pleural effusion. *Respiratory Medicine*, **104**: 1092-1100.
- [36] Fall T (2009) Characterisation of Diabetes Mellitus in Dogs. Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden, pp. 17-21.
- [37] Davison LJ (2012) Canine diabetes mellitus. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4th edition, ed. Mooney CT, Peterson ME, BSAVA, Gloucester, UK, ISBN 9781905319282, pp. 116-32.
- [38] Reusch, C (2011) Diabetes mellitus felina. *Veterinary Focus*, **21**: 9-16.
- [39] Greco DS (2010) Treatment of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats (T35). *Proceedings do Western Veterinary Conference 2010*, Las Vegas, USA, International Veterinary Information Service: http://images1.wikia.nocookie.net/diabetesindogs/images/4/42/2010_T35-greco-western-2010.pdf.
- [40] Herrtage ME (2009). New Strategies in the Management of Canine Diabetes Mellitus. *Proceedings do WSAVA Congress 2009*, São Paulo, Brasil, International Veterinary Information Service: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/7.pdf?LA=1>.
- [41] Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran D, Poundstone M (2010) American Animal Hospital Association (AAHA) Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **46**: 215-224.
- [42] Angulo SM (2013). Pyometra in the bitch and queen. In: AVEPA, ed. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA*. Barcelona, Spain, International Veterinary Information Service: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2013/en/lectures/28.pdf>.
- [43] Hagman R (2012) Clinical and molecular characteristics of pyometra in dogs. In ISCFR, ed. *Proceedings of the 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. Whistler, BC, Canada, International Veterinary Information Service: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/7.pdf?LA=1>.
- [44] Whitehead, ML (2008) Risk of pyometra in bitches treated for mismating with low doses of oestradiol benzoate. *The Veterinary Record*, **162**: 746-749.
- [45] Verstegen, J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K, (2008) Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, **70**: 364-374.
- [46] Smith, FO (2006) Canine pyometra. *Theriogenology*, **66**: 610-612.
- [47] Anadon A, Martínez-Larrañaga M, Larrañaga M (2009) Use and abuse of pyrethrin and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, **182**: 7-20.
- [48] Abreu BA, Silva DA (2014) Drogas relacionadas a casos de intoxicações em cães. *Ata Biomedica Brasiliensis*, **5**: 72.

- [49] Bowman DD (2014) Introduction. In *Georgis' Parasitology for Veterinarians*, 10th edition, ed. Bowman DD, Elsevier Saunders, Saint Louis, ISBN 9781455746132, p. 1.
- [50] Caprariis D, Dantas-Torres F, Capelli G, Mencke N, Stanneck D, Breitschwerdt EB, Otranto D (2011) Evolution of clinical, haematological and biochemical findings in young dogs naturally infected by vector-borne pathogens. *Veterinary microbiology*, **149**: 206-12.
- [51] Genchi C (2006) Ecology and epidemiology of tick-borne diseases: which role for the control?. *Parassitologia*, **48**: 137-138.
- [52] Silva IPM (2015) Erliquiose canina – Revisão de Literatura. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, **24**: 1-15.
- [53] Almosny NRP, Massard CL (2002) Erliquiose. In: *Hemoparasitoses em Pequenos Animais Domésticos e como Zoonoses*, 1^a edição, ed. Almosny, NRP, L.F. Livros, Rio de Janeiro, ISBN 9788589137010, p. 14-56.
- [54] McDade JE (1990) Ehrlichiosis - A Disease of Animals and Humans. *The journal of Infectious Diseases*, **161**: 609-617.
- [55] Nakaghi ACH, Machado RZ, COSTA MT, André MR, Baldani CD (2008) Ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular aspects. *Ciência Rural*, **38**: 766-700.
- [56] Greene CE (2006) Infectious diseases of the dog and cat, 3rd edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, ISBN 1416036008, p.1387.
- [57] Duarte MTTR (2008) Riquetsioses do grupo das febres exantemáticas em canídeos domésticos em Portugal: revisão bibliográfica e estudo retrospectivo. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária Universidade Técnica de Lisboa, p.54.
- [58] Aguiar DM, Saito TB, Hagiwara MK, Machado RZ, Labruna MB (2007) Diagnóstico sorológico de erliquiose canina com antígeno de Ehrlichia canis. *Ciência Rural*, **37**: 796-802.
- [59] Mendonça CS, Mundim AV, Costa AS, Moro TV (2005) Erliquiose Canina: Alterações hematológicas em cães domésticos naturalmente infectados. *Bioscience Journal*, **21**: 167-174.
- [60] Nakaghi ACH, Machado RZ, Costa MT, André MR, Baldani C.D. (2008) Canine ehrlichiosis: clinical, hematological, serological and molecular aspects. *Ciência Rural*, **38**: 766-700.
- [61] Stich RW, Schaefer JJ, Bremer WG, Needham GR, Jittapalapong S (2008) Host surveys, ixodid tick biology and transmission scenarios as related to the tick-borne pathogen, Ehrlichia canis. *Veterinary Parasitology*, **158**: 256-73.
- [62] Mavromatis K, Doyle CK, Lykidis A, Ivanova N, Francino MP, Chain P, Shin M, Malfatti S, Larimer F, Copeland A, Detter JC, Land M, Richardson PM, Yu XJ, Walker DH, McBride JW, Kyrpides NC (2006) The genome of the obligately intracellular bacterium Ehrlichia canis reveals themes of complex membrane structure and immune evasion strategies. *Journal of bacteriology*, **188**: 4015-23.
- [63] Liu Y, Zhang Z, Jiang Y, Zhang L, Popov VL, Zhang J, Walker DH, Yu X.J (2011) Obligate intracellular bacterium Ehrlichia inhibiting mitochondrial activity. *Microbes and Infection*, **13**: 232-8.
- [64] Rymaszewska A, Grenda S (2008) Bacteria of the genus Anaplasma – characteristics of Anaplasma and their vectors: a review. *Veterinari Medicina*, **53**: 573-584.

- [65] National Center for Biotechnology Information - NCBI: www.ncbi.nlm.nih.gov. Acedido a 29 janeiro 2016.
- [66] Bowman DD (2014) Chapter 2: Arthropods. In *Georgis Parasitology for Veterinarians*, 10th edition, ed. Bowman DD, Elsevier, Saunders, Saint Louis, ISBN 9781455746132, pp. 58-60.
- [67] Shaw SE (2008) Understanding transmission of infection by ticks and the new strategies for control. *Proceedings of the 33rd WSAVA congress*, Dublin, Irlanda, pp. 543-545.
- [68] Dantas-Torres F (2010) Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites & Vectors*, **3**: 26.
- [69] Cohn LA (2003) Ehrlichiosis and relate infections. *Veterinary clinics of North America small animal practice*, **33**: 863-884.
- [70] Aguirre E, Tesouro MA, Ruiz L, Ausategui L, Sainz A (2006) Genetic Characterization of Anaplasma (Ehrlichia) platys in Dogs in Spain. *Journal of Veterinary Medicine*, **53**: 197-200.
- [71] Harrus S, Waner T, Neer T (2013) Ehrlichia canis Infection. In *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th edition, ed. Greene C, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781416061304, pp. 227-240.
- [72] M'ghirbi Y, Ghorbel A, Amouri M, Nebaoui A, Haddad S, Bouattour A (2009) Clinical, serological, and molecular evidence of ehrlichiosis and anaplasmosis in dogs in Tunisia. *Parasitology Research*, **104**:767-74.
- [73] Hess PR, English RV, Hegarty BC, Brown GD, Breitschwerdt EB (2006) Experimental Ehrlichia canis in dog does not cause immunosuppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **109**: 117-125.
- [74] Siarkou VI, Mylonakis ME, Bourtzi-Hatzopoulou E, Koutinas AF (2007) Sequence and phylogenetic analysis of the 16S rRNA gene of Ehrlichia canis strains in dogs with clinical monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Microbiology*, **125**: 304-312.
- [75] Komnenou AA, Mylonakis ME, Kouti V, Tendoma L, Leontides L, Skountzou E, Dessiris A, Koutinas AF, Ofri R (2007) Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): a retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*. **10**: 137-142.
- [76] Harrus, S, Waner T (2013) Clinical monographs – Bacterial diseases. Canine monocytic ehrlichiosis. In *Guide to vector borne diseases of pets*, ed. F. Beugnet, Merial, ISBN 9782915758405, pp. 157-165.
- [77] René-Martellet M, Lebert I, Chêne J, Massot R, Leon M, Leal A, Badavelli S, ChalvetMonfray K, Ducrot C, Abrial D, Chabanne L, Halos L (2015) Diagnosis and incidence risk of clinical canine monocytic ehrlichiosis under field conditions in Southern Europe. *Parasites & Vectors*, **8**:3.
- [78] Sainz A, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, Solano-Gallego L (2015) Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*, **8**:75.
- [79] Neer TM, Harrus S (2012) Canine monocytotropic ehrlichiosis and neorickettsiosis (E.canis, E. chaffensis, E. ruminatum, N.sennetsu, and N.risticii infections). In *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th edition, ed. Greene CE, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 9781416061304, pp. 203-219.

- [80] Moreira SM, Bastos CV, Araújo RB, Santos M, Passos LMF (2003) Restrospective study (1998-2001) on canine ehrlichiosis in Belo Horizonte, Manto Grosso, Brazil. *Arq. Brasil Medicina Veterinária e Zootecnia*, **55**: 141-147.
- [81] Waner T, Harrus S, Bark H, Bogin E, Avidar Y, Keysary A (1997) Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Veterinary Parasitology*, **69**: 307-317.
- [82] Wardrop KJ (2010) Infectious Injury to Bone Marrow. In *Veterinary Hematology*, 6th edition, ed. Weiss JD, Wardrop K, Wiley-Blackwell, ISBN 978-0813817989, pp. 150-158.
- [83] Breitschwerdt EB (2004) Capítulo 166. Obligate intracellular bacterial pathogens. Ettinger, S.J., Feldman E. C. Textbook of veterinary internal medicine. 6^a edição, (pp. 631-636) Elseviers Saunders
- [84] Forrester SD, Rogers K (2000) Hyperviscosity Syndrome. In *Veterinary Hematology*, 6th edition, ed. Weiss JD, Wardrop K, Wiley-Blackwell, ISBN 978-0813817989, pp. 929-931.
- [85] Siarkou VI, Mylonakis ME, Bourtzi-Hatzopoulou E, Koutinas AF (2007) Sequence and phylogenetic analysis of the 16S rRNA gene of Ehrlichia canis strains in dogs with clinical monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Microbiology*, **125**: 304-312.
- [86] Cohn LA (2003). Ehrlichiosis and related infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **33**: 963-884.
- [87] Little SE (2010) Ehrlichiosis and Anaplasmosis in Dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **40**: 1121-1140.
- [88] Nicholson WL, Allen KE, McQuiston, JH, Breitschwerdt EB, Little SE (2010) The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends in Parasitology*, **26**: 205-212.
- [89] Kohn B, Galke D, Beelitz P, Pfister K (2008) Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**: 1289-1295.
- [90] Solano-Gallego L, Baneth G (2011) Babrsiosis in dogs and cats – Expanding parasitological and clinical spectra. *Veterinary Parasitology*, **181**: 48-60.
- [91] Saito ME (2003) Isolamento e identificação de Ehrlichia canis em cultura de monócitos de sangue periférico canino. Dissertação de Mestrado em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, pp. 67-68.
- [92] Torres HM, Massard CL, Figueiredo MJ, Ferreira T, Almosny NRP (2002) Isolamento e propagação da Ehrlichia canis em células DH82 e obtenção de antígeno para a reação de imunofluorescência indireta. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, **9**: 77-82.
- [93] Aguiar DM, Cavalcante GT, Pinter A, Gennari SM, Camargo LMA, Labruna MB (2009) Prevalence of Ehrlichia canis (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in Dogs and Rhipicephalus sanguineus (Acari: Ixodidae) Ticks from Brazil (2007) *Journal of Medical Entomology*, **4**: 126-132.
- [94] McQuiston, J. H., McCall C. L. & Nicholson, W. L. (2003). Ehrlichiosis and related infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(12), 1750- 1756.
- [95] Harrus S, Waner T (2011) Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): An overview. *The Veterinary Journal*, **187**: 292–296.
- [96] Mylonakis ME, Siarkou VI, Koutinas AF (2010) Myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): an update on the pathogenesis, diagnosis and management. *Israel journal of veterinary medicine*, **65**: 129-135.

- [97] Prescott LM, Harley JP, Klein DA (2005) Recombinant DNA technology. In *Microbiology*. 6th edition, ed. Prescott LM, Harley JP, Klein DA, Elsevier Saunders, Missouri, ISBN 978 0072951753, pp. 311-334.
- [98] Waner T, Harrus S, Jongejan F, Bark H, Keysary A, Cornelissen AWCA (2001) Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis on the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis*. Review. *Veterinary Parasitology*, **95**: 1–15.
- [99] Pereira da Fonseca IM, Villa de Brito MT (2008) Diagnóstico. In *Leishmaniose Canina*, ed. GM Santos Gomes & IMP Fonseca, Lisboa, Chaves Ferreira Publicações, S.A., ISBN 9789728987169, pp. 83-92.
- [100] Shaw SE, Day MJ (2005) Arthropod-borne infectious diseases of the dog and cat. Manson Publishing, London, ISBN 1840760575, p. 152.
- [101] Arsenault WG, Messick JB (2005) Acute granulocytic ehrlichiosis in a Rottweiler. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **41**: 323-326.
- [102] Neer TM, Breitschwerdt EB, Greene RT, Lappin MR (2002) Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the Infectious Disease Study Group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16**: 309-315.
- [103] Bulla C, Takahira RK, Araujo JR, Trinca LA, Lopes RS, Weidmeyer DCE (2004) The relationship between the degree of thrombocytopenia and infection with *Ehrlichia canis* in an endemic area. *Veterinary Research – a Journal on Animal Infection*, **35**: 141-146.
- [104] Modiano JF, Ritt MG (2000) Immunoassays. In *Veterinary Hematology*, 6th edition, ed. Weiss JD, Wardrop K, Wiley-Blackwell, ISBN 978-0813817989, pp. 910-916.
- [105] Harrus S, Alleman AR, Bark H, Mahan SM, Waner T (2002) Comparison of three enzyme-linked immunosorbant assays with the indirect immunofluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*, **86**: 361-368.
- [106] Cárdenas AM, Doyle CK, Zhang X, Nethery K, Corsvet RE, Walker DH, McBride JW (2007) Enzyme-linked immunosorbent assay with conserved immunoreactive glycoproteins gp36 and gp19 has enhanced sensitivity and provides species-specific immunodiagnosis of *Ehrlichia canis* infection. *Clinical and vaccine immunology*, **14**: 123-128.
- [107] Magi B, Liberatori S (2005) Immunoblotting techniques. Immunochemical protocols. Methods in Molecular Biology, **295**: 227-253.
- [108] Kenny M (2005) Laboratory diagnosis of arthropod-transmitted infections. In *Arthropod-borne infectious diseases of dog and cat*, ed. Shaw SE, Day MJ, Manson Publishing, ISBN 9781840760576, pp. 30-40.
- [109] Harrus S, Waner T, Neer TM (2012) Ehrlichia and Anaplasma infections. Ehrlichia canis infection. In *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th edition, ed. Greene CE, Elsevier Saunders, Saint Louis, ISBN 9781416061304, pp. 227-237.
- [110] Baneth G, Harrus S, Ohnona S, Schlesinger Y (2009) Longitudinal quantification of *Ehrlichia canis* in experimental infection with comparison to natural infection. *Veterinary Microbiology*, **136**: 321–325.
- [111] Ramsey I (2011) BSAVA small animal formulary, 7th edition, British Small Animal Veterinary Association (BSAVA). Gloucester, ISBN 978-1905319336, p. 332.

- [112] Sherding RG, Bichard SJ (2006) Rickettsiosis, Ehrlichiosis, Anaplasmosis, and Neorickettsiosis. In *Saunders Manual of Small Animal Practice*, 3rd edition, Elsevier Saunders, ISBN 9780721604220, pp. 178-183.
- [113] Lecca LO, Carneiro R, Seixas JN, Abreu CB, Paiva FD, Lacreata A (2013) *Archives of Veterinary Science*, **18**: 676.
- [114] Kealy JK, Mcallister H, Graham JP (2012) Radiografia e Ultrassonografia do Cão & do Gato, 5ª edição, Elsevier Saunders, São Paulo, ISBN 9788535259964, p.580.
- [115] Vail DM (2011) Tumors of the haemopoietic system. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, 3th edition, ed. Dobson JM, Lascelles BDX, Duncan Lascelles, ISBN 978 1 905319 21 3, pp. 285-291.
- [116] Bromberek JL, Rout ED, Agnew MR, Yoshimoto J, Morley PS, Avery AC (2016) Breed Distribution and Clinical Characteristics of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**: 215–222.
- [117] Rainsford KD, Parke AL, Kean MWF (2015) Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Academic Journal*, **23**: 231-269.
- [118] Cooper SA, Huang AA, Raskin RE, Weng HY, Scott-Moncrieff JC (2016) Clinical data, clinicopathologic findings and outcome in dogs with amegakaryocytic thrombocytopenia and primary immune-mediated thrombocytopenia. *Journal of Small Animal Practice*, **57**: 142-147.
- [120] Oliveira AM, Diaz S, Santos C, Bourdeau P, Da Fonseca IP (2010) Resultados de um inquérito realizado em 2007 sobre a distribuição geográfica, apresentação clínica, tratamento e prevenção da leishmaniose canina em Portugal. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, **109**: 575.
- [119] Steven TP, Randall LP, Denise H, Mitcheltree GV, Kollias RP, Brooks SS, Stevens and Thomas LS (2016) Low Titers of Canine Distemper Virus Antibody in Wild Fishers (*Martes pennanti*) in the Eastern USA. *Journal of Wildlife Diseases*, **52**: 150-153.
- [121] Baneth G, Bourdeau P, Bourdoiseau G, Bowman D, Breitschwerdt E, Capelli G, Cardoso L, Dantas-Torres F, Day M, Dedet JP, Dobler G, Ferrer L, Irwin P, Kempf V, Kohn B, Lappin M, Little S, Maggi R, Miró G, Naucke T, Oliva G, Otranto D, Penzhorn B, Pfeffer M, Roura X, Sainz A, Shaw S, Shin S, Solano-Gallego L, Straubinger R, Traub R, Trees A, Truyen U, Demonceau T, Fitzgerald R, Gatti D, Hostetler J, Kilmer B, Krieger K, Mencke N, Mendão C, Mottier L, Pachnicke S, Rees B, Siebert S, Stanneck D, Mingote MT, VonSimson C, Weston S (2012) Vector-borne diseases-constant challenge for practicing veterinarians: recommendations from the CVBD World Forum. *Parasites & Vectors*, **5**:55.
- [122] Beugnet F, Halos L, Larsen D, Labuschagné M, Erasmus H, Fourie J (2014) The ability of an oral formulation of afoxolaner to block the transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs. *Parasites & Vectors*, **7**:283.
- [123] Dantas-Torres F (2008) The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): From taxonomy to control. *Veterinary Parasitology*, **152**: 173–185.
- [124] Mencke N, Volf P, Volfova V, Stanneck D (2003) Repellent efficacy of a combination containing imidacloprid and permethrin against sand flies (*Phlebotomus papatasi*) in dogs. *Parasitology Research*, **90**: 108-111.

- [125] Otranto D, Dantas-Torres F (2013) The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends in Parasitology*, **29**: 7.
- [126] Solano-Gallego L, Baneth G (2011) Babesiosis in dogs and cats. Expanding parasitological and clinical spectra. *Veterinary Parasitology*, **181**: 48-60.
- [127] Horak IG, Fourie JJ, Stanneck D (2012) Efficacy of slow-release collar formulations of imidacloprid/flumethrin and deltamethrin and of spot-on formulations of fipronil/(s) - methoprene, dinotefuran/pyriproxyfen/permethrin and (s) –methoprene/amitraz/fipronil against *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis felis* on dogs. *Parasites & Vectors*, **5**:79.
- [128] Shaw SE, Day MJ, Birtles RJ, Breitschwerdt EB (2001) Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends in Parasitology*, **17**: 74-80.
- [129] Taylor MA (2001) Recent developments in ectoparasiticides. *The Veterinary Journal*, **161**: 253-68.
- [130] Halos L, Lebon W, Chalvet-Monfray K, Larsen D, Beugnet F (2014) Immediate efficacy and persistent speed of kill of a novel oral formulation of afoxolaner (NexGard™) against induced infestations with *Ixodes ricinus* ticks. *Parasites & Vectors*, **7**: 452.
- [131] Kunkle B, Daly S, Dumont P, Drag M, Larsen D (2014) Assessment of the efficacy of orally administered afoxolaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato. *Veterinary Parasitology*, **201**: 226-228.
- [132] Dumont, P., Blair, J., Fourie, J.J., Chester, T.S., Larsen, D.L. (2014): Evaluation of the efficacy of afoxolaner against two European dog tick species: *Dermacentor reticulatus* and *Ixodes ricinus*. *Veterinary Parasitology*, 201, 216-219.
- [133] Rohdich N, Roepke RK, Zschiesche E (2014) A randomized, blinded, controlled and multicentered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites and vectors*, **7**:83.
- [134] Letendre L, Huang R, Kvaternick L, Harriman J, Drag M, Soll M (2014) The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. *Veterinary Parasitology*, **201**: 190–197.
- [135] Walther FM, Fisara P, Allan MJ, Roepkel RKA, Nuernberger MC (2014) Safety of the concurrent treatment of dogs with Bravecto™ (fluralaner) and Scalibor™ protectorband (deltamethrin). *Parasites & Vectors*, **7**:105.
- [136] World Health Organization - WHO (2006) *Pesticides and their application for the control of vectors and pets of public health importance*, 6th edition, WHO: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69795/1/WHO_CDS_NTD_WHOPES_GCDPP_2006.1_eng.pdf.
- [137] Kirkland BH, Westwood GS, Keyhani NO (2004) Pathogenicity of entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* and *Metarhizium anisopliae* to Ixodidae tick species *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, and *Ixodes scapularis*. *Journal of medical entomology*, **41**: 705-11.
- [138] Samish M, Glazer I (2001) Entomopathogenic nematodes for the biocontrol of ticks. *Trends of Parasitology*, **17**: 368-71.

- [139] Roupakias S, Mitsakou P, Al Nimer A (2011) Tick removal. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, **52**: 40-44.
- [140] Sherding RG (2006) Rickettsiosis, Ehrlichiosis, Anaplasmosis, and Neorickettsiosis. In *Saunders Manual of Small Animal Practice*, 3rd edition, ed. Sherding RG, Elsevier Saunders, Missouri, ISBN 9780721604220, pp.178-183.
- [141] Ghosh S, Azhahianambi P, Yadav MP (2007) Upcoming and future strategies of tick control: a review. *Journal of vector borne diseases*, **44**: 79-89.
- [142] McClure J, Crothers ML, Schaefer JJ, Stanley PD, Needham GR, Ewing SA, Stich R (2010) Efficacy of a doxycycline treatment regimen initiated during three different phases of experimental ehrlichiosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **54**: 5012–5020.
- [143] Neer TM, Breitschwerdt EB, Greene RT, Lappin M (2002) Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16**: 309-315.
- [144] Allen DG, Dowling PM, Smith DA, Pasloske K, Woods JP (2004) Handbook of veterinary drugs, 3th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, ISBN 9780781741262, p. 1111.
- [145] Shipov A, Klement E, Reuveni-Tager L, Waner T, Harrus S (2008) Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, **153**: 131–138.
- [146] Maurin M, Abergel C, Raoult D (2001) DNA gyrase-mediated natural resistance to fluoroquinolones in Ehrlichia spp.. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **45**: 2098–2105.
- [147] Schaefer JJ, Needham GR, Bremer WG, Rikihisa Y, Ewing SA, Stich RW (2007) Tick acquisition of Ehrlichia canis from dogs treated with doxycycline hyclate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **51**: 3394-3396.
- [148] Eddlestone SM, Diniz PPVP, Neer TM, Gaunt SD, Corstvet R, Cho D, Hosgood G, Hegarty B, Breitschwerdt EB (2007) Doxycycline clearance of experimentally induced chronic Ehrlichia canis infection in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **21**: 1237–1242.
- [149] Heeb HL, Wilkerson MJ, Chun R, Ganta RR (2003) Large granular lymphocytosis, lymphocyte subset inversion, thrombocytopenia, dysproteinemia, and positive Ehrlichia serology in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **39**: 379-384.
- [150] Tilley LP, Smith JR, Francis WK (2003) Consulta Veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina. 2ª edição, ed. Tilley LP, Smith JR, Francis WK, Manole, São Paulo, ISBN 9788520434628, pp. 272.
- [151] Castro MB, Machado R, Aquino LPCT, Alessi AC, Costa MT (2004) Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Veterinary Parasitology*, **119**: 73-86.
- [152] Perez M, Rikihisa Y, Wen B (1996) Ehrlichia canis-like agent isolated from a Man in Venezuela: antigenic and genetic characterization. *Journal of Microbiology*, **34**: 2133-2139.
- [153] Silva MVM, Fernandes RA, Nogueira JL, Ambrósio CE (2011) Erliquiose canina: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, **14**: 139-143.
- [154] Leiva M, Naranjo C, Peña MT (2005) Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain. *Veterinary Ophthalmology*, **8**: 387-393.
- [155] Balch A, Mackin A (2007) Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. *Compendium Continuing Education Veterinary Journal*, **29**: 217-225.

- [156] Wilkerson MJ, Davis E, Shuman W, Harkin K, Cox J, Rush B (2000) Isotype-specific antibodies in horses and dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**: 190-196.
- [157] Scott-Moncrieff JC (2009) Diagnostic Testing for Autoimmune Disease. In *Small Animal Internal Medicine*, fifth edition. Nelson, RW, Couto CG, Mosby Elsevier, Saint Louis, ISBN 9780323086820, pp. 1407-1428.
- [158] Quigley KA, Brian JC, Haines DM, Jackson ML (2001) Application of a direct flow cytometric erythrocyte immunofluorescence assay in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and comparison to the direct antiglobulin test. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **13**: 297-300.
- [159] Day MJ, Mackin AJ (2011) Immune-mediated haematological disease. In, *Clinical Immunology of the Dog and Cat*, 2nd edition, ed. Day MJ, Manson Publishing, London, ISBN 9781840760989, pp. 94-121.
- [160] Tizard IR (2002) Imunologia veterinária: uma introdução, 6^a edição, Elsevier Saunders, São Paulo, ISBN 9788572413855, pp.2766-2802.
- [161] Girello AL, Kuhn TIBB (2002) Anemia hemolítica auto-imune (AHAI): aspectos laboratoriais. In: *Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária*. SENAC, São Paulo, ISBN 9788573595758, pp.167-191.
- [162] Rizzo LV, Barbuto JAM (2001) Tolerância Imunológica. In: *Imunologia*, 2.^a edição, ed. Calich V, Vaz C, Revinter, Rio de Janeiro, ISBN 9788537202050, pp. 211-222.
- [163] Isaac L (2001) Sistema complemento In: *Imunologia*, 2.^a edição, ed. Calich V, Vaz C, Revinter, Rio de Janeiro, ISBN 9788537202050, pp.99-118.
- [164] Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM (2004) Hemolytic anemia. *American Family Physician*, **69**: 2599-2608.
- [165] Brandão LP, Hagiwara MK, Franchini ML (2003) Anemia hemolítica imunomediada em cão: diagnóstico e tratamento. *Clínica Veterinária*, **8**: 47-53.
- [166] Weiss D, Tvedten H (2004) Erythrocyte Disorders In: *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 4th edition, ed. Willard MD, Tvedten H, Elsevier Saunders, St. Louis, ISBN 9780721689036, pp. 38-62.
- [167] Inaba M (2000) Red blood cell membrane defects. In: *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th edition, ed. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, ISBN 9780683306928, pp. 1012-1019.
- [168] Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, Denicola D, Fettman MJ, Lassen ED, Rebar A, Weiser G (2007) Hematologia e bioquímica clínica veterinária, 1^aedição, Elsevier Saunders, São Paulo, ISBN 9788572416689, pp.89-109.
- [169] Carr AP, Panciera DL, Kidd L (2002) Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16**: 204-509.
- [170] Burgess K, Moore A, Rand W, Cotter SM (2000) Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclosporamide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**: 456-462.
- [171] Mccullough S (2003) Immunemediated hemolytic anemia. Understanding the nemesis. *Veterinary Clinics Small Animals Practice*, **33**: 1295-1315.

- [172] O'Neill T, Edwards GA, Holloway (2004) S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *Journal Small Animal Practice*, **45**: 238-243.
- [173] Mason N, Duval D, Shofer FS, Giger U (2003) Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immunemediated hemolytic anemia in dogs: A randomized controlled clinical trial. *Journal Veterinary Internal Medicine*, **17**: 206-212.
- [174] Adamo FP, O' Brien RT (2004) Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **225**: 1211-1216.
- [175] Mcmanus P, Craig C (2001) Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**: 1308-1313.
- [176] Thompson MF, Scott-Moncrieff JC, Brooks MB (2004) Effect of single plasma transfusion on thromboembolism in 13 dogs with primary immunemediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **40**: 446-454.
- [177] Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC (2005) Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **226**: 1869-1880.