



**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Clínica e Cirurgia em Animais de Companhia**

**Rui Pedro Xavier dos Santos**

Orientadora: Doutora Catarina Lavrador

Coorientadora: Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Área de especialização: Aspergilose canina

Relatório de Estágio

Évora 2016



**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**Clínica e Cirurgia em Animais de Companhia**

**Rui Pedro Xavier dos Santos**

Orientadora: Doutora Catarina Lavrador

Coorientadora: Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda

**Mestrado Integrado em Medicina Veterinária**

Área de especialização: Aspergilose canina

Relatório de Estágio

Évora 2016

## Agradecimentos

Ingressar em Medicina Veterinária deu-me a felicidade de saber que a minha vida havia ganho um rumo nobre, que existo para cumprir três objetivos: ajudar quem mais necessita; enveredar pelo mundo da docência, perpetuando o conhecimento e formando outros a seguir a mim; e estudar e criar novo conhecimento, pela evolução da Medicina Veterinária e pela qualidade de vida dos animais. E porque chegar até aqui não seria possível sozinho, não poderei deixar de agradecer a quem de direito.

À Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda, fiel coorientadora de estágio, por sempre ser amiga, paciente, dedicada, com vontade de transmitir tanto quanto sabe e pronta a ouvir. É um exemplo do quão longe se chega respeitando os outros e lutando com amor pelo que se faz.

À Doutora Catarina Lavrador, por me ter aceitado como seu orientando, pela sua ajuda, os seus conselhos e amizade e pela calma e paciência que sempre transmite.

A todo o pessoal do HVBV, auxiliares, enfermeiros, médicos e administração. Aprendi com eles a trabalhar entre amigos, rindo, com calma e confiança, humildade e sinceridade. Mostraram-me o que é um ambiente de trabalho saudável. Dizer que me ajudaram a ser um melhor profissional é pouco. Ensinar-me também a ser uma melhor pessoa, num meio alheio a inimizades ou culpas. Se o prazer em aprender tiver segredo, este será ele.

Aos estagiários que me acompanharam: Rita, Daniela, Marisa, Miguel, Francisca, Diogo, Catarina e Liliane. Ensinar-me que o importante é partilhar experiências e entreajudarmo-nos, porque todos lutamos para o mesmo: cuidar dos amigos de quatro patas.

Aos meus colegas de curso, pelas gargalhadas, a confiança, a paciência, a dedicação e a compreensão partilhadas em seis anos. Vocês avivam-me a paixão pela medicina e pela vida. Um especial obrigado à Carla, Tomás, Inês, Sara Oliveira, Sara Nunes, Carolina, Bruno, Diogo, André, Ânia, Francisca e Vanda, por me seguirem fielmente e me fazerem querer segui-los.

Aos meus amigos de infância e de adolescência, que cresceram comigo. Inês, Zé Pedro e Ana Rita, a vocês, em particular, devo muito. Obrigado.

A toda a minha família, que sempre se manteve cúmplice, resistente e resiliente. Habituei-me a ver a magia que o mundo tem, ainda nem eu sabia o que era um cão.

Aos meus avós, os Xavier e os Santos, que criaram um legado sem fim e tanto trabalharam para dar aos seus filhos e netos o bom que este mundo tem. O seu amor e devoção só conhecem um limite, que é não tê-lo.

Aos meus pais, aqueles que mais lutaram por mim e pelos meus irmãos. Obrigado por todos os esforços, obrigado pela vida que me deram e continuam a dar.

Aos meus irmãos, o João, a Catarina e a Fátima, que são a minha maior felicidade e orgulho. Furtaram-me de uma infância infeliz e solitária. São eles o meu porto de abrigo, a minha fonte da juventude.

Aos meus meninos, o Dick, o Eros, a Lady e o Zeus, os seres mais felizes, puros e genuínos que conheço. Amo-vos muito, meus pequenotes. É a vocês que dedico esta tese, este último esforço que me tornará naquilo que vocês me mostraram e lembram ser o meu destino.

## **Resumo**

Este relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular no Hospital Veterinário do Baixo Vouga de 1 de Setembro de 2015 a 31 de Janeiro de 2016. A primeira componente trata da casuística acompanhada no estágio. A área médica mais comum foi a gastroenterologia. A segunda componente consiste na revisão bibliográfica da aspergilose canina complementada com um caso clínico acompanhado no estágio. A aspergilose sino-nasal canina ocorre principalmente em indivíduos jovens ou de meia-idade, mesaticéfalos ou dolicocefalos e saudáveis. O seu diagnóstico implica o conjunto de vários exames, nomeadamente imagiológicos, cultura de fungos, histopatologia, serologia e diagnóstico molecular. O tratamento recomendado é o tópico. A aspergilose disseminada é menos frequente, sendo mais comum na raça Pastor Alemão. Sendo geralmente mais grave, o tratamento passa essencialmente pela terapia antifúngica sistémica. O uso de fungicidas tem sido muito associado à ocorrência de resistências cruzadas a antifúngicos azóis, dificultando o tratamento destas infeções.

Palavras-chave: aspergilose, cão, azóis, TAC, endoscopia.

## **Abstract**

### **Small Animal Medicine**

This report was elaborated following a traineeship at the Hospital Veterinário do Baixo Vouga from September 1<sup>st</sup>, 2015 to January, 31<sup>st</sup>, 2016. The first component covers the casuistry accompanied during the same. The most prevalent medical field was the gastroenterology. The second component consists of a literature review of canine aspergillosis along with the report of a case followed during the internship. Canine sinonasal aspergillosis primarily affects young to middle-aged, mesaticephalic or dolichocephalic and healthy dogs. Its diagnosis involves a conjunction of medical exams, namely imagiologic, fungal culture, histopathology, serology and molecular diagnosis. The recommended treatment is the topical one. Disseminated aspergillosis is more infrequent, occurring usually in German Shepard Dogs. Being more grievous, its treatment is based upon the administration of systemic antifungals. The use of azole fungicides has been linked to the development of cross-resistances between these and the antifungal azoles, making it difficult to treat such infections.

Keywords: Aspergillosis, dog, azoles, CT, endoscopy.

## Índice de conteúdos

<i>Índice de gráficos</i> .....	v
<i>Índice de tabelas</i> .....	v
<i>Índice de quadros</i> .....	vii
<i>Índice de figuras</i> .....	vii
<i>Lista de abreviaturas e siglas</i> .....	x
<b>Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Relatório de casuística</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Áreas clínicas e espécies contempladas</b> .....	<b>3</b>
1.1 Medicina preventiva .....	3
1.2 Clínica médica .....	6
1.2.1 Gastroenterologia e glândulas anexas .....	7
1.2.2 Ortopedia.....	9
1.2.3 Infeciologia e Parasitologia.....	10
1.2.4 Oncologia .....	12
1.2.5 Dermatologia.....	13
1.2.6 Teriogenologia e Neonatologia.....	15
1.2.7 Nefrologia e Urologia .....	16
1.2.8 Cardiologia.....	17
1.2.9 Oftalmologia.....	19
1.2.10 Traumatologia e Urgência .....	20
1.2.11 Neurologia .....	21
1.2.12 Pneumologia .....	23
1.2.13 Endocrinologia .....	24
1.2.14 Toxicologia.....	26
1.2.15 Estomatologia .....	27
1.2.16 Hematologia e Imunologia.....	28
1.3 Clínica cirúrgica.....	28
1.3.1 Cirurgia de tecidos moles .....	28
1.3.2 Cirurgia ortopédica e neurocirurgia .....	30
1.3.3 Outros procedimentos cirúrgicos .....	30
1.3.4 Endocirurgia .....	31
1.4 Outros procedimentos .....	32
1.4.1 Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia .....	32
1.4.2 Meios complementares de diagnóstico laboratoriais .....	33
<b>II. Monografia: <i>Aspergilose canina</i></b> .....	<b>34</b>
<b>1. Epidemiologia</b> .....	<b>34</b>
<b>2. Biologia</b> .....	<b>34</b>
2.1 Sistemática e taxonomia do género <i>Aspergillus</i> .....	34
2.2 Nutrição, crescimento e estrutura celular .....	35
2.3 Morfologia do <i>Aspergillus</i> spp.....	36
2.4 Fase assexuada vs. fase sexuada .....	36
2.5 Toxinas do <i>Aspergillus</i> spp. ....	37
<b>3. Etiologia e formas clínicas</b> .....	<b>38</b>
3.1 Fatores predisponentes e grupos de risco.....	38
<b>4. Considerações anatómicas</b> .....	<b>39</b>
4.1 Nariz e cavidades nasais .....	39
4.2 Seios paranasais .....	42

5. Patogenia.....	43
6. Sinais clínicos .....	47
7. Diagnósticos diferenciais .....	48
7.1 Tumores nasais .....	49
7.2 Rinite linfoplasmocítica idiopática .....	49
7.3 Infestação por <i>Pneumonyssoides caninum</i> .....	50
7.4 Corpo estranho .....	50
7.5 Criptococose.....	50
7.6 Aspergilose disseminada vs outras micoses sistêmicas .....	50
8. Abordagem diagnóstica.....	51
8.1 Achados laboratoriais, citológicos e histopatológicos.....	51
8.2 Cultura .....	52
8.3 Pesquisa de anticorpos .....	53
8.4 Pesquisa antigénica .....	54
8.5 Diagnóstico molecular .....	55
8.6 Achados imagiológicos .....	56
8.6.1 Radiografia .....	56
8.6.2 Ecografia .....	57
8.6.3 Tomografia axial computadorizada .....	57
8.6.4 Ressonância magnética .....	58
8.7 Endoscopia .....	59
8.7.1 Rinoscopia .....	59
8.7.2 Sinoscopia .....	59
9. Tratamento .....	60
9.1 Antifúngicos: famílias, modo de ação e toxicidade.....	60
9.1.1 Anfotericina B .....	60
9.1.2 Azóis .....	61
9.1.2.1 Azóis sistêmicos .....	61
9.1.2.2 Azóis tópicos .....	63
9.1.3 Equinocandinas .....	64
9.1.4 Terbinafina .....	64
9.2 Aspergilose sino-nasal .....	64
9.2.1 Tratamento sistémico .....	65
9.2.2 Tratamento tópico .....	65
9.2.2.1 Protocolos .....	66
9.2.2.2 Acesso cirúrgico e monitorização pós-cirúrgica .....	69
9.2.3 Tratamento cirúrgico.....	71
9.3 Aspergilose disseminada .....	74
10. Proteómica e secretómica .....	76
11. Prognóstico.....	76
12. O <i>Aspergillus</i> spp. e a saúde pública.....	77
13. Relato de caso clínico .....	82
14. Discussão do caso clínico .....	86
<b>Conclusão.....</b>	<b>88</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>89</b>

## Índice de gráficos

**Gráfico 1** - Distribuição dos pacientes por espécie (n=588). ----- 3

## Índice de tabelas

**Tabela 1** – Distribuição da casuística das três áreas clínicas por família/grupo [n=860 ; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ---- 3

**Tabela 2** – Distribuição da casuística de medicina preventiva por família/grupo [n=67; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 4

**Tabela 3** – Distribuição da casuística da clínica médica por família/grupo [n=586; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 7

**Tabela 4** – Distribuição da casuística de gastroenterologia e glândula anexas por família [n=80; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. IBD (*Inflammatory bowel disease*): doença intestinal inflamatória. ----- 8

**Tabela 5** – Distribuição da casuística de ortopedia por família [n=71; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 9

**Tabela 6** – Distribuição da casuística de infeciologia e parasitologia por família [n=61; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 10

**Tabela 7** – Distribuição da casuística de oncologia por família [n=50; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 12

**Tabela 8** – Distribuição da casuística de dermatologia por família [n=49; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 14

**Tabela 9** – Distribuição da casuística de teriogenologia e neonatologia por família [n=43; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 16

**Tabela 10** – Distribuição da casuística de nefrologia e urologia por família [n=39; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. IRA – insuficiência renal aguda. ----- 17

**Tabela 11** – Distribuição da casuística de cardiologia por família [n=35; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 18

**Tabela 12** – Distribuição da casuística de oftalmologia por família [n=32; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 19

**Tabela 13** – Distribuição da casuística de traumatologia e urgência por família [n=31; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 21

**Tabela 14** – Distribuição da casuística de neurologia por família [n=26; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 22

**Tabela 15** – Distribuição da casuística de pneumologia por família [n=20; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ----- 24

<b>Tabela 16</b> – Distribuição da casuística de endocrinologia por família [n=20; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>25</b>
<b>Tabela 17</b> – Distribuição da casuística de toxicologia por família [n=19; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>26</b>
<b>Tabela 18</b> – Distribuição da casuística de estomatologia por família [n=7; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>27</b>
<b>Tabela 19</b> – Distribuição da casuística de hematologia e imunologia por família [n=3; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>28</b>
<b>Tabela 20</b> – Distribuição da casuística da clínica cirúrgica por família/grupo [n=207; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. ---	<b>28</b>
<b>Tabela 21</b> – Distribuição da casuística da cirurgia de tecidos moles por família [n=120; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>29</b>
<b>Tabela 22</b> – Distribuição da casuística da cirurgia ortopédica e neurocirurgia por família [n=23; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. TPLO – <i>tibial plateau leveling osteotomy</i> (osteotomia de nivelamento da meseta tibial). -----	<b>30</b>
<b>Tabela 23</b> – Distribuição da casuística do restantes procedimentos cirúrgicos não endoscópicos por família [n=41; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>31</b>
<b>Tabela 24</b> – Distribuição da casuística endocirúrgica por família [n=23; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>32</b>
<b>Tabela 25</b> – Listagem de procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos [n=407; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>32</b>
<b>Tabela 26</b> – Listagem de procedimentos complementares laboratoriais [n=299; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. -----	<b>33</b>
<b>Tabela 27</b> – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da cultura a partir de diferentes amostras e temperaturas de incubação no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Billen <i>et al.</i> , 2009a <sup>87</sup> ). -----	<b>53</b>
<b>Tabela 28</b> – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do AGID e cultura no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Pomrantz <i>et al.</i> , 2007 <sup>88</sup> ). -----	<b>54</b>
<b>Tabela 29</b> – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do AGID, ELISA IgG, AGID associado ao ELISA IgG e ELISA GM no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Billen <i>et al.</i> , 2009b <sup>135</sup> ). -----	<b>54</b>
<b>Tabela 30</b> – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do qPCR no diagnóstico da ASN (adaptado de Peeters <i>et al.</i> , 2008 <sup>71</sup> ). -----	<b>55</b>



## Índice de quadros

<b>Quadro 1</b> – Classificação subgenérica e seccional do género <i>Aspergillus</i> segundo Houbraken, Vries e Samson <sup>53</sup> , Hubka <i>et al.</i> <sup>58</sup> e Jurjević <i>et al.</i> <sup>59</sup> . -----	<b>35</b>
<b>Quadro 2</b> – Listagem de toxinas produzidas pelas espécies do género <i>Aspergillus</i> . LDL – <i>Low density lipoproteins</i> (lipoproteínas de baixa densidade) (adaptado de Samanta, 2015 <sup>49</sup> e Wu <i>et al.</i> , 2014 <sup>67</sup> ). -----	<b>37</b>
<b>Quadro 3</b> – Listagem de algumas espécies do género <i>Aspergillus</i> com diferentes perfis de resistência antimicrobiana intrínseca comparativamente com o <i>A. fumigatus</i> . Adaptado de van der Linden <i>et al.</i> <sup>175</sup> . -----	<b>78</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> – Morfologia do conidióforo de duas espécies do género <i>Aspergillus</i> . A - <i>A. fumigatus</i> . B – <i>A. niger</i> . Notar a diferença na forma da vesícula, disposição das cadeias de esporos e presença de metulas (adaptado de Quinn <i>et al.</i> , 2012 <sup>62</sup> ). -----	<b>36</b>
<b>Figura 2</b> – Ilustração de corte sagital da cabeça de um cão denotando a topografia vertical e horizontal longitudinal dos cornetos nasais e etmoturbinados (adaptado de Evans e de Lahunta, 2013 <sup>95</sup> ). -----	<b>40</b>
<b>Figura 3</b> – Ilustração de corte coronal (transversal) da cavidade nasal de um cão ao nível do primeiro dente pré-molar, denotando a topografia vertical e horizontal transversal dos cornetos e meatos nasais (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010 <sup>94</sup> ). -----	<b>41</b>
<b>Figura 4</b> – Imagem de TAC da cabeça de um cão em corte coronal (transversal) ao nível do segundo dente pré-molar, denotando a topografia vertical e horizontal transversal dos cornetos e meatos nasais. 1 – meato nasal dorsal, 2 – Meato nasal médio, 3 – Septo nasal, 4 – Meato nasal comum, 5 – Meato nasal ventral, 6 – Cavidade bucal, 7 – Segundo dente pré-molar, 8 – Corneto nasal ventral, 9 – Corneto nasal dorsal; (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010 <sup>94</sup> ). –	<b>41</b>
<b>Figura 5</b> - Imagem de TAC da cabeça de um cão em corte coronal (transversal) ao nível da cavidade nasal caudal. 1 – Labirinto etmoidal, 2 – Recesso maxilar, 3 – Forâmen maxilar, 4 – Dente molar, 5 – Dente molar, 6 – Corpo da mandíbula, 7 – Cavidade bucal, 8 – Nasofaringe, 9 – Osso zigomático. (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010 <sup>94</sup> ). -----	<b>42</b>
<b>Figura 6</b> – Vista dorsal da anatomia dos seios frontais do cão. A zona a cinzento representa a área constante e a zona a tracejado aquela variável. Em cima está representado o compartimento lateral e em baixo o compartimento rostral (adaptado de Hayes e Demetriou, 2012 <sup>96</sup> ). -----	<b>42</b>
<b>Figura 7</b> – Representação esquemática da imunidade inata num cão com ASN (parte 1). -----	<b>45</b>
<b>Figura 8</b> – Representação esquemática da imunidade inata (parte 2), imunidade adaptativa e sua relação, num cão com ASN. -----	<b>46</b>

- Figura 9** – Despigmentação do plano nasal num *Rottweiler*, sinal clínico sugestivo de ASN (adaptado de Ferreira *et al.*, 2011<sup>113</sup>). ----- **47**
- Figura 10** – Imagens de TAC em corte coronal (transversal) da cabeça de dois cães com tumores nasais. Na esquerda observa-se um carcinoma na cavidade nasal direita e destruição concomitante do osso maxilar. Na direita observa-se um osteocondrossarcoma num *Retriever do Labrador* a obstruir a totalidade das cavidades nasais de ambos os lados e destruição concomitante do septo nasal e osso palatino (seta) (adaptado de Moores e Walker<sup>116</sup>, 2013 e Wisner e Zwingerberger, 2015<sup>117</sup>). ----- **49**
- Figura 11** – Corte histológico de uma lesão granulomatosa no prosencéfalo de um cão com AD corada com metenamina de prata de Grocott. É evidente a presença intralésional de hifas. Ampliação de 40x. (adaptado de Taylor *et al.*, 2015<sup>74</sup>). ----- **52**
- Figura 12** – Radiografia dorsoventral da cabeça de um *Rottweiler* com ASN salientando a rarefação óssea (*i.e.*, destruição dos turbinados) na porção caudal da cavidade nasal esquerda (seta) (adaptado de Ferreira *et al.*, 2011<sup>113</sup>). ----- **56**
- Figura 13** – Radiografia latero-lateral da zona lombar de um Pastor Alemão com AD evidenciando esclerose e lise das placas terminais das vértebras L6 e L7 (seta). Estas alterações são indicativas de discospondilite (adaptado de Schultz *et al.*, 2008<sup>72</sup>). ----- **56**
- Figura 14** – Imagens de TAC em corte coronal (transversal) da cabeça de um *Rottweiler*. À direita, numa secção mais rostral, é visível a destruição dos turbinados na cavidade nasal esquerda (asterisco) com ligeiro espessamento da mucosa. À esquerda, num corte mais caudal, verifica-se a hiperostose (cabeça de seta superior) e osteólise (cabeça de seta inferior) do osso frontal esquerdo, presença de conteúdo consistente com tecido mole no seio frontal ipsilateral (seta grande) e erosão focal da placa crivosa (seta pequena) (adaptado de Wisner e Zwingerberger, 2015<sup>117</sup>). ----- **57**
- Figura 15** – Corte sagital na RM em sequência T2 da região cervical de um cão com AD, evidenciando uma hérnia discal com compressão secundária da espinal medula (seta) (adaptado de Taylor *et al.*, 2015<sup>74</sup>) ----- **58**
- Figura 16** – Rinoscopia com presença de sangue, congestão da mucosa nasal e placa fúngica (asterisco) na porção caudal da cavidade nasal esquerda de uma *Retriever do Labrador* (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda, HVBV). ----- **59**
- Figura 17** – Pastor Alemão com ASN intervencionado conforme descrito por Sissener *et al.*. Note-se a despigmentação na narina esquerda (circunferência), a colocação em decúbito esternal e a tricotomia na região dos seios frontais, os quais foram perfurados e acedidos com sistemas de soro (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda, HVBV). ----- **67**
- Figura 18** – Acesso por sino-rinotomia num cão para instilação de iodopovidona nas cavidades nasais e seios frontais (adaptado de Moore, 2003<sup>165</sup>). ----- **72**
- Figura 19** – Aspeto intraoperatório de um cão submetido a tratamento cirúrgico. À esquerda é visível o interior do seio frontal após remoção do enxerto ósseo, denotando a presença de uma placa fúngica de grandes dimensões no seio frontal esquerdo. À direita observa-se o mesmo cão

com os seios frontais preenchidos com enilconazol em solução a 2%, após lavagem e desbridamento (adaptado de Claeys *et al.*, 2006<sup>166</sup>). ----- 74

**Figura 20** – Aspeto, à rinoscopia, do fundo da cavidade nasal direita do paciente. A cavitação subentende a destruição dos turbinados (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda)

----- 83

**Figura 21** – Secções de TAC, num plano coronal (transversais), da cabeça do paciente, identificadas alfabeticamente de rostral para caudal. A - Secção rostral da cavidade nasal denotando a destruição dos cornetos nasais na cavidade nasal direita com acumulação de conteúdo de atenuação de tecido mole (seta). B - Secção caudal da cavidade nasal denotando destruição dos etmoturbinados e acumulação de conteúdo com atenuação de tecido mole na cavidade nasal (asterisco) e recesso maxilar (seta) direitos. C - Secção rostral dos seios frontais denotando hiperostose do osso frontal direito (setas). D - Secção caudal dos seios frontais denotando a integridade da placa crivosa (seta), não havendo comunicação dos seios frontais com os lobos olfativos do telencéfalo (asterisco) (imagens gentilmente cedidas pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda). ----- 84

## Lista de abreviaturas e siglas

**µHtc** – µHematócrito

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

**AD** – Aspergilose disseminada

**AGID** – *Agar gel immunodiffusion* (Imunodifusão em gel de agarose)

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

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

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

**ASN** – Aspergilose sino-nasal

**AST** – *Aspartate transaminase* (Aspartato aminotransferase)

**BHE** – Barreira hemato-encefálica

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

**BUN** – *Blood urea nitrogen*

**CAMV** – Centro de atendimento médico-veterinário

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

**CCE** – Carcinoma de células escamosas

**CCV** – *Canine coronavirus* (Coronavírus canino)

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

**CE** – Corpo estranho

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

**CMD** – Cardiomiopatia dilatada

**CMH** – Cardiomiopatia hipertrófica

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

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

**Cyp51A** – *Cytochrome p450 51A* (gene Citocromo p450 51A)

**Cyp51B** – *Cytochrome p450 51B* (gene Citocromo p450 51B)

**DA** – Dermatite atópica

**DC** – *Debridment, Cream* (Desbridamento, Creme)

**DD** – Diagnóstico diferencial

**DEC** – *Debridment, Enilconazol, Cream* (Desbridamento, Enilconazol, Creme)

**DM** – *Diabetes mellitus*

**DMI** – *Demethylation inhibitors*

**DNA** – *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)

**DRC** – Doença renal crônica

**e.g.** – *Exempli gratia* (Por exemplo)

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

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

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

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

**Fi** – Frequência absoluta

**FIP** – *Feline infectious peritonitis* (Peritonite infecciosa felina)

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

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

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

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

**fr(%)** – Frequência relativa

**GABA** – *γ-aminobutyric acid* (Ácido γ-aminobutírico)

**GI** – Gastrointestinal

**GM** – Galactomanano

**H3N8** – ver CIV

**HVBV** – Hospital Veterinário do Baixo Vouga  
**i.e.** – *Id est* (Isto é)  
**IECA** – Inibidor da enzima conversora da angiotensina  
**IFN** – *Interferon* (Interferão)  
**Ig** – Imunoglobulina  
**IL** – *Interleukin* (Interleucina)  
**IRA** – Insuficiência renal aguda  
**IRIS** – *International Renal Interest Society*  
**IV** – Intravenoso  
**LCR** – Líquido céfalo-raquidiano (Líquido cerebrospinal)  
**LDL** – *Low density lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)  
**NLR** – *NOD-like receptor*  
**NPH** – *Neutral Protamine Hagedorn*  
**OVH** – Ovariohisterectomia  
**PAMP** – *Pathogen-associated molecular pattern*  
**PAS** – *Periodic acid-Schiff*  
**PBMC** – *Peripheral blood mononuclear cells*  
**PCR** – *Polymerase chain reaction*  
**PLI** – *Pancreatic lipase immunoreactivity* (Imunorreatividade da lipase pancreática)  
**PO** – *Per os* (Via oral)  
**PRR** – *Pattern-recognition receptor*  
**Pu/Pd** – Poliúria e polidipsia  
**P<sub>ur</sub>/C<sub>ur</sub>** – Rácio proteinúria-creatinúria  
**PZI** – *Protamine zinc insulin*  
**qPCR** – PCR quantitativo (em tempo real)  
**RLP** – Rinite linfoplasmocítica  
**RM** – Ressonância magnética  
**SC** - subcutâneo  
**SDMA** – *Symmetric Dimethylarginine* (Dimetilarginina simétrica)  
**SiD** – *Semel in die* (Uma vez por dia)  
**SNC** – Sistema nervoso central  
**TAC** – Tomografia axila computadorizada  
**Th** – Linfócito T *helper*

**TLI** – *Trypsin-like immunoreactivity* (Imunorreatividade semelhante à da tripsina)  
**TLR** – *Toll-like receptor*  
**TNF** – *Tumor necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)  
**TPLO** – *Tibial plateau leveling osteotomy* (Osteotomia de nivelamento da meseta tibial)  
**TR<sub>34</sub>/L98H** – Repetição em tandem com 34 nucleótidos e mutação pontual com substituição da lisina por histidina no códon 98  
**TR<sub>46</sub>/Y121F/T289A** – Repetição em tandem com 46 nucleótidos, mutação pontual com substituição da tirosina por fenilalanina no códon 121 e mutação pontual com substituição da treonina por alanina no códon 289  
**TSA** – Teste de suscetibilidade aos antibióticos  
**TSH** – *Thyroid stimulating hormone* (Hormona estimulante da tiroide)  
**VGG** – *Vaccination Guidelines Group*  
**VPN** – Valor preditivo negativo  
**VPP** – Valor preditivo positivo  
**WSAVA** – *World Small Animal Veterinary Association*

## **Introdução**

O presente relatório incide nas atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora.

O supracitado estágio teve lugar no Hospital Veterinário do Baixo Vouga (HVBV), no concelho de Águeda, durante o período compreendido entre 1 de Setembro de 2015 e 31 de Janeiro de 2016, sob a orientação interna da Doutora Catarina Lavrador e orientação externa da Dr.ª Sónia Miranda.

O HVBV possui dois consultórios gerais, um consultório para gatos, uma sala de visitas, uma sala de ecografia, uma de radiografia, uma de cirurgia, uma de endoscopia, um internamento geral, um internamento para gatos, outro para infectocontagiosos, uma unidade de cuidados intensivos, uma maternidade e um laboratório de análises. Consequentemente, o HVBV funciona no horário permanente de 24 horas, com serviço de consultas, internamento, cirurgia de tecidos moles e ortopédica, endoscopia, ecografia, urgências e consultas ao domicílio.

O seu corpo clínico é constituído tanto por médicos veterinários, como por enfermeiros e auxiliares, sendo também um local de realização de estágios extracurriculares e curriculares.

Os estagiários exercem a sua atividade num sistema rotativo, passando por todos os serviços. Os fins-de-semana são alternadamente distribuídos.

O estágio curricular teve por fim a consolidação do conhecimento adquirido ao longo dos cinco anos de aulas do curso por meio da inserção no meio laboral. Desta forma, foi possível a aquisição de competências tanto na clínica médico-preventiva, como cirúrgica, fundamentais ao bom desempenho da futura profissão. Ao longo deste estágio foi reunida informação sobre os casos acompanhados e os procedimentos assistidos e/ou realizados. Esta informação culminou na elaboração do presente relatório.

Este relatório divide-se em duas secções. A primeira corresponde a um relatório de casuística onde são apresentados e tratados estatisticamente os dados referentes aos procedimentos e casos acompanhados na medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e outros procedimentos realizados ou assistidos.

A segunda secção figura o estudo particular de uma entidade clínica acompanhada no exercício do estágio, nomeadamente a aspergilose canina. Primeiramente é feita uma revisão da literatura sobre a matéria. Posteriormente relata-se e discute-se um dos dois casos acompanhados durante o estágio, mais especificamente o de um cão de raça Pastor Alemão, com dez anos de idade na altura da consulta (atualmente 11 anos).

## I. Relatório de casuística

Esta secção engloba quatro componentes: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica e outros procedimentos. As mesmas são discutidas por esta ordem.

Em cada uma das componentes são apresentadas alfabeticamente - excetuando a última - em tabelas as entidades clínicas ou procedimentos em causa com as respetivas frequência absoluta (Fi) e frequência relativa [fr(%)]. Nas três primeiras partes, remetentes à clínica, é adicionalmente apresentada a frequência absoluta de cada família taxonómica e/ou grupo (*i.e.*, exóticos) (Fip).

Das 16 áreas médicas conceptualizadas neste relatório, 13 delas são acompanhadas de uma breve revisão bibliográfica. A maioria delas debruça-se sobre a doença mais frequente na área em questão. De forma contrastante, em três das áreas médicas, nomeadamente a dermatologia, a cardiologia e a neurologia, esta tendência é subvertida. A dermatologia contempla uma revisão sobre a dermatite atópica canina, por se apresentar como uma entidade clinicamente relevante, independentemente do número reduzido de casos verificados durante o estágio. Na cardiologia segue uma revisão sobre a cardiomiopatia dilatada felina a título da expressão atípica registada durante o exercício do estágio. Na neurologia apresenta-se uma revisão sobre a epilepsia primária/idiopática canina, cuja razão se prende pelo acompanhamento intensivo dos casos contabilizados. Três áreas médicas não são acompanhadas de revisão, nomeadamente a “traumatologia e urgência”, a “estomatologia” e a “hematologia e imunologia”. A justificação para as duas últimas prende-se com o facto da reduzida representatividade desta casuística específica no total de casos acompanhados. A primeira justifica-se pela variabilidade da casuística que não indica uma afeção claramente prevalente sobre as restantes.

A última componente do relatório de casuística refere-se a procedimentos complementares de diagnóstico desempenhados no ato da consulta, internamento ou cirurgia. Estes estão apresentados de forma independente da clínica, para que a sua mensuração seja facilitada e porque, apesar de alguns o serem, a maioria não estar afeta a uma área clínica em particular.

Para efeitos deste relatório, conceptualiza-se o termo “caso” como sendo: na primeira componente, qualquer procedimento médico-preventivo; na segunda componente, qualquer entidade clínica (*i.e.*, doença), tenha sido ela ou não motivo de consulta; na terceira componente, qualquer procedimento odontológico, cirúrgico e/ou endocirúrgico com recurso a sedação ou anestesia. O número total de casos não teve a adição dos itens evidenciados na quarta componente.

O número de pacientes é inferior ao número de casos seguidos, uma vez que muitos pacientes possuíam mais do que uma doença e porque muitos dos casos contemplados na clínica médica culminaram em procedimentos também listados na clínica cirúrgica.

É de referir ainda que, independentemente da casuística do HVBV, são contabilizados somente os casos em que houve um acompanhamento adequado com fim a este relatório.

Entenda-se que, nas tabelas e gráficos apresentadas seguidamente, o termo “Exóticos” remete para qualquer espécie ou conjunto de espécies que não a canina ou felina. Quando, em

vez deste termo, aparecer o de uma família específica (*i.e.*, psitacídeos, cavídeos ou suídeos), subjaz-se que, dos exóticos, somente pacientes dessas famílias foram acompanhados na área em questão, não havendo necessidade de mencionar nas tabelas as restantes famílias.

### 1. Áreas clínicas e espécies contempladas

Observando os dados relativos à distribuição das espécies, verifica-se que a mais frequente foi a canina (*Canis lupus familiaris*) com uma fr(%) de 72,6% (n=427). A segunda mais frequente foi a espécie felina (*Felis catus*), tendo perfeito 26,2% (n=154). Com menor representatividade, apareceram à consulta dois papagaios-cinzentos (*Psittacus erithacus*) (0.3%), um papagaio-de-frente-azul (*Amazona aestiva*) (0.2%), um papagaio-eclétus (*Eclectus roratus polychlorus*), uma arara-de-asa-verde (*Ara chloropterus*), um porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*) e um porco vietnamita (*Sus scrofa domesticus*). Estes dados são relativos ao número de animais, não ao número de casos. O total de animais acompanhados foi, portanto, 588 (Gráfico 1).

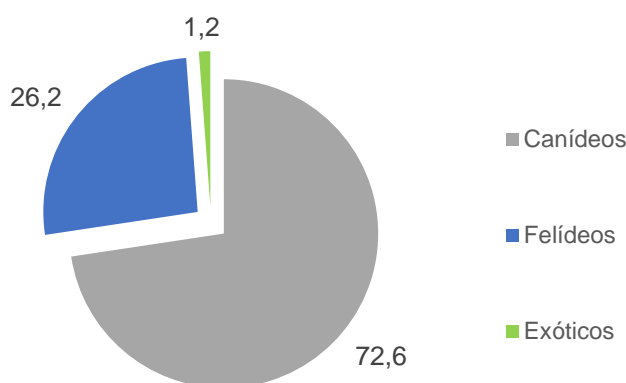


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes por espécie (n=588).

Quanto às três áreas clínicas estabelecidas, aquela com maior representatividade foi a clínica médica com 586 casos (68,1%), seguindo-se a clínica cirúrgica com 207 casos (24,1%) e, por fim, a medicina preventiva com 67 casos (7,8%). Desta forma, o total de casos acompanhados é 860 (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da casuística das três áreas clínicas por família/grupo [n=860 ; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Área clínica	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Medicina preventiva	59	7	1	67	7,8
Clínica médica	444	136	6	586	68,1
Clínica cirúrgica	152	52	3	207	24,1
<b>Total</b>	<b>655</b>	<b>195</b>	<b>10</b>	<b>860</b>	<b>100</b>

#### 1.1 Medicina preventiva

Atualmente os atos de medicina preventiva incluem procedimentos como a vacinação, a desparasitação, identificação eletrônica, aconselhamento e planeamento dietético, aconselhamento comportamental e emissão de passaportes, atestados de saúde e de outros documentos de vigilância médico-veterinária. São uma fatia importante da atividade, pois



previnem doenças, incluindo zoonoses e permitem fazer o seu controlo documental, contribuindo de forma importante para a saúde pública e animal.

**Tabela 2 – Distribuição da casuística de medicina preventiva por família/grupo [n=67; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Medicina Preventiva	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Psitacídeos		
<b>Vacinação</b>	24	0	0	24	35,8
<b>Desparasitação</b>	30	7	0	37	55,2
<b>Identificação eletrónica</b>	5	0	1	6	9,0
<b>Total</b>	59	7	1	67	100

Neste caso são destacados os atos de vacinação, desparasitação e identificação eletrónica. A desparasitação abrange tanto a externa, como a interna. O ato mais frequente foi a desparasitação, com uma fr(%) de 55,2% (n=37). A vacinação está na posição abaixo, com 35,8% (n=24). Por último está a identificação eletrónica, com 9% (n=6). A larga maioria dos procedimentos foi efetuada nos canídeos (Tabela 2). O psitacídeo aqui contabilizado é um papagaio-de-frente-azul.

Em natureza, as vacinas podem ser classificadas como vivas (infeciosas) ou mortas (não infeciosas; inativadas). Vacinas vivas contêm organismos vivos viáveis, mas atenuados (com virulência reduzida) de modo a gerar uma reação imunitária adequada através de níveis baixos de infeção. Geralmente têm uma imunogenicidade superior às vacinas mortas, especialmente se administradas por determinadas vias. No caso de animais com falta de transferência da imunidade passiva, uma única dose é usualmente imunizante. As vacinas mortas consistem em organismos mortos ou parte deles, antígenos naturais ou sintéticos, ou porções de ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonuclei acid* – DNA) que codifiquem esses mesmos antígenos. Estas têm um menor potencial imunogénico, necessitando da adição de adjuvantes e da administração de reforços<sup>1</sup>.

O *Vaccination Guidelines Group* (VGG) da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) estabeleceu que existem vacinas fundamentais (*core*), não fundamentais (*non-core*) e não recomendadas. Vacinas fundamentais são aquelas que devem ser administradas a todos os cães e gatos, conferindo-lhes imunidade contra doenças infecciosas de importância global, respeitando sempre as respetivas posologias. Vacinas não fundamentais são as que devem ou não ser administradas aos cães e gatos em função de fatores como a localização geográfica, o custo-benefício associado e o estilo de vida do animal. As vacinas não recomendadas são as que têm, até à data, poucos ou nenhuns estudos que fundamentem a sua utilização<sup>1</sup>.

As vacinas fundamentais são, em cães, as que conferem proteção contra a esgana (*canine distemper virus* – CDV), tipos 1 e 2 do adenovírus canino (*canine adenovirus types 1 and 2*; CAV-1 e -2) e parvovírus canino tipo 2 (*canine parvovirus type 2*; CPV-2) e suas variantes. Em gatos são as que imunizam contra o parvovírus felino (*feline panleukopenia virus*; FPV), o calicivírus felino (*feline calicivirus*; FCV) e o tipo 1 do herpesvírus felino (*feline herpesvirus type 1*; FHV-1). Uma vez que a raiva é uma zoonose e que o aparecimento dos primeiros sinais clínicos implicam geralmente um mau prognóstico, em Portugal é imposta legalmente a administração de vacinas

imunizantes contra o vírus da raiva a todos os cães, através do Decreto-Lei n.º 313/2003, o que torna a vacina antirrábica fundamental<sup>2</sup>. Em países onde seja endémica a raiva, o VGG advoga que vacinação antirrábica deve ser considerada fundamental, quer em cães, quer em gatos<sup>1</sup>.

As vacinas não fundamentais são aquelas que imunizam contra os agentes da laringotraqueíte infecciosa canina (*canine parainfluenza virus*, CPiV; *Bordetella bronchiseptica*), borreliose (*Borrelia burgdorferi*), leptospirose (*Leptospira interrogans* serovariedades *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*, *Grippotyphosa* e *Australis*) e gripe canina (*canine influenza virus*; CIV; H3N8), no caso do cão e contra o vírus da leucose felina (*feline leukaemia virus*; FeLV), o vírus da imunodeficiência felina (*feline immunodeficiency virus*; FIV) e clamidiose (*Chlamydia felis*), no caso dos gatos<sup>1</sup>.

As vacinas não recomendadas são as imunizantes contra o coronavírus canino (*canine coronavirus*; CCV) e a peritonite infecciosa felina (*feline infectious peritonitis*; FIP)<sup>1</sup>.

Como referido anteriormente, segundo o Decreto-Lei n.º 313/2003, revogado e acrescido da Portaria n.º 264/2013 e do Despacho n.º 3799/2015, a vacinação antirrábica é obrigatória em todos os cães com mais de três meses de idade no território português. Adicionalmente, este ato vacinal só poderá ser efetuado caso o animal esteja identificado eletronicamente<sup>2-4</sup>. O médico veterinário responsável deve indicar a data da vacinação seguinte no boletim sanitário do paciente, tendo em atenção as especificações da vacina relativamente à duração da imunização<sup>3,4</sup>.

Os recém-nascidos estão protegidos contra a maior parte dos agentes infecciosos nas primeiras semanas de vida. Contudo, os anticorpos maternos perdem o seu efeito protetor por volta das oito a doze semanas de vida, altura em que os animais ficam mais suscetíveis aos agentes infecciosos. Uma vacinação precoce resultaria na formação de complexos anticorpo (maternal) – antigénio (vacinal), o que não só impediria a imunização ativa (vacinação), como causaria também a depleção dos anticorpos maternos, diminuindo, portanto, a imunidade passiva. Por esta razão, é recomendado que a vacinação fundamental em cachorros e gatinhos seja efetuada a partir das seis a oito semanas de idade, altura em que o título de anticorpos maternos já não implicará uma interferência com os antigénios vacinais<sup>1</sup>.

O protocolo vacinal em cães recomendado no HVBV inicia-se às seis semanas com uma vacina bivalente (Nobivac® Puppy DP, MSD) imunizante contra o vírus da esgana e o parvovírus canino. Três a quatro semanas depois inicia-se a associação entre uma vacina tetravalente (Nobivac® DHPPi, MSD) com outra imunizante contra quatro serovariedades da *Leptospira interrogans* (Nobivac® L4, MSD). Novamente três a quatro semanas depois repete-se esta associação, tendo sempre o cuidado de terminar este protocolo depois das 12 semanas de idade e repetindo o reforço da DHPPi + L4 anualmente. Aos seis meses de idade é, por fim, administrada a vacina antirrábica (Nobivac® Rabies, MSD). A vacina DHPPi imuniza contra o vírus da esgana, o vírus da hepatite infecciosa canina tipo 1 e 2, o vírus da parvovirose canina e o vírus da parainfluenza canina, um dos agentes da laringotraqueíte infecciosa canina, mais comumente designada de tosse do canil. As serovariedades abrangidas pela vacina L4 são a *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa* e *Australis*.

Em gatos, o protocolo tem início às oito semanas com uma vacina tetravalente (Purevax® RCPCh, Merial). O seu reforço é administrado após três a quatro semanas. Se o paciente felino tiver acesso ao exterior ou conviver com gatos que tenham acesso ao exterior, é recomendada a vacinação contra o vírus da leucose felina, desde que ele acuse ser serologicamente negativo para o vírus. Para este fim, o HVBV utiliza a vacina Leucogen® (Virbac). A sua primeira administração é simultânea ao reforço da RCPCh, sendo o seu reforço administrado três a quatro semanas depois. A RCPCh protege contra o hespervírus felino tipo 1, o calicivírus felino, o vírus da panleucopénia felina e *Chlamydia felis*. A Leucogen® protege contra o vírus da leucose felina.

Em gatos, o desenvolvimento de sarcomas no local de injeção de vacinas e fármacos está descrito na bibliografia desde 1991<sup>5</sup>. Um estudo indica que cerca de 13% das citologias e histopatologias de pele realizadas em gatos corresponde a sarcoma no local de injeção<sup>6</sup>. Outro refere que mais de 13% das histopatologias dos tecidos recolhidos em gatos e 45% das citologias e histopatologias em massas cutâneas e subcutâneas em gatos correspondem a sarcomas em locais de administração de injetáveis<sup>7</sup>. A faixa etária de ocorrência é preferencialmente entre os oito e onze anos de idade, não havendo predisposição racial, nem sexual. Tendencialmente, a forma ocorrente é o fibrossarcoma, no entanto, este não é o único sarcoma descrito<sup>6</sup>. Woodward propôs em 2011 que o aparecimento destes sarcomas tem correlação com um processo inflamatório crónico, que culmina no dano do DNA e na proliferação celular, revelando-se sob a forma de um sarcoma. Este autor propôs ainda que nesta reação inflamatória crónica o ponto crítico pode não tanto ser o adjuvante, a vacina ou o fármaco administrados, mas sim o próprio dano aquando da inserção de agulhas e outros instrumentos nos tecidos<sup>8</sup>.

De modo a prevenir e permitir uma melhor abordagem a estes tumores, é aconselhado pelo VGG: sempre que possível, evitar vacinas com adjuvante; administrar injetáveis noutra região que não a interescapular; administrar preferencialmente na pele dos membros ou da parede lateral do tórax ou abdómen; alternar os locais de administração, registando-os sempre no historial ou boletim sanitário do animal; reportar os casos à entidade nacional competente<sup>1</sup>, ou seja, o Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, no caso de Portugal. Em 2014 a cauda foi sugerida como local de administração de vacinas em gatos, devido à eficácia de imunização, mas também à possibilidade de amputação<sup>9</sup>. O VGG está a par deste estudo e diz que, sendo uma opção promissora, mais estudos deverão ser feitos para garantir a segurança do procedimento<sup>1</sup>.

## 1.2 Clínica médica

A clínica médica foi dividida em 16 áreas, conforme representado na Tabela 3. Os exóticos contabilizados incluem dois papagaios-cinzentos, um papagaio-eclétus e uma arara-de-asa-verde, pertencentes à família dos psitacídeos, um porquinho-da-índia, pertencente à família dos cavídeos e um porco vietnamita, pertencente à família dos suídeos (Tabela 3).

Em todas as áreas o número de casos em canídeos foi superior ao das outras famílias, excetuando na nefrologia e urologia, onde predominam os pacientes felídeos, e na estomatologia, onde estão contemplados igual número de canídeos e felídeos. Em suma, a

família mais frequente foi a canídea. As 16 áreas médicas estão dispostas por ordem decrescente de frequência, sendo abordadas seguidamente de forma individual pela mesma ordem (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da casuística da clínica médica por família/grupo [n=586; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Clínica médica	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeo	Felídeo	Exótico		
Gastroenterologia	58	18	4	80	13,7
Ortopedia	62	9	0	71	12,1
Infeciologia e Parasitologia	42	19	0	61	10,4
Oncologia	39	11	0	50	8,5
Dermatologia e Alergologia	39	10	0	49	8,4
Teriogenologia e Neonatologia	40	3	0	43	7,3
Nefrologia e Urologia	17	22	0	39	6,7
Cardiologia	27	8	0	35	6,0
Oftalmologia	18	14	0	32	5,5
Traumatologia e Urgência	26	5	0	31	5,3
Neurologia	18	8	0	26	4,4
Pneumologia	16	3	1	20	3,4
Endocrinologia	20	0	0	20	3,4
Toxicologia	16	3	0	19	3,2
Estomatologia	3	3	1	7	1,2
Hematologia e Imunologia	3	0	0	3	0,5
<b>Total</b>	<b>444</b>	<b>136</b>	<b>6</b>	<b>586</b>	<b>100</b>

### 1.2.1 Gastroenterologia e glândulas anexas

A gastroenterologia abrange a patologia e clínica das porções do trato gastrointestinal (GI) aborais à cavidade bucal e também as das glândulas anexas. Esta foi a mais comum de todas as áreas médicas, totalizando 80 casos, o correspondente a 13,7% da clínica médica (Tabela 3). A afeção mais frequente foi a gastroenterite inespecífica, com nove casos (11,3% da casuística gastroenterológica), cinco em canídeos, dois em felídeos e dois em psitacídeos. Os exóticos contabilizados incluem uma arara-de-asa-verde, um papagaio-eclétus e dois papagaios-cinzentos. Nenhum caso foi contabilizado em cavídeos ou suídeos. Somando os casos de pancreatite com os de enterite/colangite/pancreatite (associação comumente designada “triadite”), também a pancreatite per fez nove casos (11.3%) (Tabela 4).

A pancreatite, inflamação do pâncreas exócrino, é a afeção pancreática mais incidente no cão e no gato. Ela pode ser classificada nas formas não necrótica, na qual predomina o edema intersticial, sendo menos grave e porventura reversível; e forma necrótica, mais severa e muitas vezes de curso fatal, com prognóstico reservado a pobre<sup>10</sup>. Apesar da maior parte dos casos ser considerada idiopática, alguns fatores de risco parecem estar associados, como a dieta, obesidade, raça, cirurgia prévia, hipertrigliceridemia, endocrinopatias, infeções e reações adversas a fármacos. Os cães têm tendencialmente uma evolução aguda<sup>10</sup>.

Os sinais clínicos mais frequentes são a anorexia, vômito (com ou sem sangue), fraqueza, poliúria e polidipsia (Pu/Pd) e diarreia (com ou sem sangue), muitas vezes causados, não pela pancreatite *per se*, mas por doenças concomitantes, como a *diabetes mellitus*. Ao exame físico

é frequente detetar desidratação, dor abdominal, febre e icterícia. A ocorrência simultânea de vômito e dor abdominal é sugestiva de pancreatite, não se devendo, porém, deixar de procurar outras possíveis causas (e.g., corpo estranho GI, pancreatite). Estados mais avançados e severos podem culminar em choque, hipotermia, sopros cardíacos, taquicardia, diátese hemorrágica, ascite e massa abdominal palpável<sup>10</sup>. Os gatos têm preferencialmente uma evolução crónica<sup>11</sup> e, comparativamente aos cães, apresentam menos comumente sinais gastrointestinais<sup>12</sup>.

**Tabela 4 – Distribuição da casuística de gastroenterologia e glândula anexas por família [n=80; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. IBD (*Inflammatory bowel disease*): doença intestinal inflamatória.**

Gastroenterologia e glândulas anexas	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeo	Felídeo	Psitacídeo		
Abcesso esofágico intramural	1	0	0	1	1,3
Colangiohepatite	0	2	0	2	2,5
Corpo estranho esofágico	2	1	0	3	3,8
Corpo estranho intestinal	4	0	0	4	5,0
Desbiose intestinal	0	3	0	3	3,8
Dilatação e torção gástrica	2	0	0	2	2,5
Dilatação gástrica	6	0	0	6	7,5
Enterite/Colangite/Pancreatite	0	3	0	3	3,8
Fecaloma	6	2	0	8	10,0
Gastrite crónica	1	0	0	1	1,3
Gastroenterite hemorrágica	8	0	0	8	10,0
Gastroenterite inespecífica	5	2	2	9	11,3
Gastroenterite por indiscrição alimentar	4	0	0	4	5,0
Gastropatia pilórica hipertrófica	1	0	0	1	1,3
Hepatite crónica	1	0	0	1	1,3
IBD	Enterite linfoplasmocítica	2	0	2	2,5
	Gastrite linfoplasmocítica-granulomatosa	1	0	1	1,3
	Gastroduodenite linfoplasmocítica	1	0	1	1,3
Intussusceção intestinal	1	0	0	1	1,3
Lipidose hepática	0	1	0	1	1,3
Megacólon	0	1	0	1	1,3
Megaesófago	2	0	0	2	2,5
Obstrução do canal colédoco	0	1	0	1	1,3
Pancreatite	5	1	0	6	7,5
Perfuração intestinal	0	1	0	1	1,3
Peritonite	2	0	0	2	2,5
Prolapso rectal	1	0	0	1	1,3
Queimadura do papo	0	0	2	2	2,5
Úlcera gastrointestinal	2	0	0	2	2,5
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Atualmente considera-se que o teste serológico mais sensível e específico no diagnóstico da pancreatite é a imunoreatividade da lipase pancreática (*pancreatic lipase immunoreactivity*; PLI), quer em cães<sup>13</sup>, quer em gatos<sup>14</sup>. A este teste deve ser associada a ecografia abdominal<sup>10</sup>.

A abordagem terapêutica passa pela fluidoterapia<sup>15</sup>, como forma de reposição do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base gerados pelo vômito e diarreia; alimentação oral ou parenteral<sup>16</sup>; transfusão de sangue ou derivados do sangue, como o plasma fresco congelado, uma vez que o plasma possui naturalmente inibidores das enzimas pancreáticas e também pelo aporte de

fatores de coagulação<sup>17</sup>; analgesia com, por exemplo, buprenorfina nos casos moderados ou metadona nos casos mais severos para controle da dor abdominal<sup>10</sup>; antieméticos, como o maropitant<sup>18</sup>, dolasetron e ondasetron, a fim de reduzir as perdas hidroeletrólíticas e aumentar o conforto; e antibioterapia profilática, segundo alguns autores, apesar de não haver consenso, nem estudos decisivos sobre o assunto<sup>10</sup>.

### 1.2.2 Ortopedia

Em ortopedia nenhum caso foi registrado em exóticos, mas somente em canídeos e felídeos. Os canídeos foram a família com maior representatividade e a afeição mais frequente foi a fratura óssea, totalizando 60,8% da casuística. Dentro desta, a mais comum foi a fratura do osso coxal, com 11,3% da casuística ortopédica. Em felídeos somente nove casos foram contabilizados, estando oito deles no grupo das fraturas.

Tabela 5 – Distribuição da casuística de ortopedia por família [n=71; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Ortopedia		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Artrose do carpo		1	0	1	1,4
Artrose úmero-radio-ulnar		1	0	1	1,4
Discospondilose		4	0	4	5,6
Displasia da anca		3	0	3	4,2
Displasia do cotovelo		2	0	2	2,8
Fissura metacarpiana		1	0	1	1,4
Fratura	Coxal	6	2	8	11,3
	Fémur	5	2	7	9,9
	Fíbula	1	0	1	1,4
	Mandíbula	4	2	6	8,5
	Rádio	7	0	7	9,9
	Tíbia	5	2	7	9,9
	Ulna	7	0	7	9,9
Luxação coxofemoral		2	1	3	4,2
Luxação patelar medial		3	0	3	4,2
Miosite/Tendinite/Desmíte		1	0	1	1,4
Não união do processo ancóneo		1	0	1	1,4
Necrose asséptica da cabeça do fémur		2	0	2	2,8
Osteocondrite dissecante		1	0	1	1,4
Panosteíte		1	0	1	1,4
Rotura do ligamento cruzado cranial		4	0	4	5,6
<b>Total</b>		<b>62</b>	<b>9</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

A abordagem às fraturas ósseas está dependente de uma miríade de fatores. Por isso mesmo surgiu a necessidade de criar sistemas de avaliação e classificação das fraturas que permitam, com celeridade, aferir qual a gravidade da situação e que abordagens médicas e/ou cirúrgicas são possíveis e aconselhadas. Um desses sistemas categoriza os fatores intervenientes em três grupos: fatores mecânicos, biológicos e clínicos. Cada grupo dispõe os respectivos fatores sob a forma de uma escala numerada de 1 a 10 pontos<sup>19</sup>.

Os fatores mecânicos permitem inferir qual a rigidez da osteossíntese necessária. São considerados fatores mecânicos a redutibilidade da fratura, o número de membros afetados,

eventuais doenças pré-existentes e o tamanho do paciente (grande, médio ou pequeno porte). Os fatores biológicos indicam indiretamente a duração do tempo de fixação necessária ao osso, por extrapolação da rapidez de formação do calo ósseo. Os fatores biológicos contemplam a idade do paciente, o seu estado hígido, a quantidade de tecido mole envolvente, a natureza do osso (*i.e.*, cortical ou esponjoso), o estado de oclusão da fratura (*i.e.*, exposta ou fechada) e a energia do impacto que a originou (*i.e.*, alta ou baixa). Os fatores clínicos são inerentes ao proprietário e ao paciente. São eles a cooperação por parte do proprietário, a cooperação por parte do paciente, o nível de conforto necessário e a estoicidade do paciente. A pontuação é considerada baixa de 1 a 3, moderada de 4 a 7 e alta de 8 a 10, sendo a favorabilidade do prognóstico proporcional à pontuação<sup>19</sup>.

### 1.2.3 Infeciologia e Parasitologia

A infeciologia e parasitologia foram conjuntamente a terceira área mais comum, somando 10,4% (n=61) da clínica médica, sendo novamente os canídeos os mais frequentes (Tabela 3). Não houve registo de nenhum caso infeccioso ou parasitário em exóticos. A afeção mais comum foi a gastroenterite parvovírica, com 21,3% (n=13) da casuística. Em gatos a entidade mais frequente foi a síndrome coriza (n=4; 6,6%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição da casuística de infeciologia e parasitologia por família [n=61; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Infeciologia e Parasitologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Aspergilose sinonasal	2	0	2	3,3
Babesiose	3	0	3	4,9
Coriza	0	4	4	6,6
Dermatofitose	1	1	2	3,3
Dirofilariose	2	0	2	3,3
Erliquiose	2	0	2	3,3
Imunodeficiência vírica felina	0	2	2	3,3
Isosporose	4	1	5	8,2
Laringotraqueíte infecciosa canina	1	0	1	1,6
Leishmaniose	2	0	2	3,3
Leptospirose	6	0	6	9,8
Leucose vírica felina	0	2	2	3,3
Micoplasmose	0	1	1	1,6
Otite otodécica	0	2	2	3,3
Panleucopénia	0	2	2	3,3
Parvovirose	13	0	13	21,3
Pasteurelose	0	1	1	1,6
Riquetsiose	1	0	1	1,6
Sarna psoróptica	1	0	1	1,6
Sarna sarcóptica	0	1	1	1,6
Toxocarose	4	0	4	6,6
Toxoplasmose	0	2	2	3,3
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>19</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

Supõe-se que o designado parvovírus canino tipo 2 (CPV-2) tenha surgido no final da década de 1970 através de um processo de adaptação evolutiva a partir de um parvovírus de

carnívoros semelhante ao vírus da panleucopénia felina (FPV), também ele um parvovírus<sup>20</sup>. Na década de 1980, a partir do CPV-2, surgiram três novas variantes com importância clínica, que acabaram por substituir o vírus original. São elas o CPV-2a, 2b e 2c<sup>21,22</sup>.

Após infeção via oro-nasal e disseminação através do tecido linfóide, o vírus atinge as criptas do intestino delgado, replicando-se e destruindo-as<sup>21</sup>. Uma vez que o epitélio das criptas (secretor) se diferencia enquanto migra em direção às vilosidades (absortivas), verifica-se uma diarreia por má absorção. O período de incubação das três variantes mais recentes varia entre os quatro a seis dias, sendo os sinais clínicos mais comuns a anorexia, depressão, vômito, diarreia com muco e/ou sangue (melena ou hematoquésia) e desidratação. A leucopénia é um achado laboratorial comum. A morte pode ocorrer tão cedo quanto dois dias pós-exposição, estando muitas vezes associada a coagulação intravascular disseminada, ou septicémia por bactérias - geralmente Gram-negativo -, ou ambas<sup>22</sup>. Em cachorros *in utero* ou seronegativos com duas a três semanas de vida, o vírus pode infectar de forma inaparente os miocardiócitos, provocando uma miocardite aguda fatal. Todavia esta forma é rara, devido à transferência de imunidade passiva<sup>21</sup>.

O diagnóstico é muitas vezes clínico e presuntivo, contudo, a sintomatologia causada pelo parvovírus canino é similar à causada por outros vírus, como o coronavírus (principalmente), adenovírus, morbilivírus, rotavírus, reovírus e norovírus, ou parasitas<sup>21</sup>. Caso se pretenda confirmar o parvovírus canino como agente etiológico, há que recorrer a meios laboratoriais. Uma opção são os *kits* rápidos de deteção antigénica nas fezes, fundamentalmente testes *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), vantajosos por serem de uso hospitalar, rápidos e altamente específicos. No entanto têm uma sensibilidade média a baixa. O teste de hemaglutinação é outra opção, possuindo uma especificidade ligeiramente superior ao teste ELISA, apesar de somente poder ser reproduzido em meio laboratorial e de também ele ser pouco sensível. Os testes de diagnóstico molecular, como o da polimerização em cadeia (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) possuem uma sensibilidade muito superior. O PCR em tempo real (qPCR), sendo também muito sensível, tem ainda a vantagem de permitir estimar a carga viral. A desvantagem destes dois prende-se novamente com o facto de apenas poderem ser realizados em ambiente laboratorial<sup>21,22</sup>.

O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Um dos pilares é a fluidoterapia para reposição do equilíbrio hídrico e eletrolítico. Caso o paciente esteja com deficiências específicas, como por exemplo, hipocalémia e/ou hipoglicémia, os fluidos administrados devem ser suplementados conforme as necessidades. Uma vez que ocorre a disrupção da barreira hemato-intestinal, outro pilar do tratamento passa pela administração preventiva de antibióticos, como forma de prevenção de infeções bacterianas. Os antibióticos utilizados devem, em associação, cobrir um largo espectro (*i.e.*, bactérias Gram-negativo, Gram-positivo e anaeróbios). O uso de antieméticos é recomendado visando a redução do desconforto do paciente e sobretudo das perdas hidroeletrólíticas geradas pelo vômito. A alimentação e ingestão de água (forçadas ou não) devem iniciar-se tão cedo quando possível, excetuando enquanto o vômito for continuado<sup>22</sup>.



### 1.2.4 Oncologia

A oncologia perfez 8,5% da clínica médica, com 50 casos (Tabela 3). O tumor mais comum foi o carcinoma mamário, com dois casos em cadelas e quatro em gatas. O linfoma, com registro em quatro canídeos e um felídeo, foi o segundo tumor mais comum. Em nenhum exótico presente à consulta foram diagnosticados tumores benignos e/ou malignos (Tabela 7).

Durante o estágio foram contabilizadas 26 massas de natureza indeterminada (duas cutâneas, duas subcutâneas, uma nasal, uma palpebral, uma intratorácica, uma intracardíaca, duas hepáticas, três esplênicas, uma pancreática, uma vesical, quatro intra-abdominais, duas testiculares, uma prostática e quatro mamárias) por inacessibilidade ao local da mesma, inconclusividade do resultado histopatológico e/ou falta de consentimento por parte dos proprietários para a realização de biópsia incisional ou excisional. Por esta razão, não foram incluídas na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição da casuística de oncologia por família [n=50; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Oncologia		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Adenocarcinoma	Endometrial	0	1	1	2,0
	Nasal	1	0	1	2,0
	Mamário	2	0	2	4,0
Adenoma	Glândulas hepatóides	2	0	2	4,0
	Mamário	1	0	1	2,0
Carcinoma	Células escamosas	0	3	3	6,0
	Histiocítico cutâneo	1	0	1	2,0
	Mamário	2	4	6	12,0
	Nasal	2	0	2	4,0
	Prostático	1	0	1	2,0
Cistadenocarcinoma ovárico		1	0	1	2,0
Epitelioma cutâneo		1	0	1	2,0
Hemangiossarcoma esplênico		1	0	1	2,0
Hiperplasia nodular benigna	Baço	2	0	2	4,0
	Fígado	1	0	1	2,0
Histiocitoma		1	0	1	2,0
Linfoma		4	1	5	10,0
Lipoma		4	0	4	8,0
Lipossarcoma esplênico		1	0	1	2,0
Mastocitoma cutâneo		2	0	2	4,0
Melanoma maligno	Cutâneo	1	0	1	2,0
	Ocular	0	1	1	2,0
Mieloma múltiplo		1	0	1	2,0
Osteocondrossarcoma		2	0	2	4,0
Osteossarcoma		2	0	2	4,0
Pólipo colorretal benigno		1	0	1	2,0
Sarcoma de tecidos moles		1	0	1	2,0
Sarcoma ocular indiferenciado		0	1	1	2,0
Timoma		1	0	1	2,0
Total		39	11	50	100

A maioria dos tumores em animais de companhia têm origem no tecido mamário. Metade dos tumores em cadelas inteiras são mamários e, desses, cerca de metade são malignos, sendo provável que metade deles tenham já metástases à distância aquando do diagnóstico<sup>23,24</sup>. Na espécie felina os tumores mamários representam 17% dos tumores, contudo, 80 a 90% desses são malignos<sup>24</sup>. Quando esterilizadas, a probabilidade de ocorrência de tumores mamários em cadelas desce para 0,5%, se antes do primeiro cio, 8%, se antes do segundo cio e 26%, se antes do terceiro cio<sup>23</sup>. A esterilização em gatas com idade inferior a seis meses reduz grandemente a probabilidade de ocorrência de tumores de mama<sup>24,25</sup>. A castração não tem, não obstante, efeito na progressão do tumor mamário canino e felino, uma vez instalado<sup>24,26</sup>. A terapia com progestagénios aumenta a probabilidade de ocorrência destes tumores, tanto em cadelas, como em gatas<sup>23,24</sup>. Geralmente a probabilidade é superior em cadelas de raça pura e mais pequenas, nomeadamente *Chihuahuas*, caniches, *Dachshunds*, *Yorkshire Terriers*, Malteses e *Cocker Spaniels*. Também Pastores Alemães, *Springer Spaniels* Ingleses, *Setters* Ingleses, *Brittany Spaniels*, *Pointers*, *Dobermans* e *Boxers* estão descritos como sendo de grande risco de desenvolvimento de tumores mamários. O excesso de peso, especialmente durante a puberdade, aparenta ter também um papel importante no surgimento destes tumores<sup>23</sup>.

Excetuando os carcinomas inflamatórios, comumente edemaciados e muito dolorosos, ou massas de grandes dimensões, os tumores mamários não geram muito desconforto no animal. A abordagem diagnóstica deve iniciar-se com a completa inspeção e palpação das cadeias mamárias, hemograma e análises bioquímicas rotineiras<sup>24</sup>. Uma vez que a pesquisa citológica de metástases tem uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 96%, é recomendada a análise citológica dos linfonodos regionais<sup>24</sup>. A radiografia torácica é também uma ferramenta essencial, neste caso para pesquisa de metástases pulmonares<sup>23,24</sup>. As metástases à distância aparecem mais comumente nos linfonodos regionais, fígado, pulmão e ossos. Após excisão, a análise histopatológica deve ser realizada. Isto permitirá estadiar o tumor e preconizar o tratamento médico e/ou quimioterápico mais adequado, se for o caso<sup>23</sup>.

O tratamento recomendado passa pela excisão cirúrgica, apesar de ainda não haver consenso quanto à técnica aconselhada. A extensão da intervenção dependerá do número, tamanho, natureza e localização das massas. Assim sendo, poderá ser necessária uma nodulectomia (lumpectomia), mastectomia, mastectomia regional, mastectomia total unilateral ou mastectomia total bilateral. Respeitar as margens cirúrgicas e remover os linfonodos sentinela devem também ser objetivos do cirurgião, pois são fatores de prognóstico favoráveis. Em carcinomas inflamatórios, porém, não foi demonstrado haverem benefícios por meio da excisão cirúrgica<sup>23</sup>.

### **1.2.5 Dermatologia**

Sendo a quinta área médica mais comum, a dermatologia fez 49 casos (8,4 % da casuística médica) (Tabela 3). Não foram contabilizados nenhuns animais exóticos nesta área e a família dos canídeos foi a que teve maior expressão. A entidade clínica mais frequente foi a

laceração cutânea com 18 casos (36,7%), comumente decorrente de lutas entre animais, acidentes de viação e interação com objetos cortantes ou contundentes (Tabela 8).

Usualmente a dermatologia representa uma das grandes, senão mesmo a maior fatia da clínica médica de animais de companhia. No HVBV também esta área médica tem esta representatividade. Grande parte destas afeições são tratadas medicamente em casa pelos proprietários e o maior local de contacto com os pacientes é a consulta, não o internamento. Por escolha pessoal, a maior parte da atividade desenvolvida neste estágio incidiu na cirurgia, ecografia, endoscopia e internamento, pelo que a expressão dermatológica deste estudo não é representativa da sua importância e frequência. Seria expectável terem-se contabilizado vários casos de dermatite atópica, hipersensibilidade alimentar e dermatite alérgica à picada da pulga, no entanto, as duas últimas não foram contabilizadas uma única vez (Tabela 8). Por ser uma entidade clinicamente significativa, segue uma revisão sobre a dermatite atópica canina.

**Tabela 8 – Distribuição da casuística de dermatologia por família [n=49; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Dermatologia e Alergologia	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
Abcesso subcutâneo	1	3	4	8,2	
Angioedema	1	0	1	2,0	
Dermatite acral psicogénica	1	0	1	2,0	
Dermatite atópica	2	0	2	4,1	
Esteatite necrotizante	1	0	1	2,0	
Fístula dos sacos anais	1	0	1	2,0	
Furunculose	1	0	1	2,0	
Higroma	1	0	1	2,0	
Hipersensibilidade à buprenorfina	0	1	1	2,0	
Laceração cutânea	14	4	18	36,7	
Otite externa	5	2	7	14,3	
Otohematoma	2	0	2	4,1	
Pioderma	de Superfície	2	0	2	4,1
	Superficial	2	0	2	4,1
	Profunda	3	0	3	6,1
Quisto sebáceo	1	0	1	2,0	
Reação alérgica focal	1	0	1	2,0	
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>10</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	

O conceito de dermatite atópica (DA) foi redefinido várias vezes ao longo dos anos. Desde 2006 define-se a DA como uma doença de pele com predisposição genética com eventos de inflamação e prurido relacionados com a libertação de imunoglobulina (Ig) E ou por outros mecanismos similares ainda não compreendidos completamente, sendo os alergénios responsáveis por estas repostas maioritariamente ambientais, mas não estritamente<sup>27</sup>.

A patogenia implica uma intrincada cascata bioquímica em que participam vários fatores como a expressão de determinados genes, a barreira cutânea, imunidade humoral, imunidade celular, citocinas e outros mediadores inflamatórios e alergénios. Os sinais clínicos mais comuns são o eritema, prurido alesional e alopecia predominante nas zonas ventrais (*i.e.*, axilas, flanco, abdómen, tórax, espaços interdigitais), extremidade do focinho, região peri-ocular, pavilhão auricular e superfície flexora do antebraço. A faixa etária mais comum varia entre os

seis meses a três anos. Concomitantemente podem ocorrer otites, conjuntivites, hiperqueratose, liquenificação, hiperpigmentação e piodermas secundárias<sup>28</sup>.

Segundo Favrot (2010), os critérios mais sensíveis e específicos no diagnóstico da DA são: idade inferior a três anos, cão *indoor*, prurido responsivo a corticosteroides, prurido alesional, afeção da extremidade dos membros anteriores, afeção do pavilhão auricular, margem auricular intacta e zona dorsolombar intacta<sup>29</sup>. Caso o proprietário opte terapêuticamente pela imunoterapia, devem ser identificados os alérgenos responsáveis através de testes intradérmicos<sup>28</sup>.

Uma vez que o tratamento é vitalício, a adesão por parte dos proprietários é um dos fatores de maior importância no prognóstico do paciente. Existem várias modalidades terapêuticas, não sendo qualquer uma delas razão para que não se apliquem as outras restantes. Uma das modalidades é o tratamento tópico, com recurso a banhos com ou sem champôs antifúngicos e/ou antibacterianos para tratamento de infeções cutâneas secundárias. Corticosteroides tópicos como a triamcinolona ou hidrocortisona são outra opção, para redução da inflamação e prurido (atentando à duração da terapia e aos eventuais sinais de infeção secundária). Nos casos em que se receie a ocorrência de atrofia cutânea e de piodermas secundárias aos corticosteroides, o tacrolimus pode ser usado alternativamente. O uso de compostos que contenham ceramidas pode também ser benéfico, por diminuição das alterações ultraestruturais da barreira cutânea e auxílio à normalização dos seus lípidos. Outra modalidade terapêutica é a imunoterapia (hipossensibilização), que tem por fim a redução dos sinais clínicos do paciente, facilitando o seu manejo e controlo da doença. Por fim, existem as opções terapêuticas sistémicas, como os corticosteroides, anti-histamínicos e ciclosporina via *per os* (PO), assim como ácidos gordos essenciais (docosahexaenóico e eicosapentaenóico), interferões<sup>28</sup> e oclacitinib, recentemente descrito<sup>30</sup>.

### **1.2.6 Teriogenologia e Neonatologia**

A teriogenologia e neonatologia contemplou 43 casos, ou seja, 7,3% da casuística médica (Tabela 3). A afeção/procedimento mais comum foi a piómetra com sete casos (16,3%), seguida do parto assistido e diagnóstico de gestação, ambas com seis casos cada (14,0% cada uma). Nenhum paciente exótico apareceu à consulta para aconselhamento ou com afeção do foro reprodutivo (Tabela 9).

A piómetra em cadelas e gatas ocorre mediada pela progesterona tipicamente produzida durante a fase lútea, uma vez que esta hormona diminui o estado de contratilidade basal do miométrio, estimula a secreção das glândulas endometriais e suprime a atividade dos leucócitos. Assim, durante o estro, quando a cérvix está aberta, a ascensão de bactérias através do trato génito-urinário (ou menos comumente via hematogénica) resulta na presença de uma população microbiana no útero, cuja proliferação será propiciada pelo meio intrauterino aquando do diestro. Usualmente o agente isolado é a *Escherichia coli*. Os sinais clínicos típicos são a letargia, anorexia, Pu/Pd, perda de peso, e corrimento transvulvar mucopurulento a hemorrágico, cuja origem é o útero, só se manifestando nos casos de piómetra aberta (abertura da cérvix). Os

achados laboratoriais mais frequentemente encontrados são a hiperfibrinogênemia, a hiperglobulinemia e a neutrofilia. A presença de conteúdo intrauterino poderá ser evidenciada através de ultrassonografia<sup>31</sup>.

**Tabela 9 – Distribuição da casuística de teriogenologia e neonatologia por família [n=43; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Teriogenologia e Neonatologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Abcesso prostático	2	0	2	4,7
Aborto	1	0	1	2,3
Criptorquidismo	3	0	3	7,0
Cuidados neonatais	5	0	5	11,6
Endometrite	1	0	1	2,3
Falha na concepção/Reabsorção fetal	3	1	4	9,3
Gestação	6	0	6	14,0
Hiperplasia endometrial quística	3	0	3	7,0
Mastite	1	0	1	2,3
Parto assistido	6	0	6	14,0
Piômetra	5	2	7	16,3
Prolapso (Hiperplasia) Vaginal	1	0	1	2,3
Pseudogestação	1	0	1	2,3
Quisto ovárico	2	0	2	4,7
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>3</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

O tratamento de eleição implica a iniciação da fluidoterapia intravenosa (IV) seguida de tratamento cirúrgico, ou seja, ovariectomia (OVH), porém, alguns proprietários poderão mostrar-se relutantes em escolher esta opção, visando reproduzir futuramente a sua cadela ou gata. Nesta instância pode ponderar-se o tratamento médico. Usualmente este realiza-se através da preconização de antibioterapia e lavagem uterina, mas esta abordagem nem sempre é efetiva. A administração de prostaglandina F<sub>2α</sub> e prostaglandinas sintéticas foram já utilizadas com sucesso, devendo, todavia, atentar-se aos efeitos adversos decorrentes da administração de prostaglandinas<sup>31</sup>.

### 1.2.7 Nefrologia e Urologia

A nefrologia e urologia totalizaram 39 casos, ou seja, 6,7% dos casos da clínica médica (Tabela 3). Contrariamente ao resto das áreas médicas, o maior número de casos (n=22) verificou-se em felídeos. A entidade clínica mais frequente foi a doença renal crônica (DRC) com 15 casos (38,5%), sendo dois terços desses em canídeos (n=10). A segunda entidade mais frequente foi a doença do trato urinário inferior felino (*Feline Low Urinary Tract Disease – FLUTD*), abrangendo 10 felídeos (25,6% da casuística). Não houve registo de casos em pacientes exóticos (Tabela 10).

Aquando da abordagem diagnóstica da DRC, chegar ao diagnóstico não é suficiente, é necessário estadiar e re-estadiar regularmente a doença e perceber a evolução na perda de função renal. Desta forma é possível instaurar o protocolo terapêutico mais adequado e emitir um prognóstico mais acertado. Para este fim, a *International Renal Interest Society (IRIS)* criou *guidelines* para o paciente canino e felino, que são atualmente utilizadas na atividade clínica

veterinária. A IRIS advoga que as suas *guidelines* têm maior fiabilidade em doentes renais crónicos e estáveis. Inicialmente a DRC deve ser estadiada através das concentrações séricas de creatinina e seguidamente sub-estadiada segundo dois critérios: rácio proteínúria/creatinúria ( $P_{ur}/C_{ur}$ ) e pressão arterial<sup>32</sup>. O princípio do estadiamento pela creatinina sérica advém da diminuição da taxa de filtração glomerular que leva ao aumento da concentração sérica de creatinina. O sub-estadiamento pelo rácio  $P_{ur}/C_{ur}$  baseia-se no facto de a barreira aniónica repelente e filtrante do glomérulo perder integridade, aumentando a perda de proteína pela urina<sup>33</sup>. Com a diminuição da creatinúria, o rácio tende então a aumentar<sup>34</sup>. O sub-estadiamento pela pressão arterial tem por base a oligúria usualmente presente, que leva à hipertensão e portanto ao dano tecidual<sup>32</sup>.

Um estudo recente refere a possível utilização da dimetilarginina simétrica (*Symmetric dimethylarginine* - SDMA) na aferição da taxa de filtração glomerular, pois esta aparenta ser mais precoce e com concentração sérica mais estável que a creatinina<sup>35</sup>. Tendo em conta este estudo e outros similares, a IRIS comunicou em 2015 a possível inclusão futura do SDMA nas suas *guidelines*<sup>32</sup>.

Além das diretrizes quanto ao estadiamento e sub-estadiamento da DRC, a IRIS publicou ainda *guidelines* referentes ao tratamento da mesma afeção em dois documentos separados, um deles referente a cães e o outro a gatos<sup>32</sup>.

**Tabela 10 – Distribuição da casuística de nefrologia e urologia por família [n=39; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. IRA – insuficiência renal aguda.**

Nefrologia e Urologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
DRC	10	5	15	38,5
FLUTD	0	10	10	25,6
Infeção do trato urinário inferior	3	1	4	10,3
IRA	0	1	1	2,6
Quisto renal	2	0	2	5,1
Rim poliquístico	0	1	1	2,6
Urolitíase	2	4	6	15,4
<b>Total</b>	17	22	39	100

### 1.2.8 Cardiologia

A cardiologia foi a oitava área médica mais frequente com 35 casos (6,0% da clínica médica) (Tabela 3). Os canídeos foram a família mais frequente. Na generalidade, a doença mais comum foi a cardiomiopatia dilatada (CMD) (n=9; 25,7%). Atipicamente foi a mais frequente em felídeos e, juntamente com a insuficiência valvular mitral (n=7; 20,0%), foi a mais comum em canídeos. Foram registados dois casos de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) em felídeos, tendo sido esta a segunda afeção mais frequente nesta família (5,7%). Em nenhum paciente exótico foi diagnosticada qualquer afeção cardíaca (Tabela 11).

Vários fatores podem ter contribuído para o maior número de CMD que CMH em pacientes felinos. Uma vez que somente os casos devidamente acompanhados estão aqui registados, poderá argumentar-se que alguns casos de CMH não constem por desconhecimento ou falta de acompanhamento devido. Outra razão prende-se com o facto de a CMD, sendo relativamente

atípica, seja referenciada por outros centros de atendimento médico-veterinário (CAMV) da região na busca de uma abordagem diagnóstica mais especializada. Já na CMH, o diagnóstico é usualmente óbvio e o controle terapêutico aquando do diagnóstico é relativamente efetivo, não havendo tanta necessidade de referência a partir de outros CAMV. Por fim, pode dever-se à possibilidade de alguns proprietários da região não estarem ainda suficientemente sensibilizados para a importância da dieta na prevenção de determinadas doenças nos felinos.

A CMD foi, em tempos, a cardiomiopatia mais comum em gatos devido à deficiência em taurina na alimentação dos gatos<sup>36</sup>. Com a publicação de um estudo em 1987, que associou a deficiência em taurina à CMD<sup>37</sup>, as rações comerciais para gatos passaram a ser suplementadas com taurina em quantidades adequadas, o que reduziu a prevalência desta afeção para níveis muito inferiores<sup>36</sup>. Atualmente a CMD é ocasionalmente diagnosticada em gatos, havendo casos idiopáticos não associados a deficiência em taurina e alguns com provável base genética<sup>36</sup>.

**Tabela 11 – Distribuição da casuística de cardiologia por família [n=35; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Cardiologia	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
<b>Cardiomiopatia dilatada</b>	6	3	9	25,7	
<b>Cardiomiopatia hipertrófica</b>	0	2	2	5,7	
<b>Defeito interventricular perimembranoso</b>	1	0	1	2,9	
<b>Degenerescência mixomatosa da válvula mitral</b>	5	0	5	14,3	
<b>Displasia da válvula tricúspide</b>	0	1	1	2,9	
<b>Insuficiência valvular sem expressão clínica</b>	2	0	2	5,7	
<b>Insuficiência valvular com expressão clínica</b>	<b>Aórtica</b>	2	0	2	5,7
	<b>Mitral</b>	6	1	7	20,0
	<b>Pulmonar</b>	4	0	4	11,4
	<b>Tricúspide</b>	0	1	1	2,9
<b>Rotura das cordas tendinosas</b>	1	0	1	2,9	
<b>Total</b>	27	8	35	100	

A CMD é uma doença progressiva com perda de função sistólica que culmina na dilatação do lado esquerdo do coração ou, em casos mais graves, das quatro câmaras cardíacas. Secundário a estes eventos ocorre congestão venosa e edema pulmonares. Sendo mais frequente em gatos adultos, a média de idades ronda os nove anos e a apresentação à consulta implica frequentemente dispneia, taquipneia e anorexia. Em fases mais avançadas o paciente felino pode inclusive demonstrar sinais neurológicos, como a paraparésia aquando da formação de tromboembolismos. À auscultação cardíaca é comum os pacientes apresentarem ritmo de galope e, menos comumente, sopros e arritmias<sup>36</sup>.

O eletrocardiograma pode estar normal ou evidenciar uma taquiarritmia sinusal, complexos ventriculares prematuros, complexos atriais prematuros ou fibrilhação atrial. À radiografia torácica pode haver evidências de falha cardíaca esquerda ou biventricular, edema pulmonar e efusão pleural. Ao exame ecocardiográfico é possível identificar aumento do ventrículo esquerdo e das outras câmaras cardíacas, em casos mais avançados, uma diminuição da função sistólica, uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inferior a 20% e insuficiência da válvula mitral<sup>36</sup>.

Na abordagem terapêutica é recomendada a suplementação da dieta com taurina, pela deficiência na mesma se afigurar como a etiologia mais provável. Para combater a disfunção sistólica, deve recorrer-se a inotropos positivos, nomeadamente a digoxina. A administração de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), como o enalapril ou benazepril é benéfica no tratamento da falha cardíaca congestiva secundária. Caso o paciente apresente dispneia severa secundária a efusão pericárdica ou ascite, a toracocentese ou abdominocentese devem ser ponderadas. Se ocorrer fibrilação atrial, devem ser administrados fármacos cronotropos negativos, como a digoxina. Preventivamente, considerando a predisposição para complicações tromboembólicas, a administração de clopidogrel ou ácido acetilsalicílico é também recomendada<sup>36</sup>. Mais recentemente foi descrito que o pimobendan em gatos, quando usado alternativamente à digoxina pelo seu efeito inotrope positivo, parece aumentar o tempo de sobrevivência. No entanto mais estudos serão necessários para confirmar estes dados<sup>38</sup>.

### 1.2.9 Oftalmologia

A oftalmologia contempla 32 casos, o equivalente a 5,5% da casuística médica (Tabela 3). Os canídeos foram a espécie com maior representatividade, com 18 casos. A afeção mais frequente foi a uveíte com cinco casos (15,6% da casuística oftalmológica). Esta foi a mais frequente em felídeos (n=4), enquanto nos canídeos foi a protrusão da glândula da terceira pálpebra (n=4). Nestes, três casos foram de protrusão unilateral e um bilateral. Em nenhum dos pacientes exóticos presentes à consulta foi diagnosticada qualquer afeção oftalmológica (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição da casuística de oftalmologia por família [n=32; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Oftalmologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Blefarite	0	1	1	3,1
Catarata	3	1	4	12,5
Conjuntivite	1	3	4	12,5
Entropion	1	2	3	9,4
Esclerose do núcleo do cristalino	1	0	1	3,1
Glaucoma	1	0	1	3,1
Luxação anterior do cristalino	1	1	2	6,3
Neurite ótica	1	0	1	3,1
<i>Phthisis bulbi</i>	0	1	1	3,1
Proptose	2	1	3	9,4
Protrusão da glândula da 3ª pálpebra	4	0	4	12,5
Úlcera de córnea	1	0	1	3,1
Úlcera indolente	1	0	1	3,1
Uveíte	1	4	5	15,6
<b>Total</b>	18	14	32	100

A úvea é constituída por três estruturas: íris, corpo ciliar e camada coróide. O termo uveíte expressa a inflamação desta estrutura, todavia, para fins práticos no exercício da clínica oftalmológica, deve diferenciar-se entre uveíte anterior (*i.e.*, irite e ciclite), uveíte posterior (*i.e.*, coroidite) e panuveíte (*i.e.*, irite, ciclite e coroidite). A forma clinicamente mais frequente é a uveíte anterior. A uveíte é uma resposta inflamatória ocular secundária a dano tecidual local ou



sistêmico. Na origem deste dano podem estar eventos traumáticos, bactérias, fungos, vírus, processos imunomediados, úlceras de córnea e glaucoma<sup>39</sup>.

A ocorrência de blefarospasmo, lacrimejamento e fotofobia são sinais prodrômicos e, por isso, pouco específicos de uveíte, mas que indicam a presença de dor e desconforto ocular. Posteriormente ocorre congestão ativa (*i.e.*, hiperémia) dos vasos perilimbares, ciliares anteriores circuncorneanos e conjuntivais com possível quemose, edema da córnea, por alteração da integridade da camada endotelial da córnea e disfunção da bomba de sódio-potássio, miose, por contração do esfíncter da íris, sinéquias anteriores (*i.e.*, da íris à córnea) e posteriores (*i.e.*, da íris ao cristalino), por acumulação de células inflamatórias e fibroblastos e deposição de fibrina, aumento da turbidez do humor aquoso, evidenciado pelo efeito de Tyndall positivo, por acumulação de proteínas e detritos celulares na câmara anterior, hifema e hipópion, ou seja acumulação de eritrócitos e leucócitos na câmara anterior, respetivamente, e diminuição da pressão intraocular (*i.e.*, hipotonia), que se crê ser secundária à disrupção da barreira hemato-aquosa e aumento da drenagem uveo-escleral. Posteriormente podem ocorrer cataratas, glaucoma secundário e, em estadios avançados não tratados, *phthisis bulbi*<sup>39</sup>.

Inicialmente na abordagem terapêutica é recomendado com primazia o tratamento anti-inflamatório tópico com corticosteroides, como a prednisolona ou dexametasona, exceto nos casos em que haja ulceração da córnea. A terapia sistêmica com corticosteroides deve ser evitada, quando possível, como forma de prevenção dos seus efeitos sistêmicos. Em alternativa aos corticosteroides tópicos, pode-se optar por um anti-inflamatório não esteroide (AINE), também preferencialmente por via tópica. Exemplos de AINEs tópicos são o flurbiprofeno, indometacina, suprofen e diclofenac. Pacientes com úlceras de córnea sob o efeito de AINEs tópicos devem ser monitorizados. A associação entre corticosteroides e AINEs tópicos é possível, no entanto, o mesmo não se aplica à terapia de associação sistêmica, uma vez que o risco de ulceração GI aumenta grandemente. Nos casos imunomediados pode ser necessário recorrer a fármacos imunossupressores como a azatioprina e a ciclosporina. As indicações para antibioterapia tópica são poucas, uma vez que a causa da inflamação muitas vezes não é bacteriana e porque o poder de penetração é menor, comparativamente à antibioterapia sistêmica. Fármacos parassimpaticolíticos como a atropina são benéficos pelo seu efeito iridoplégico e cicloplégico, diminuindo o contacto da íris com o cristalino e portanto a probabilidade de ocorrência de sinéquias posteriores e de perda de visão por oclusão da pupila<sup>39</sup>.

#### **1.2.10 Traumatologia e Urgência**

A décima área médica mais frequente foi a traumatologia e urgência, com 31 casos, o correspondente a 5,3% da clínica médica (Tabela 3). Novamente, a família dos canídeos foi a mais frequente. A afeção mais comum foi a paragem cardiorrespiratória, com um total de nove casos (29,0%), todos eles em canídeos. Sete deles ocorreram em pacientes que sofreram um episódio traumático (*i.e.*, atropelamento), um num paciente com dilatação e torção gástrica e um num paciente com suspeita de doença cardíaca, que acabou por não ser confirmada após o óbito. Dos nove, apenas um paciente foi reanimado com sucesso. Em felídeos a afeção mais

comum foi o pneumotórax, nomeadamente dois casos decorrentes de trauma (*i.e.*, atropelamento). Houve um canídeo com pneumotórax, secundário também a atropelamento. Nenhum paciente exótico foi contabilizado na traumatologia e urgência (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição da casuística de traumatologia e urgência por família [n=31; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Traumatologia e Urgência	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Abcesso intra-abdominal	1	0	1	3,2
Contusão pulmonar	0	1	1	3,2
Fístula oro-nasal	1	0	1	3,2
Golpe de calor	3	0	3	9,7
Hemoabdómen	1	0	1	3,2
Hérnia abdominal	2	1	3	9,7
Hérnia diafragmática	0	1	1	3,2
Hérnia inguinal	3	0	3	9,7
Hemorragia pós-traumática	1	0	1	3,2
Laceração de artéria superficial apendicular	1	0	1	3,2
Paragem cardiorrespiratória	9	0	9	29,0
Pneumotórax	1	2	3	9,7
Queimadura	2	0	2	6,5
Rotura vesical	1	0	1	3,2
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

### 1.2.11 Neurologia

A neurologia compreende 26 casos, 18 em canídeos e oito em felídeos, o equivalente a 4,4% da casuística médica (Tabela 3). A afeção mais frequente em canídeos foi a epilepsia (n=4; 15,4%). Nenhum caso de epilepsia se verificou em gatos. Em felídeos a doença mais comum foi o trauma espinal (n=4). Na generalidade a afeção mais frequente foi o trauma espinal, com seis casos, o correspondente a 23,1% da casuística neurológica. A segunda afeção mais frequente foi o traumatismo craneoencefálico, com cinco casos (19,2% dos casos de neurologia). A síndrome de *Horner* contabilizada ocorreu concomitantemente a *diabetes mellitus* numa cadela de raça *Retriever do Labrador* com 12 anos de idade. O caso de paralisia espástica ocorreu numa cadela, também de raça *Retriever do Labrador* e com 12 anos de idade, que apresentava adicionalmente alteração da expressão facial. A principal suspeita foi tétano, tendo a paciente melhorado após a administração de soro antitetânico, porém, o diagnóstico ficou por confirmar (Tabela 14).

Teoriza-se que uma lesão estrutural (*e.g.*, tumor, granuloma) ou a desregulação da atividade de neurotransmissores, como o glutamato e o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), possam levar à alteração da atividade neuronal, causando uma crise convulsiva epileptiforme. Estas crises epileptiformes podem ser classificadas consoante a etiologia ou sinais clínicos. Mediante a etiologia, existem: epilepsia primária ou idiopática; epilepsia sintomática, relacionada com uma lesão estrutural ou um processo patológico identificado; e convulsões reativas, com causa extracraniana provavelmente metabólica/tóxica. Conforme os sinais clínicos, podem ser classificadas em: focais, se originadas pela atividade elétrica anómala de uma região circunscrita do cérebro, podendo ser subdivididas em simples, se não ocorrer alteração do estado mental,

ou complexas, se ocorrer alteração ou perda do estado mental; generalizadas, se advindas do envolvimento bilateral hiperassíncrono dos hemisférios cerebrais, podendo ainda subdividir-se em tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas ou ausências, consoante o padrão convulsivo e/ou alteração do estado mental; e focais com generalização secundária. Uma multitude de doenças ou processos patológicos podem levar a uma ou mais das formas acima descritas. Dois dos diagnósticos mais frequentes são a epilepsia primária e idiopática<sup>40</sup>.

**Tabela 14 – Distribuição da casuística de neurologia por família [n=26; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Neurologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
<b>Avulsão do plexo braquial</b>	0	1	1	3,8
<b>Epilepsia</b>	4	0	4	15,4
<b>Hérnia discal</b>	3	0	3	11,5
<b>Meningite responsiva a esteroides</b>	1	0	1	3,8
<b>Paralisia espástica de etiologia indeterminada</b>	1	0	1	3,8
<b>Polirradiculoneurite</b>	1	0	1	3,8
<b>Síndrome da cauda equina</b>	2	0	2	7,7
<b>Síndrome de <i>Horner</i></b>	1	0	1	3,8
<b>Síndrome vestibular</b>	1	0	1	3,8
<b>Trauma espinal</b>	2	4	6	23,1
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>	2	3	5	19,2
<b>Total</b>	18	8	26	100

A epilepsia não associada a uma lesão identificável no cérebro pode ter predisposição genética (primária) ou causa desconhecida (idiopática), estimando-se que 1 a 2% dos pacientes caninos possam vir a ter esta afeição. A epilepsia idiopática, de causa desconhecida, não é taxativamente excluída do grupo das de origem genética<sup>40</sup>.

A maioria dos estudos diz que o padrão convulsivo mais comum é o focal com generalização secundária, no entanto, outros advogam ser a forma generalizada tónico-clónica. Usualmente o primeiro episódio convulsivo ocorre entre o primeiro e quinto ano de idade. Algumas das raças descritas com predisposição genética incluem o Pastor Alemão, *Retriever do Labrador*, *Golden Retriever*, caniche, *Beagle* e *Border Collie*, entre outros<sup>40</sup>.

A abordagem diagnóstica deve ser sistemática, começando por excluir as causas extracranianas (convulsões reativas) e seguidamente as intracranianas (epilepsia sintomática). Somente após estas serem excluídas se pode emitir o diagnóstico presuntivo de epilepsia primária ou idiopática. Inicialmente devem ser recolhidos dados referentes ao paciente, como a idade, raça, sexo, vacinação, desparasitação, alimentação, descrição e duração das convulsões e do período antes e após as mesmas, exame de estado geral e exame neurológico. Seguidamente devem ser realizados um hemograma, análises bioquímicas e urianálise. Se necessário, deve partir-se para testes mais específicos, como o doseamento dos ácidos biliares pré e pós-prandiais, pesquisa de determinadas toxinas ou doseamento hormonal. Se, até este ponto, nada for sugestivo, a probabilidade da causa ser extracraniana é reduzida, devendo direcionar-se a exploração para as causas intracranianas. Como tal, meios de diagnóstico complementares como a TAC ou, preferencialmente, a ressonância magnética (RM) devem ser

ponderados. Se estes não forem conclusivos, deve partir-se para a análise do líquido cefalorraquidiano (líquido cefalorraquidiano – LCR). Caso todos estes testes sejam inconclusivos, é presumível que se esteja perante epilepsia primária ou idiopática<sup>40</sup>.

Um estudo recente reuniu e analisou vários outros publicados até à data sobre o tratamento farmacológico da epilepsia idiopática canina, na tentativa de criar uma abordagem terapêutica sistemática e eficaz. Segundo este, os fármacos de primeira linha, que podem ser utilizados em monoterapia ou suplementados por outros, são o fenobarbital, mais potente, mas hepatotóxico, e a imepitoína, moderadamente potente, mas mais segura, comparativamente com o anterior. Apesar de não ser o fármaco de eleição, também o brometo de potássio pode ser administrado em monoterapia. Quando a monoterapia não for suficiente no controlo dos sinais clínicos, devem ser adicionados outros fármacos, que não substituem a monoterapia. Um deles é o brometo de potássio, sendo esta a sua utilização preferencial e não como monoterápico. Um dos fármacos anticonvulsivos suplementares de excelência é o levetiracetam. Em alternativa a este existem outros, como a zonisamida, primidona, gabapentina, pregabalina, ácido valpróico, felbamato e topiramato<sup>41</sup>. Durante um episódio convulsivo (*status epilepticus*), a droga de eleição é o diazepam, devendo ser administrada via retal<sup>40</sup>.

#### **1.2.12 Pneumologia**

A pneumologia compôs 3,4% da casuística médica, com 20 casos (Tabela 3). Os canídeos foram a família mais frequente, com 16 casos. A bronquite foi a afeção mais frequente, abrangendo 20,0% da casuística (n=4), tendo ocorrido exclusivamente em canídeos. Um paciente canino de raça Buldogue Francês com cinco anos de idade tinha as três componentes da síndrome do braquicéfalo - estenose das narinas, prolongamento do palato mole e eversão dos sacos laríngeos. Este último componente foi evidenciado aquando da laringoscopia. Apenas três felídeos foram contabilizados, tendo dois deles piotórax. Estes dois casos ocorreram após lutas entre o paciente e outro animal. Um paciente exótico foi contabilizado, nomeadamente um porco vietnamita com pneumonia por aspiração. Nenhum psitacídeo ou cavídeo foi acometido por afeção respiratória (Tabela 15).

Quando o paciente canino se apresenta com tosse crónica diária sem causa aparente e cuja duração mínima são dois meses em cada ano, considera-se que o mesmo tem bronquite crónica. Histopatologicamente o paciente apresenta hiperplasia e hipertrofia da camada mucosa e células caliciformes, fibrose da lâmina própria e erosão epitelial com metaplasia escamosa. Estas alterações contribuem para acumulação de secreções (porque se perdem os cílios) com consequente tosse e intolerância ao exercício. Também a atividade das células inflamatórias secundária à irritação da mucosa respiratória levam à tosse<sup>42</sup>.

Usualmente esta afeção ocorre em cães de meia-idade a idosos, sem predisposição racial. A tosse pode ser produtiva ou seca, podendo os casos mais graves culminar em cianose ou mesmo colapso (*i.e.*, síncope). Geralmente o paciente encontra-se taquipneico ou com prolongamento da fase expiratória. À auscultação torácica podem ser evidentes sons de

crepitação decorrentes da passagem de ar pelas acumulações de muco. A presença de sibilos é altamente indicativa de bronquite crônica, contudo, nem sempre está presente<sup>42</sup>.

O diagnóstico é feito geralmente por exclusão, nomeadamente da bronquite infecciosa e colapso das vias aéreas, diagnósticos diferenciais (DDs) principais. Comparativamente à bronquite infecciosa, os achados laboratoriais são escassos, havendo uma ligeira a moderada hipoxia e, em fases mais avançadas, aquando da falha respiratória, hipercapnia. A radiografia torácica pode denotar um padrão brônquico, intersticial e/ou alveolar, no entanto estes não são específicos da doença e nem sempre estão presentes. Se possível, a lavagem transtraqueal ou broncoscopia devem ser ponderadas, uma vez que permitem a colheita de secreções e a caracterização da população celular, usualmente com predominância de neutrófilos não degenerados e alguns eosinófilos<sup>42</sup>.

O tratamento passa pela administração de corticosteroides, os quais tendem a resolver a maior parte ou totalidade dos sinais clínicos em muitos pacientes. Porém, antes da iniciação desta terapia é fulcral a exclusão da bronquite infecciosa da lista de DDs. Também os broncodilatadores podem ser administrados, não por haver broncoconstrição marcada na bronquite crônica, mas pelo alívio do estímulo da tosse. Adicionalmente agentes antitússicos, principalmente em pacientes com colapso das vias aéreas, e antibioterapia preventiva podem ser adicionados ao protocolo instituído<sup>42</sup>.

**Tabela 15 – Distribuição da casuística de pneumologia por família [n=20; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Pneumologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Suídeos		
Bronquite	4	0	0	4	20,0
Colapso traqueal	1	0	0	1	5,0
Estenose das narinas	2	0	0	2	10,0
Eversão dos sacos laríngeos	1	0	0	1	5,0
Faringite	1	0	0	1	5,0
Pitórax	0	2	0	2	10,0
Pneumonia	1	0	0	1	5,0
Pneumonia por aspiração	0	0	1	1	5,0
Pólipo nasofaríngeo	0	1	0	1	5,0
Prolongamento do palato mole	1	0	0	1	5,0
Rinite	2	0	0	2	10,0
Traqueíte/Traqueobronquite	3	0	0	3	15,0
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

### 1.2.13 Endocrinologia

Similarmente à pneumologia, a endocrinologia abrange 20 casos (3,4% da casuística médica). Nenhum paciente felídeo, psitacídeo, cavídeo ou suídeo teve como diagnóstico final qualquer afeção endócrina, sendo, portanto, todos os casos contabilizados em canídeos. A afeção mais frequente foi a *diabetes mellitus* (n=7; 35,0%), seguida do hipotireoidismo e hiperadrenocorticismos espontâneos, ambos com seis casos (30,0% cada).

Tabela 16 – Distribuição da casuística de endocrinologia por família [n=20; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Endocrinologia	Fip	Fi	fr (%)
	Canídeos		
<b><i>Diabetes mellitus</i></b>	7	7	35,0
<b>Hipotireoidismo</b>	6	6	30,0
<b>Hiperadrenocorticismo espontâneo</b>	6	6	30,0
<b>Hiperadrenocorticismo iatrogénico</b>	1	1	5,0
<b>Total</b>	20	20	100

A maioria dos casos de *diabetes mellitus* (DM) canina assemelham-se na à DM tipo 1 nos humanos pelo seu carácter insulín-dependente, com hipoinsulinémia persistente e a necessidade de insulina exógena para a manutenção da glicémia em valores adequados. Esta endocrinopatia é multifatorial, estando descrita uma predisposição genética e fatores como a hiperlipidémia, obesidade e outras doenças, nomeadamente pancreatite, hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo, insuficiência renal, doença cardíaca, infeções e drogas (*i.e.*, progestagénicos e corticosteróides). Sabe-se atualmente que a probabilidade de a DM canina ter uma componente imunomediada é elevada<sup>43,44</sup>.

Os baixos níveis de insulina impedem a entrada de glicose nas células, culminando numa hiperglicémia persistente. A partir deste ponto o paciente desenvolve os quatro sinais clínicos típicos da DM: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. A ultrapassagem da capacidade de reabsorção da glicose a nível renal, com conseqüente glicosúria leva à diurese osmótica e, portanto, poliúria. A polidipsia ocorre compensatoriamente à desidratação gerada pela poliúria e hiperglicémia, a polifagia pela falta de estimulação do centro da saciedade, uma vez que as células deste não captam glicose, e a perda de peso por diminuição da utilização de glicose pelos tecidos e mobilização secundária das gorduras<sup>43</sup>.

Uma vez que as células são incapazes de utilizar a energia presente na glicose, outras vias metabólicas ganham expressão. A mais importante ocorre pela mobilização das gorduras com  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos, que culminam na produção de corpos cetónicos<sup>43</sup>. Secundário a este processo ocorre hepatomegalia, hipercolesterolémia, possível lipidose hepática, cetonúria e cetoacidose<sup>44</sup>. Habitualmente a doença instala-se entre os cinco a quinze anos de idade<sup>43</sup>, sendo progressiva e rápida<sup>44</sup>.

Na abordagem diagnóstica devem ser realizados como base o hemograma, análises bioquímicas e urianálise completa (*i.e.*, I, II e III). Eventualmente outros meios complementares de diagnóstico serão necessários, nomeadamente ecografia e radiografia abdominal, radiografia torácica, doseamentos hormonais [*i.e.*, progesterona, estimulação por ACTH (*Adrenocorticotropic hormone*; Hormona adrenocorticotrópica), supressão com baixas doses de dexametasona, doseamento da tiroxina e TSH (*Thyroid stimulating hormone*; Hormona estimulante da tiroide)], *trypsin-like immunoreactivity* (TLI) e PLI, a fim de descartar possíveis doenças concomitantes ou predisponentes<sup>43,44</sup>.

Em cães o tratamento da DM implica a implementação de uma dieta que contenha fibra solúvel e insolúvel própria para manutenção do peso em diabéticos, ou restrita em calorias para

pacientes diabéticos obesos, ou ainda rica em fibra e para a recuperação de peso em pacientes emaciados. Todas estas dietas devem idealmente controlar a hiperglicémia pós-prandial. Caso o paciente tenha doenças concomitantes, a dieta deve ainda ser ajustada também a essas afeções. O paciente deve fazer exercício físico diariamente de modo a controlar o peso e a hiperglicémia. Estas medidas devem ser instauradas tão cedo quanto o diagnóstico da DM subclínica<sup>44</sup>.

Quando a DM progride e o paciente começar a ter manifestações clínicas da doença, deve ser instaurada a insulino terapia. Idealmente a insulina utilizada deve ser a lente porcina com duração de ação de 12 horas. Caso esta não esteja disponível, a melhor alternativa é a insulina *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH). No entanto, esta tem uma duração de ação inferior a 12 horas. Existem ainda outras insulinas disponíveis, nomeadamente e recombinante humana *Protamine Zinc Insulin* (PZI) e a insulina glargina<sup>44</sup>.

O acompanhamento regular do paciente implica o doseamento da glicémia, o reajustamento da dose ou tipo de insulina, se necessário, e a inspeção para identificação de eventuais complicações secundárias à DM, como as cataratas<sup>44</sup>.

#### 1.2.14 Toxicologia

Sendo a terceira área médica menos frequente, a toxicologia totalizou 19 casos (3,2%) (Tabela 3). Nenhum paciente exótico se apresentou à consulta com qualquer tipo de intoxicação. Dos 19 casos, 16 foram em canídeos e três foram em felídeos. A intoxicação mais frequente foi por rodenticidas anticoagulantes (n=11; 57,9%), todas elas em canídeos. Em felídeos foi a intoxicação por permetrinas a mais registada (n=2; 10,5%), uma por aplicação de desparasitante e outra por champô, ambos ectoparasiticidas, ambos formulados para cães (Tabela 17).

Tabela 17 – Distribuição da casuística de toxicologia por família [n=19; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Toxicologia	Fip		Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Herbicida	1	0	1	5,3
Metaldeído	3	0	3	15,8
Organofosforado	1	0	1	5,3
Paracetamol	0	1	1	5,3
Permetrina	0	2	2	10,5
Rodenticida anticoagulante	11	0	11	57,9
<b>Total</b>	16	3	19	100

Atualmente os rodenticidas comerciais abrangem várias classes, nomeadamente os anticoagulantes (dicumarínicos), brometalina, colecalciferol (vitamina D), estriquina e fosfato de zinco. Os mais utilizados são os anticoagulantes dicumarínicos<sup>45</sup>.

Historicamente os rodenticidas anticoagulantes surgiram do estudo da intoxicação de gado bovino aquando da ingestão do trevo-de-cheiro, também designado de meliloto (*Melilotus officinalis*). Esta planta possui, na sua composição, cumarina, toxicologicamente inerte, mas que origina um metabolito tóxico, o dicumarol. Após esta descoberta, vários anticoagulantes foram produzidos sinteticamente, os de primeira geração, como a varfarina, clorofaciona, difaciona e

pindona, e os de segunda geração, nomeadamente o brodifacoum, bromadiolona, difenacoum e difetialona<sup>45</sup>.

O seu modo de ação baseia-se na indisponibilização da vitamina K para a formação de fatores de coagulação, especificamente os fatores II, VII, IX e X, resultando posteriormente em episódios de hemorragia interna e/ou externa. A fase inicial da doença inclui sinais pouco específicos como letargia, anorexia e fraqueza. Dependendo do local da hemorragia o paciente pode mais tarde (*i.e.*, três a sete dias) apresentar diferentes sinais clínicos, como epistáxis (fossas nasais), hemóptise (vias respiratórias inferiores), dispneia (cavidade torácica), claudicação (membros e articulações), coma ou convulsões (cérebro) ou paralisia (cérebro ou espinal medula)<sup>45</sup>.

Após a obtenção de uma história clínica e exame de estado geral completos, em grande parte dos casos é feito o diagnóstico presuntivo ou definitivo, principalmente quando os proprietários alegam ter visto o paciente ingerir o rodenticida. Não obstante, testes laboratoriais devem ser ponderados, de modo a perceber o estado do paciente e urgência de determinadas abordagens terapêuticas, como a transfusão sanguínea. Dependendo da duração e intensidade da diátese hemorrágica, o paciente pode estar anémico, com trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcialmente ativada. Os diagnósticos diferenciais mais prováveis são a doença de *von Willebrand* e hemofilia, devendo ser excluídos<sup>45</sup>.

Se e somente se a ingestão do tóxico tiver ocorrido aproximadamente nas últimas quatro horas no cão, ou duas a três horas no gato, a emese deve ser induzida. Em cães com água oxigenada a 3% ou apomorfina. No gato pode ser provocada mediante a administração de xilazina. Este procedimento, se realizado atempadamente, eliminará grande parte do tóxico. Seguidamente deve ser administrada uma dose de carvão ativado via oral, para impedir a absorção das toxinas residuais. Simultaneamente pode ser administrada vitamina K<sub>1</sub> (ativada), por via oral (preferencial) ou injetável (associada a maior probabilidade de reações anafiláticas). A duração do tratamento com vitamina K<sub>1</sub> dependerá da quantidade e do tipo de anticoagulante ingerido. Caso o colapso cardiovascular seja iminente, a fluidoterapia deve ser imediatamente iniciada e a transfusão ponderada, mediante o hematócrito<sup>45</sup>.

### 1.2.15 Estomatologia

Tabela 18 – Distribuição da casuística de estomatologia por família [n=7; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Estomatologia	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Cavídeos		
<b>Amigdalite</b>	1	0	0	1	14,3
<b>Estomatite linfoplasmocítica</b>	1	0	0	1	14,3
<b>Úlcera oral</b>	1	0	0	1	14,3
<b>Gengivoestomatite crónica</b>	0	3	0	3	42,9
<b>Sobrecrescimento dos incisivos</b>	0	0	1	1	14,3
<b>Total</b>	3	3	1	7	100

A estomatologia compreendeu 1,2% da clínica médica (n=7) (Tabela 3). A frequência de pacientes canídeos e felídeos foi igual – três casos em cada família – perfazendo seis casos. A entidade clínica mais frequente – e a única contabilizada em felídeos – foi a gengivoestomatite



crónica felina (n=3; 42,9%). Um paciente da família dos cavídeos (*i.e.*, porquinho-da-índia) apresentou-se à consulta com sobrecrecimento dos incisivos (14,3%). Nenhum psitacídeo ou suídeo presente à consulta teve qualquer afeção estomatológica (Tabela 18).

### 1.2.16 Hematologia e Imunologia

A hematologia e imunologia foram as áreas clínicas menos frequentes, totalizando apenas três casos (0,5% da clínica médica) (Tabela 3). Todos eles foram em canídeos, um de anemia hemolítica imunomediada, outro de hemorragia com origem indeterminada, tendo o paciente recuperado com tratamento sintomático, e outro de lúpus eritematoso discoide (33,3% cada um) (Tabela 19).

Tabela 19 – Distribuição da casuística de hematologia e imunologia por família [n=3; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Hematologia e Imunologia	Fip	Fi	fr (%)
	Canídeos		
<b>Anemia hemolítica imunomediada</b>	1	1	33,3
<b>Hemorragia de causa indeterminada</b>	1	1	33,3
<b>Lupus eritematoso discoide</b>	1	1	33,3
<b>Total</b>	3	3	100

### 1.3 Clínica cirúrgica

A clínica cirúrgica totalizou 207, o correspondente a 24,1% da casuística (Tabela 1). Para efeitos deste estudo, encontra-se dividida em quatro partes: cirurgia de tecidos moles, a mais frequente (n=120; 58,0%); cirurgia ortopédica e neurocirurgia (n=23; 11,1%); outros procedimentos cirúrgicos (n=41; 19,1%); e endocirurgia (n=23; 11,1%). A família mais intervencionada foi a dos canídeos (n=152), seguida da dos felídeos (n=52). Três exóticos foram também sujeitos a procedimentos cirúrgicos, nomeadamente dois papagaios-cinzentos bebês e um porquinho-da-índia (Tabela 20).

Tabela 20 – Distribuição da casuística da clínica cirúrgica por família/grupo [n=207; Fip – frequência absoluta por família/grupo; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Clínica cirúrgica	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
<b>Cirurgia de tecidos moles</b>	84	34	2	120	58,0
<b>Cirurgia ortopédica e neurocirurgia</b>	17	6	0	23	11,1
<b>Outros procedimentos cirúrgicos</b>	29	11	1	41	19,8
<b>Endocirurgia</b>	22	1	0	23	11,1
<b>Total</b>	152	52	3	207	100

#### 1.3.1 Cirurgia de tecidos moles

A cirurgia de tecidos moles compreende 120 casos, com 84 canídeos, 34 felídeos e dois psitacídeos. Os dois procedimentos mais frequentes foram a OVH (n=40; 33,3%) e a orquiectomia (n=24; 20,0%). O terceiro procedimento mais comum foi a nodulectomia, com oito casos (6,7%). No total, seis biópsias foram observadas, o correspondente a 4,9% da cirurgia de tecidos moles. Os dois pacientes da família dos psitacídeos correspondem a papagaios-cinzentos bebês com queimadura do papo, por administração de alimento a temperaturas

inadequadas. Ambos foram intervencionados de modo a remover a parte necrosada do papo, decorrente da queimadura. A este procedimento dá-se o nome de ingluviectomia. Adicionalmente dois papagaios-cinzentos bebês pertencentes ao mesmo proprietário foram admitidos no HVBV com esta afeição, tendo sido intervencionados da mesma forma, conquanto não foram devidamente acompanhados para efeitos deste relatório, não sendo, por isso, incluídos na tabela. Em ambos a cirurgia foi realizada com sucesso. (Tabela 21).

Num paciente felino de raça indeterminada e de quatro anos de idade foi detetada à ecografia uma obstrução do ducto colédoco. Posteriormente foi intervencionado cirurgicamente para criar uma comunicação entre a vesícula biliar e o duodeno (*i.e.*, colecistoduodenostomia). A obstrução do ducto colédoco estava a ser causada por uma concreção biliar aderente à parede, também ela removida durante a cirurgia (Tabela 21).

Tabela 21 – Distribuição da casuística da cirurgia de tecidos moles por família [n=120; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Cirurgia de tecidos moles	Fip			Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos	Psitacídeos			
Amigdalectomia	1	0	0	1	0,8	
Biópsia	Duodeno	1	0	0	1	0,8
	Estômago	1	1	0	2	1,7
	Linfonodos	1	0	0	1	0,8
	Língua	0	1	0	1	0,8
	Pâncreas	0	1	0	1	0,8
Colecistoduodenostomia	0	1	0	1	0,8	
Colocação de dreno subcutâneo	1	0	0	1	0,8	
Colopexia	1	0	0	1	0,8	
Enterectomia/colectomia	2	1	0	3	2,5	
Enterotomia	3	0	0	3	2,5	
Esofagostomia	0	1	0	1	0,8	
Esplenectomia	1	0	0	1	0,8	
Gastropexia	5	0	0	5	4,2	
Gastrotomia	1	0	0	1	0,8	
Herniorrafia	Abdominal	1	1	0	2	1,7
	Diafragmática	0	1	0	1	0,8
	Inguinal	3	0	0	3	2,5
Ingluviectomia	0	0	2	2	1,7	
Laparotomia exploratória	1	1	0	2	1,7	
Mastectomia	4	1	0	5	4,2	
Nodulectomia (lumpectomia)	8	0	0	8	6,7	
Orquiectomia	14	10	0	24	20,0	
Orquiopexia	1	0	0	1	0,8	
Ovariohisterectomia	27	13	0	40	33,3	
Recessão do palato mole	1	0	0	1	0,8	
Reconstrução cutânea	4	0	0	4	3,3	
Resolução de estenose das narinas	1	0	0	1	0,8	
Sutura em bolsa de tabaco (ânus)	1	0	0	1	0,8	
Traqueostomia	0	1	0	1	0,8	
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>34</b>	<b>2</b>	<b>120</b>	<b>100</b>	

### 1.3.2 Cirurgia ortopédica e neurocirurgia

A cirurgia ortopédica e neurocirurgia contemplam 23 casos, com predomínio dos canídeos (n=17) sobre os felídeos (n=6). Nenhum paciente exótico foi intervencionado nestes campos da cirurgia. Os dois procedimentos mais comuns foram a trocleoplastia em cunha e a resolução de fratura da mandíbula, ambos com quatro casos cada (17,4% cada). A trocleoplastia em cunha é uma intervenção de afundamento da fossa troclear do fêmur, realizada em pacientes com luxação patelar. Na Tabela 6, referente à clínica ortopédica, três casos de luxação patelar medial foram contabilizados, no entanto, quatro trocleoplastias em cunha foram aqui registradas, porque um dos intervencionados, um cão de raça *Yorkshire Terrier* com cinco anos de idade, tinha luxação patelar medial bilateral, tendo sido feita uma intervenção em cada membro pélvico. As duas hemilaminectomias contabilizadas foram realizadas no mesmo paciente, um cão sem raça definida com seis anos de idade, com duas hérnias disciais, uma entre T11-T12 e outra entre L2-L3 (Tabela 22).

Tabela 22 – Distribuição da casuística da cirurgia ortopédica e neurocirurgia por família [n=23; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa]. TPLO – *tibial plateau leveling osteotomy* (osteotomia de nivelamento da meseta tibial).

Cirurgia ortopédica e Neurocirurgia	Fip		Fi	fr (%)	
	Canídeos	Felídeos			
<b>Amputação de membro pélvico</b>	2	0	2	8,7	
<b>Hemilaminectomia dorsal</b>	2	0	2	8,7	
<b>Recessão da cabeça do fêmur</b>	1	2	3	13,0	
<b>Resolução de fratura</b>	<b>Fêmur</b>	1	0	1	4,3
	<b>Mandíbula</b>	3	1	4	17,4
	<b>Rádio</b>	1	0	1	4,3
	<b>Tíbia</b>	1	2	3	13,0
<b>Sinfiodese púbica</b>	0	1	1	4,3	
<b>TPLO</b>	2	0	2	8,7	
<b>Trocleoplastia em cunha</b>	4	0	4	17,4	
<b>Total</b>	17	6	23	100	

### 1.3.3 Outros procedimentos cirúrgicos

Os restantes procedimentos cirúrgicos não endoscópicos incluem os de natureza oftalmológica, odontológica/ortodôntica, remoção de almofadas plantares, pavilhões auriculares e caudas, colocação de dispositivos (*i.e.*, cateter subcutâneo, válvula torácica), biópsia de osso, laqueação de vasos superficiais e intervenções nos seios frontais (Tabela 23).

Esta área cirúrgica totalizou 19,8% da clínica cirúrgica com 41 casos. O procedimento mais frequente foi a destartarização, com nove contabilizações (22,0%), sendo o mais comum em canídeos. Na posição abaixo está a extração dentária, com sete casos (17,1%). Em felídeos o procedimento mais frequente foi a enucleação, com três casos (7,3%). Um deles por proptose pós-traumática e os outros dois por tumores oculares (*i.e.*, um sarcoma indiferenciado e um melanoma). Um cavídeo (*i.e.*, porquinho-da-índia) apresentou-se à consulta para intervenção ortodôntica, nomeadamente aparagem dentária, por conta de sobrecrescimento dos incisivos (já referido anteriormente). Em dois pacientes canídeos foram removidas uma ou mais unhas – oniquectomia – após laceração cutânea com lesão parcial da raiz da unha. As duas biópsias de osso foram realizadas em pacientes canídeos, um com osteossarcoma e o outro com

ostecondrossarcoma, ambos no membro posterior esquerdo. Num paciente felídeo foram removidas ambas as aurículas – pinectomia bilateral. Após análise histopatológica, o diagnóstico definitivo foi carcinoma de células escamosas (CCE). Ainda noutro paciente felídeo com DRC foi efetuada a colocação de um dreno subcutâneo, por preferência dos proprietários, que se disponibilizaram a administrar fluidoterapia subcutânea em casa. A colocação de um sistema valvular unidirecional na parede torácica contabilizada foi realizada num paciente felídeo que se apresentou à consulta com dispneia grave secundária a pneumotórax pós-traumático. Após a colocação da válvula o paciente cessou a dispneia. Em nenhum paciente suídeo ou psitacídeo foi efetuado qualquer um dos procedimentos abrangidos por esta área (Tabela 23).

**Tabela 23 – Distribuição da casuística do restantes procedimentos cirúrgicos não endoscópicos por família [n=41; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].**

Outros procedimentos cirúrgicos	Fip			Fi	fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Cavídeos		
Aparagem dentária	0	0	1	1	2,4
Biópsia de osso	2	0	0	2	4,9
Caudectomia	0	1	0	1	2,4
Colocação de cateter subcutâneo	0	1	0	1	2,4
Colocação de válvula torácica	0	1	0	1	2,4
Destartarização	8	1	0	9	22,0
Enucleação	0	3	0	3	7,3
Extração dentária	5	2	0	7	17,1
Imbricação da glândula da 3ª pálpebra	4	0	0	4	9,8
Laqueação de artéria superficial	1	0	0	1	2,4
Oniquectomia	2	0	0	2	4,9
Pinectomia	0	1	0	1	2,4
Queratotomia em grelha	1	0	0	1	2,4
Recolocação do globo ocular	2	0	0	2	4,9
Remoção de almofada plantar	1	1	0	2	4,9
Tacking temporário	1	0	0	1	2,4
Trepanação dos seios frontais	2	0	0	2	4,9
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

#### 1.3.4 Endocirurgia

A endocirurgia contemplou 23 casos, 22 em canídeos e um num felídeo. O procedimento mais frequente foi a ovariosterectomia por laparoscopia (n=9; 39,1%), seguido da biópsia nasal (n=3; 13,0%) (Tabela 24).

A endoscopia e endocirurgia são uma fatia importante da casuística do HVBV, muita dela por referência a partir de outros CAMV da região. Apesar de nem sempre permitir, por exemplo, a obtenção de biópsias de espessura total ou o manuseamento ideal da região intervencionada, a endoscopia é menos invasiva que a cirurgia aberta e, por isso, menos contaminante e mais segura para o paciente, permitindo também menores tempos de recuperação e um número inferior de complicações pós-operatórias.

Tabela 24 – Distribuição da casuística endocirúrgica por família [n=23; Fip – frequência absoluta por família; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Endocirurgia		Fip		Fi	fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Biópsia	Fígado	1	0	1	4,3
	Intestino	1	0	1	4,3
	Nasal	3	0	3	13,0
	Nasofaringe	2	0	2	8,7
	Piloro	0	1	1	4,3
Coretagem/escarificação de osso subcondral		1	0	1	4,3
Lavagem broncoalveolar		1	0	1	4,3
Orquiectomia por laparoscopia		1	0	1	4,3
Ovariectomia por laparoscopia		2	0	2	8,7
Ovariohisterectomia por laparoscopia		9	0	9	39,1
Remoção de corpo estranho esofágico		1	0	1	4,3
Total		22	1	23	100

#### 1.4 Outros procedimentos

A quarta e última parte do relatório de casuística contempla os meios complementares de diagnóstico realizados ou assistidos ativamente durante o período de estágio. São eles os exames imagiológicos, ecoguiados, endoscópicos e laboratoriais.

##### 1.4.1 Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia

Tabela 25 – Listagem de procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos [n=407; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Imagiologia, procedimentos ecoguiados e endoscopia		Fi	fr (%)
Radiografia	Abdominal	30	7,4
	Aparelho apendicular	81	19,9
	Coluna vertebral	1	0,2
	Cervical	3	0,7
	Torácica	57	14,0
Ecografia	Abdominal	133	32,7
	Ecocardiografia	42	10,3
	Ocular	2	0,5
	Cistocentese	23	5,7
	Toracocentese	5	1,2
	Abdominocentese	4	1,0
	Biópsia de pulmão	1	0,2
Prostatocentese	1	0,2	
Endoscopia	Esofagoscopia	4	1,0
	Gastroduodenoscopia	4	1,0
	Rinoscopia	6	1,5
	Faringoscopia	2	0,5
	Traqueobroncoscopia	3	0,7
	Vaginoscopia	1	0,2
	Artroscopia umero-rádio-ulnar	1	0,2
	Artroscopia fêmuro-tíbio-patelar	1	0,2
Tomografia axial computadorizada		2	0,5
Total		407	100

Na Tabela 25 estão listados os procedimentos imagiológicos, ecoguiados e endoscópicos com e sem fim cirúrgico em que houve participação ativa durante o estágio. Ao todo, 407 procedimentos foram realizados ou assistidos.

#### 1.4.2 Meios complementares de diagnóstico laboratoriais

Na tabela 26 estão listados os procedimentos realizados em ato de laboratório ou enviados para laboratório externo complementares ao diagnóstico ou monitorização terapêutica dos pacientes acompanhados durante o estágio. No total, 299 procedimentos foram contabilizados.

Tabela 26 – Listagem de procedimentos complementares laboratoriais [n=299; Fi – frequência absoluta; fr(%) – frequência relativa].

Meios Complementares de Diagnóstico		Fi	fr (%)
Análise bioquímica		105	35,1
Tira de Urina (Urianálise I)		8	2,7
Análise do sedimento urinário (Urianálise II)		6	2,0
Urocultura (Urianálise III)		2	0,7
Cultura/Antibiograma		9	3,0
μ-Hematócrito		38	12,7
Hemograma		38	12,7
Esfregaço de sangue		5	1,7
Gota fresca		2	0,7
Prova de coagulação		5	1,7
Prova de auto-aglutinação		1	0,3
Citologia	Próstata	1	0,3
	Linfonodo	2	0,7
	Medula óssea	2	0,7
	Líquido de efusão	6	2,0
	Nódulo/Massa	11	3,7
	Rim	1	0,3
	Auricular externa	1	0,3
	Vaginal	2	0,7
Otoscopia		3	1,0
Raspagem cutânea		3	1,0
Tricograma		1	0,3
Técnica da fita-cola		2	0,7
Tonometria		2	0,7
Oftalmoscopia direta		2	0,7
Teste de <i>Schirmer</i>		1	0,3
Teste da fluoresceína		1	0,3
Análise coprológica		4	1,3
Doseamento da progesterona plasmática		3	1,0
Teste de estimulação com ACTH		5	1,7
Doseamento da T4 e TSH plasmáticas		2	0,7
Eletrocardiograma		11	3,7
Teste serológico		6	2,0
Medição de pressões sanguíneas por oscilometria		6	2,0
Teste rápido dirofilária		1	0,3
Teste rápido FIV/FeLV		1	0,3
Total		299	100

## II. Monografia: Aspergilose canina

### 1. Epidemiologia

Em 1729 o botânico italiano Pier Antonio Micheli identificou ao microscópio ótico um organismo semelhante, na sua morfologia, a um aspersório ou hissope, um instrumento utilizado na Igreja Católica para aspergir água benta. Por esta razão, Micheli catalogou este ser vivo com o nome *Aspergillus*<sup>46</sup>, remetente para o termo em latim *asperges*, contração de *ad* (*i.e.*, para, sobre) com *spargere* (*i.e.*, aspergir)<sup>47</sup>.

O género *Aspergillus* abrange atualmente mais de 250 espécies de fungos filamentosos saprófitas<sup>48</sup>. Estes microrganismos são ubiqüitários. Como tal, são encontrados em diversos locais, nomeadamente no solo, vegetação, principalmente naquela em decomposição, pastagens e forragens, cadáveres em decomposição, animais doentes e mesmo saudáveis e no ar, este último por meio de dispersão de esporos (*i.e.*, conídeos e ascósporos)<sup>49</sup>.

O ciclo de vida pode ocorrer não associado a outros seres vivos (*i.e.*, hospedeiros). Não obstante, na eventualidade da sua presença, parte do ciclo de vida de muitos *Aspergillus* spp. ocorre em hospedeiros. Sendo um género eurixeno, o espectro de possíveis hospedeiros é amplo e variado<sup>50</sup>. Entre outros, plantas, insetos, peixes, répteis, aves e mamíferos podem exercer este papel. Dentro do grupo dos mamíferos são exemplos os caninos, felinos, equinos, bovinos, ovinos, caprinos, espécies marinhas e humanos. Na generalidade a quantidade de conídeos produzidos no tecido animal e libertados para o meio ambiente é diminuta ou nula, não se considerando a aspergilose uma zoonose. A maior fonte de contaminação e origem dos casos é, portanto, a partir do meio ambiente<sup>51</sup>.

### 2. Biologia

#### 2.1 Sistemática e taxonomia do género *Aspergillus*

O género *Aspergillus* figura-se sistemática e ordenadamente no reino Fungi, divisão (filo) Ascomycota, subdivisão (subfilo) Pezizomycotina, classe Eurotiomycetes, ordem Eurotiales e família Trichocomaceae<sup>52</sup>.

Ao longo dos anos foram várias as propostas e tentativas de classificação das espécies contempladas no género *Aspergillus*. As sucessivas classificações surgiram e continuam a surgir com o intuito de classificar e reorganizar as espécies em modelos cada vez mais coerentes do ponto de vista biológico, morfológico, metabólico e filogenético, tanto quanto o novo conhecimento o permitir.

Em 2014, Houbraken, Vries e Samson<sup>53</sup>, com base em estudos anteriores de Peterson (2008)<sup>54</sup>, Peterson *et al.* (2008)<sup>55</sup>, Varga, Frisvad e Samson (2010)<sup>56</sup> e Houbraken e Samson (2011)<sup>57</sup>, sugeriram uma classificação de quatro subgéneros (*i.e.*, *Aspergillus*, *Fumigati*, *Circumdati* e *Nidulantes*) e 19 secções por entre eles distribuídas. Posteriormente, outros estudos sugeriram a criação de novas secções, nomeadamente *Jani* no subgénero *Circumdati*<sup>58</sup> e *Petersonii*, *Robusti* e *Tanneri*, também no subgénero *Circumdati*<sup>59</sup>. No Quadro 1 encontra-se exposta a classificação, segundo estes últimos estudos<sup>53,58,59</sup>.

Quadro 1 – Classificação subgenérica e seccional do gênero *Aspergillus* segundo Houbraken, Vries e Samson<sup>53</sup>, Hubka et al.<sup>58</sup> e Jurjević et al.<sup>59</sup>.

Subgênero	Secção
<b><i>Aspergillus</i></b>	<i>Aspergillus</i>
	<i>Restricti</i>
<b><i>Circumdati</i></b>	<i>Candidi</i>
	<i>Circumdati</i>
	<i>Flavi</i>
	<i>Flavipedes</i>
	<i>Jani</i>
	<i>Nigri</i>
	<i>Petersonii</i>
	<i>Robusti</i>
	<i>Tanneri</i>
	<i>Terrei</i>
<b><i>Fumigati</i></b>	<i>Cervini</i>
	<i>Clavati</i>
	<i>Fumigati</i>
<b><i>Nidulantes</i></b>	<i>Aeni</i>
	<i>Bispori</i>
	<i>Cremeri</i>
	<i>Nidulantes</i>
	<i>Ochraceorosei</i>
	<i>Silvato</i>
	<i>Sparsi</i>
<i>Usti</i>	

## 2.2 Nutrição, crescimento e estrutura celular

Os fungos são seres vivos heterotróficos e osmotróficos, pelo que obtêm os nutrientes a partir de compostos orgânicos e químicos por absorção. No caso do *Aspergillus* spp. este regime é essencialmente saprófita, ou seja, em material orgânico em decomposição<sup>61</sup>.

O crescimento dos fungos filamentosos não cenocíticos como o *Aspergillus* spp. é apical (*i.e.*, a partir das extremidades das hifas) alternado com a formação de septos, pelo que as hifas são delimitadas em vários segmentos por septação<sup>60</sup>. Determinados fatores são fundamentais e limitantes neste crescimento, nomeadamente a disponibilidade de nutrientes, a temperatura, o pH, os gases presentes na atmosfera (*i.e.*, essencialmente meio aeróbio) e a disponibilidade de água<sup>61</sup>.

Um constituinte celular fulcral para a multiplicação e crescimento dos fungos é a parede celular. Esta, na generalidade dos Ascomycota, é constituída principalmente por quitina e  $\beta$ -glucanos, assim designados pela natureza das ligações tipo  $\beta(1,3)$  e  $\beta(1,6)$  na sua polimerização<sup>49,60</sup>. Ainda presente na parede celular do *Aspergillus* spp. existe em menor quantidade galactomanano (GM), um polissacárido que tem vindo a ganhar relevância clínica<sup>49</sup>, sendo abordado posteriormente. No entanto este constituinte não é exclusivo do *Aspergillus* spp.. Outros fungos como o *Fusarium* spp., *Alternaria* spp., *Histoplasma* spp. e *Cryptococcus* spp. têm GM na sua parede celular<sup>49</sup>.

Na membrana celular das células fúngicas existem esteróis, semelhantemente às células animal e vegetal. Mas, contrariamente à célula animal, por exemplo, onde predomina o colesterol, na célula fúngica é o ergosterol o esteroide em maior abundância<sup>49</sup>. Atualmente vários fármacos com ação antifúngica utilizados na prática médica humana e veterinária atuam em constituintes



da célula fúngica como os  $\beta$ -glucanos (e.g., equinocandinas) e o ergosterol (e.g., anfotericina B, azóis, terbinafina). Por esta razão é importante conhecer a estrutura, composição e fisiologia básica da célula fúngica.

### 2.3 Morfologia do *Aspergillus* spp.

Os *Aspergillus* spp. são Ascomycota filamentosos (i.e., Pezizomycotina), como tal, são constituídos por hifas. Estas são septadas e hialinas com aproximadamente 8  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Na fase assexuada do ciclo de vida, a partir das hifas vegetativas, emitem-se hifas aéreas e a partir destas hifas especializadas (reprodutivas) e não ramificadas denominadas conidióforos<sup>62</sup> com 5 a 8  $\mu\text{m}$  de diâmetro, alongando-se até um comprimento de cerca de 300  $\mu\text{m}$ <sup>49</sup>. A hifa que dá origem ao conidióforo designa-se de célula podal. Na porção terminal distal o conidióforo dilata-se, formando a vesícula<sup>49,62</sup> com um diâmetro entre 20 a 30  $\mu\text{m}$ <sup>49</sup>. A partir da superfície da vesícula geram-se as fiálide, estruturas produtoras de esporos assexuados, os conídeos (i.e., fialoconídeos)<sup>49,62</sup>. As fiálide têm um comprimento entre 6 a 8  $\mu\text{m}$ <sup>49</sup>. Os conídeos dispõem-se em cadeia a partir da fiálide, possuindo uma forma globosa e superfície lisa ou rugosa com até 5  $\mu\text{m}$  de diâmetro consoante a espécie<sup>62</sup>. A cadeia de conídeos pode ser tão longa quanto 400  $\mu\text{m}$ <sup>49</sup> e em muitas espécies estes são pigmentados com melanina, apresentando uma coloração escura (e.g., *A. niger*)<sup>49,62</sup>. Em algumas espécies (e.g., *A. niger*) ocorre ainda a formação de metulas, estruturas entre as vesículas e respetivas fiálide. Uma metula pode originar mais do que uma fiálide. Não obstante, a presença destas estruturas é mais consistente no género *Penicillium* que no *Aspergillus*. Ao conjunto das estruturas vegetativas (i.e., hifas) de um fungo dá-se o nome micélio<sup>62</sup> (Figura 1).

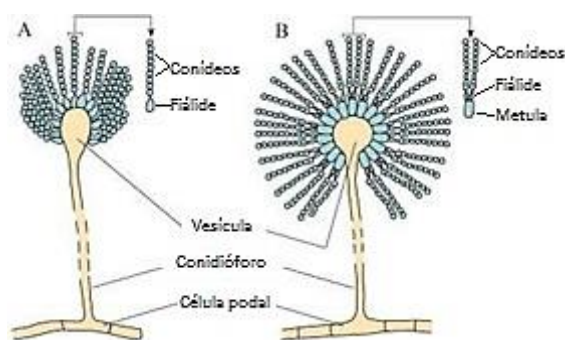


Figura 1 – Morfologia do conidióforo de duas espécies do género *Aspergillus*. A - *A. fumigatus*. B – *A. niger*. Notar a diferença na forma da vesícula, disposição das cadeias de esporos e presença de metulas (adaptado de Quinn *et al.*, 2012<sup>62</sup>).

### 2.4 Fase assexuada vs. fase sexuada

No texto anterior, referente à morfologia, apenas estruturas pertencentes à fase assexuada (i.e., anamorfa ou mitospórica) do ciclo de vida foram referidas, por serem estas as mais comumente observadas e com interesse na identificação da espécie em meio clínico-laboratorial, não obstante também a fase sexuada (i.e., teleomorfa ou meiospórica) tem estruturas exclusivas e morfologicamente diferenciáveis<sup>63,64</sup>. A fertilidade do *Aspergillus* spp. aparenta ser superior na fase anamorfa comparativamente à teleomorfa<sup>65</sup>.

Das espécies que se sabem atualmente possuir fase teleomorfa, a grande maioria é homotática, ou seja, não necessita de talos de origem distinta para completar o ciclo, contrariamente aos fungos heterotáticos<sup>64</sup>. Por talo entenda-se o conjunto das estruturas vegetativas e reprodutivas de um fungo<sup>61</sup>. Comparativamente à fase anamorfa, a fase teleomorfa é mais fastidiosa<sup>65</sup> e, dentro desta, fungos heterotáticos apresentam também um crescimento mais fastidioso ou condicionado que os homotáticos<sup>66</sup>. Este diferencial na fertilidade e carácter fastidioso poderão estar relacionados com o facto de atualmente cerca de 64% das espécies reconhecidas no género *Aspergillus* não terem fase teleomorfa identificada<sup>66</sup> e também explicar o porquê de se terem identificado mais espécies homotáticas que heterotáticas<sup>64</sup>.

## 2.5 Toxinas do *Aspergillus* spp.

Quadro 2 – Listagem de toxinas produzidas pelas espécies do género *Aspergillus*. LDL – *Low density lipoproteins* (lipoproteínas de baixa densidade). \*Produzidas indiretamente por metabolização respetiva das toxinas B1 e B2, encontrando-se no leite. (adaptado de Samanta, 2015<sup>49</sup> e Wu *et al.*, 2014<sup>67</sup>).

Toxina	Espécies produtoras	Efeito
<b>Aflatoxinas</b> (B1, B2, G1, G2, *M1, *M2)	<i>A. flavus</i> (principal) <i>A. parasiticus</i>	Carcinogénese
		Degeneração do tecido respiratório
		Imunossupressão
		Necrose hepática
<b>Gliotoxina</b>	<i>A. fumigatus</i>	Apoptose (monócitos)
		Dano epitelial
		Ciliostase
		Inibição da atividade dos linfócitos T
		Inibição da atividade dos mastócitos
<b>Ocratoxinas</b>	<i>A. ochraceus</i> <i>A. carbonarius</i> <i>A. niger</i>	Carcinogénese
		Genotoxicidade
		Imunotoxicidade
		Nefrotoxicidade
<b>Citrinina</b>	<i>A. terreus</i>	Embriocida
		Fetotóxico
		Nefrotoxicidade
<b>Ribotoxinas</b>	<i>A. fumigatus</i>	Inibição da síntese proteica
		Morte celular
<b>Hemolisina</b>	<i>A. fumigatus</i>	Hemólise
		Lise de macrófagos e células endoteliais
<b>Ácido helvólico</b>	<i>A. fumigatus</i>	Ciliostase
		Inibição da atividade dos macrófagos
		Inibição do metabolismo do LDL
		Rotura de células epiteliais
<b>Fumagilina</b>	<i>A. fumigatus</i>	Anti-angiogénese
		Ciliostase
		Inibição da produção de células endoteliais
<b>Fumitremorgina Triptoquivalina A</b>	<i>A. fumigatus</i>	Neurotoxicidade

Um dos fatores de virulência mais influentes no *Aspergillus* spp. são as suas toxinas. As mais conhecidas de todas elas são, porventura, o grupo das aflatoxinas. Contudo outras toxinas são produzidas por espécies deste género. O impacto que elas têm é essencialmente associado à segurança alimentar, sendo o *A. flavus* e o *A. fumigatus* das espécies descritas com maior potencial toxigénico. O último é inclusive a espécie mais importante na clínica médica humana e

veterinária<sup>49</sup>. No Quadro 2 são listadas as toxinas associadas ao género *Aspergillus*, com indicação das respetivas espécies produtoras e seu efeito tóxico<sup>49,67</sup>.

### 3. Etiologia e formas clínicas

A aspergilose é uma afeção ocasionalmente ocorrente, tanto na medicina humana, como na medicina veterinária<sup>68</sup>. Em teoria pode ser provocada por qualquer espécie do género *Aspergillus*. Todavia, das várias espécies incluídas atualmente neste género, apenas algumas foram já identificadas como agentes de aspergilose no cão<sup>48</sup>. O quadro apresentado é clinicamente diferenciável entre as espécies afetadas. Nos cães a forma clínica mais comum é a sino-nasal, restringida à cavidade nasal e/ou seios paranasais (principalmente o frontal) e menos comumente a forma disseminada, não associada a envolvimento sino-nasal, mas sim sistémico. Estima-se que 7 a 34% dos cães tenham ou venham a ter rinosinusite micótica, cujo DD principal é a aspergilose sino-nasal (ASN)<sup>68</sup>. Nos gatos as formas mais comuns são a forma sino-nasal e sino-orbital<sup>48,68</sup>.

Em cães a forma sino-nasal é causada principalmente pelo *A. fumigatus*, mas também pelo *A. flavus*, *A. niger* e *A. nidulans*<sup>48,69-71</sup>. O *A. tubingensis* e *A. uvarum* foram recentemente descritos como possíveis agentes etiológicos da forma sino-nasal<sup>70</sup>. De forma contrastante a aspergilose disseminada (AD) tem usualmente origem em infeções por *A. terreus*, porém, o *A. deflectus*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. flavipes* podem causá-la de igual forma<sup>48,72-74</sup>. Mais recentemente o *A. fischerianus*<sup>73</sup>, *A. versicolor*<sup>75</sup> e *A. alabamensis*<sup>76</sup> foram igualmente descritos como agentes causais de AD.

Incomum, mas possível, é a forma invasiva pulmonar, normalmente sem disseminação sistémica, caracterizada por broncopneumonia<sup>77,78</sup> ou formação de um micetoma (*i.e.*, aspergiloma)<sup>79</sup>. O espectro de agentes causais da forma pulmonar é similar ao da forma disseminada<sup>77</sup>, sendo o *A. fumigatus* comumente reportado<sup>77,79,80</sup>.

Adicionalmente e também incomum são as otomicoses externas por *Aspergillus* spp., usualmente secundárias à diminuição de imunidade local e também associadas à presença concomitante de outros microrganismos<sup>81,82</sup>. Os agentes isolados são maioritariamente o *A. fumigatus*, *A. niger* e *A. terreus*<sup>82</sup>, tendo também sido descrito em 2010 um caso de otomicose unilateral num cão por *A. ochraceus*<sup>83</sup>.

#### 3.1 Fatores predisponentes e grupos de risco

Uma vez que o *Aspergillus* spp. faz parte da flora do aparelho respiratório superior de cães saudáveis<sup>71,84</sup> e que é também um agente saprófita e tipicamente oportunista<sup>48</sup>, o clínico encara a aspergilose maioritariamente como uma afeção secundária a imunodepressão sistémica. Assim se pensou durante um largo período de tempo relativamente à ASN canina, no entanto sabe-se atualmente que esta doença não está necessariamente relacionada com imunodepressão sistémica<sup>84,85</sup>, mas sim com a provável falha de determinados mecanismos imunitários locais, mecanismos esses ainda não completamente compreendidos<sup>84,86</sup>.

Os pacientes caninos afetados pela forma sino-nasal são normalmente indivíduos jovens ou de meia-idade<sup>48,84,87,88</sup>, sistemicamente saudáveis<sup>48,84</sup> e dolicocefalos ou mesaticéfalos<sup>48,68</sup>. Cães braquicéfalos podem, porém, ser afetados<sup>69</sup>, assim como aqueles muito jovens ou mais idosos, apesar de ser incomum<sup>68</sup>. Em situações raras um trauma facial, corpo estranho, neoplasia ou afeções dentárias podem predispor para esta forma<sup>48,69,89</sup>. Alguns autores verificaram já uma aparente predisposição em machos, no entanto, esta tendência não está comprovada<sup>87,88,90</sup>.

Na forma disseminada a maioria dos pacientes são da raça Pastor Alemão<sup>48,72-74,91</sup> com idades compreendidas entre os dois a oito anos<sup>48,74</sup>. É provável que os casos de AD na atualidade sejam subestimados em número, não obstante, esta forma continua a ser menos comum do que a sino-nasal<sup>48</sup>. Fatores como o clima, a presença de determinadas estirpes ou espécies no meio ambiente, terapia com glucocorticoides ou drogas imunossupressoras/mielossupressoras (e.g., quimioterápicos), defeitos na imunidade das mucosas ou soluções de continuidade nas mesmas, antibioterapia e cateterização podem predispor para a doença<sup>48,51,74</sup>.

Na otomicose por *Aspergillus* spp. foi já sugerida uma possível predisposição por presença de corpos estranhos (CE) telúricos no canal auditivo externo, em cães de raça grande, presença de ectoparasitas no canal auditivo, dermatite atópica ou neoplasia<sup>82,83</sup>.

Nos pontos abordados adiante, somente a ASN e a AD são discutidas por serem aquelas as formas clínicas mais frequentemente ocorrentes nos cães infetados com *Aspergillus* spp..

#### **4. Considerações anatômicas**

##### **4.1 Nariz e cavidades nasais**

O plano nasal (*i.e.*, placa nasal) consiste no tecido tegumentar (*i.e.*, cutâneo) na periferia das aberturas nasais ou narinas, possuindo a epiderme nesta região um estrato córneo espessado. Medianamente e dividindo o plano nasal em duas partes encontra-se uma estrutura sulcada denominada *philtrum*<sup>92</sup>.

O nariz possui duas cavidades em cada um dos lados, nomeadamente o vestíbulo nasal, mais rostral, e a cavidade nasal propriamente dita, caudalmente<sup>92</sup>. No plano mediano, separando e pareando estas cavidades, existe o septo nasal de natureza cartilaginosa (dois terços rostrais) e óssea (terço caudal)<sup>92,93</sup>. Ventralmente este septo assenta num sulco criado pelo vómer e dorsalmente une-se à linha mediana de fusão dos dois ossos nasais<sup>94</sup>. O vestíbulo nasal estende-se desde as aberturas nasais (*i.e.*, narinas), constringindo-se caudalmente, ponto a partir do qual a cavidade passa a denominar-se de nasal. Esta, a cavidade nasal, é fundeada pela parede rostral da cavidade craniana<sup>92</sup>. No vestíbulo, onde este se encontra com uma estrutura denominada dobra alar, há a abertura de um ducto de nome nasolacrimal que comunica com os sacos lacrimais e por onde escoam as lágrimas. Cada cavidade é par, assim como as estruturas nela contidas<sup>92</sup>.

No interior de cada cavidade nasal encontram-se estruturas ósseas turbinadas revestidas por uma fina camada mucosa. Estas podem ser classificadas topograficamente em dois grandes

grupos: cornetos ou conchas nasais; e conchas etmoidais ou etmoturbinados. Ao conjunto das conchas etmoidais dá-se o nome de labirinto etmoidal<sup>92</sup>.

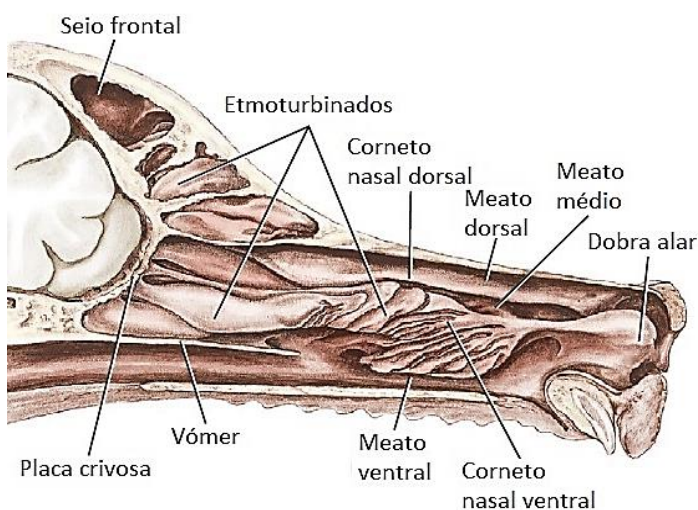
Os cornetos nasais de cada cavidade nasal são, também segundo uma classificação topográfica, subdivididos em corneto nasal dorsal e corneto nasal ventral<sup>92,95</sup>. Estes ocupam a metade rostral da cavidade nasal<sup>93,95</sup>. O corneto nasal dorsal funde-se rostralmente com o osso nasal e caudalmente com a placa cribriforme, parte integrante do osso etmoide<sup>93,94</sup>. O corneto nasal ventral tem origem no osso maxilar<sup>93</sup>. A porção caudal dos cornetos nasais possui epitélio ofactivo<sup>94</sup> (Figuras 2 e 3).

Entre as finas camadas turbinadas dos cornetos nasais existem espaços, os meatos nasais. Existem quatro meatos principais, sendo eles o dorsal, médio, ventral e comum<sup>92,95</sup>. O meato nasal dorsal, situado entre o corneto nasal dorsal e o osso nasal<sup>94</sup>, prolonga-se até ao fundo da cavidade nasal, apresentando ar ao epitélio olfativo<sup>92</sup>. O meato nasal médio, localizado entre os cornetos nasais dorsal e ventral<sup>94</sup>, faz a ligação com o sistema sinusal<sup>92</sup>. Os meatos nasais ventral e comum encaminham ar para a faringe<sup>92</sup>. O meato nasal ventral situa-se entre a concha nasal ventral e o palato duro, enquanto o meato nasal comum, assim denominado por ser aquele onde os outros três confluem, se estende verticalmente desde o osso nasal até ao palato duro e longitudinalmente desde a abertura nasal até à coana, estando ladeado lateralmente pelas conchas nasais e medialmente pelo septo nasal<sup>94</sup> (Figuras 2, 3, 4 e 5).

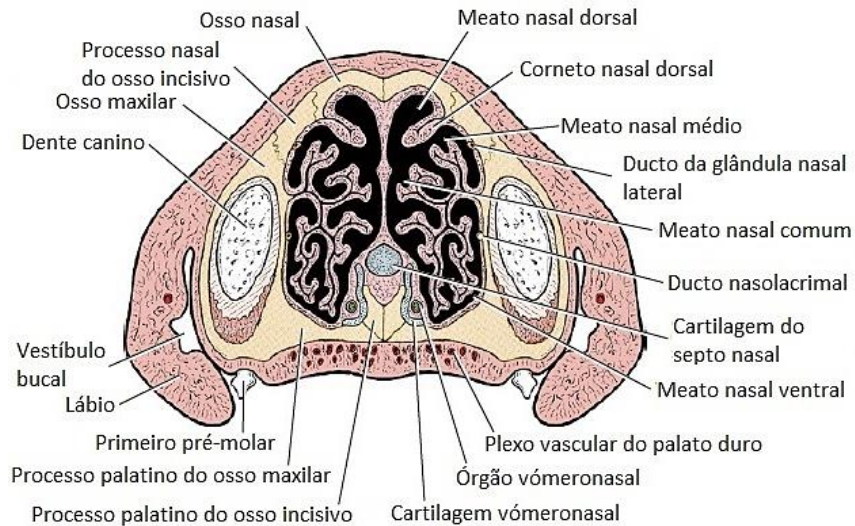
A metade caudal da cavidade nasal é ocupada essencialmente pelos etmoturbinados<sup>93</sup>. Estas estruturas originam-se partir da placa cribriforme e subdividem-se em duas: ectoturbinados e endoturbinados. Os ectoturbinados são os mais dorsais, estendendo-se para dentro da porção rostral do seio frontal. Os endoturbinados são os mais ventrais, fundindo-se com o vómer, estrutura que separa todo o labirinto etmoidal da nasofaringe<sup>94</sup> (Figuras 2 e 5). Estes estão cobertos pelo epitélio olfativo, sendo estesiologicamente importantes. No cão este labirinto é

maior que o conjunto dos cornetos nasais, razão pela qual a sua olfação é apurada<sup>93</sup>. Também aqui existem meatos a separar os finos folhetos<sup>92</sup>.

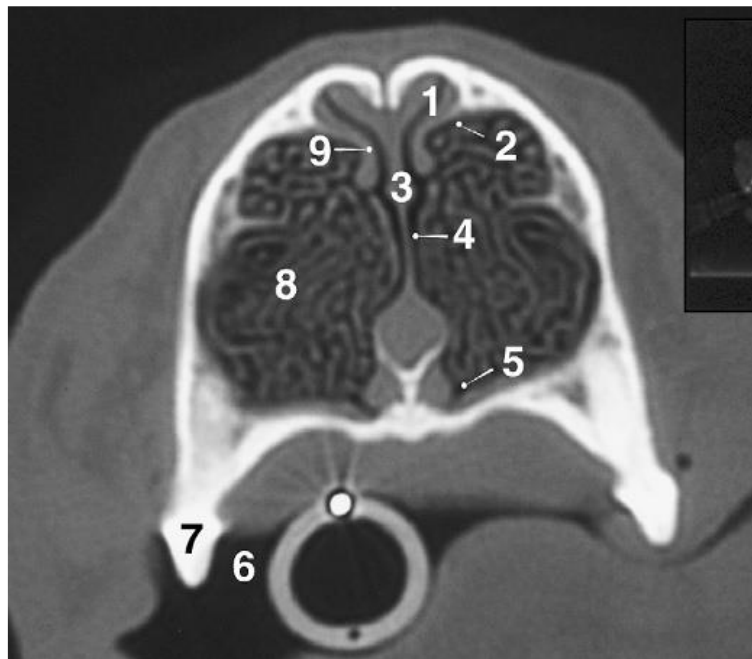
Caudalmente a cavidade nasal comunica com a faringe (*i.e.*, nasofaringe) através de uma estrutura denominada coana<sup>92,94</sup>. Contrariamente a outras espécies, no cão a coana não é dividida pelo septo nasal, sendo a mesma simétrica, mas não par, e comum a ambas as cavidades nasais<sup>92</sup>.



**Figura 2 – Ilustração de corte sagital da cabeça de um cão denotando a topografia vertical e horizontal longitudinal dos cornetos nasais e etmoturbinados (adaptado de Evans e de Lahunta, 2013<sup>95</sup>).**



**Figura 3 – Ilustração de corte coronal (transversal) da cavidade nasal de um cão ao nível do primeiro dente pré-molar, denotando a topografia vertical e horizontal transversal dos cornetos e meatos nasais (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010<sup>94</sup>).**



**Figura 4 – Imagem de TAC da cabeça de um cão em corte coronal (transversal) ao nível do segundo dente pré-molar, denotando a topografia vertical e horizontal transversal dos cornetos e meatos nasais. 1 – meato nasal dorsal, 2 – Meato nasal médio, 3 – Septo nasal, 4 – Meato nasal comum, 5 – Meato nasal ventral, 6 – Cavidade bucal, 7 – Segundo dente pré-molar, 8 – Corneto nasal ventral, 9 – Corneto nasal dorsal; (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010<sup>94</sup>).**

A camada mucosa do aparelho respiratório superior possui, na sua superfície, cílios que, ao exercerem movimento, deslocam o muco e as partículas nele aprisionadas em direção à faringe, onde são deglutidos<sup>92</sup>. Este mecanismo é imunologicamente importante, nomeadamente como constituinte da primeira linha de defesa contra a invasão por microrganismos.



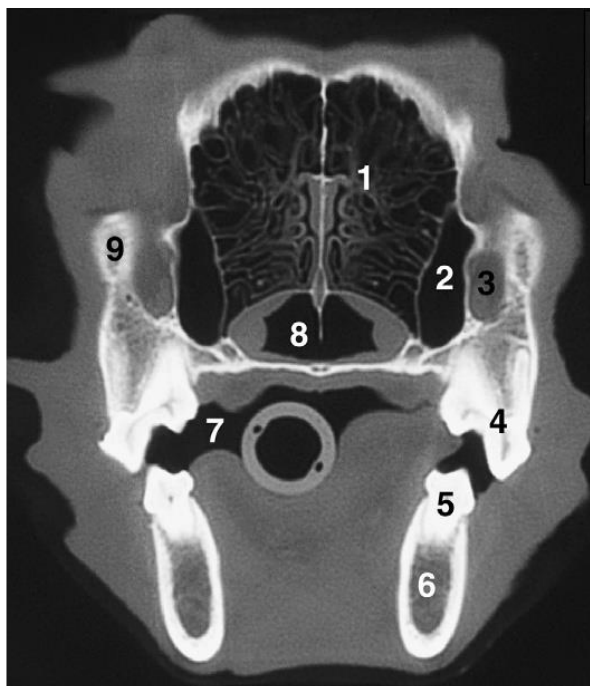


Figura 5 - Imagem de TAC da cabeça de um cão em corte coronal (transversal) ao nível da cavidade nasal caudal. 1 – Labirinto etmoidal, 2 – Recesso maxilar, 3 – Forâmen maxilar, 4 – Dente molar, 5 – Dente molar, 6 – Corpo da mandíbula, 7 – Cavidade bucal, 8 – Nasofaringe, 9 – Osso zigomático. (adaptado de Evans e de Lahunta, 2010<sup>94</sup>).

#### 4.2 Seios paranasais

Contíguos com a cavidade nasal, mas não fazendo parte dela, estão os seios paranasais. Estes são estruturas pares, não havendo em nenhum deles comunicação com o seu equivalente contralateral<sup>92</sup>. São eles o seio frontal, o recesso maxilar e o seio esfenoidal. A parede dos seios é coberta de uma camada mucoperióstea (camada mucosa diretamente apostada ao periósteo)<sup>93</sup>.

O seio frontal possui três compartimentos: o lateral, o rostral e o medial<sup>93,94</sup>. Cada um deles comunica com a cavidade nasal através de aberturas nasofrontais contínuas com os meatos etmoidais<sup>93</sup>. O compartimento lateral é o maior em tamanho e relevância clínica, podendo ser

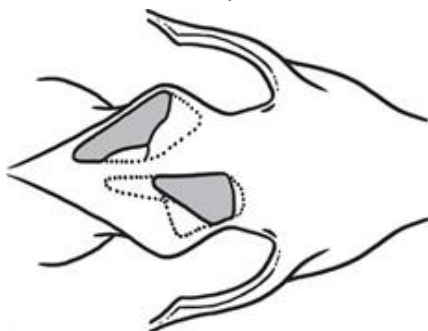


Figura 6 – Vista dorsal da anatomia dos seios frontais do cão. A zona a cinzento representa a área constante e a zona a tracejado a área variável. Em cima está representado o compartimento lateral e em baixo o compartimento rostral (adaptado de Hayes e Demetriou, 2012<sup>96</sup>).

subdividido por septos incompletos. A porção rostral desta cavidade é ocupada por parte dos etmoturbinados<sup>93,94</sup>. Adicionalmente, em raças braquicéfalas os seios frontais podem estar total ou parcialmente ausentes<sup>93</sup>.

Os seios frontais têm uma forma e tamanho variáveis consoante a raça e o indivíduo (Figura 6). Aquando do tratamento tópico e cirúrgico da ASN (posteriormente referido na subsecção “9. Tratamento”) o cirurgião deve atender a este dado, percecionando onde aceder aos seios frontais através de referências anatómicas<sup>96,97</sup>.

O seio maxilar ocupa a porção caudal superior da maxila<sup>92</sup> e é delimitado lateralmente pelo osso maxilar e medialmente pelo osso etmóide<sup>93,94</sup>,

mais precisamente pela lâmina orbital originada a partir dos etmoturbinados<sup>94</sup>. A sua comunicação com a cavidade nasal é, no caso dos cães, livre, nomeadamente com o meato nasal médio através de uma abertura nasomaxilar ladeada pelos cornetos nasais<sup>93</sup>. Por esta razão (*i.e.*, comunicação livre), nos caninos esta cavidade é convenientemente designada de recesso maxilar<sup>92</sup>. No cão o seio esfenoidal encontra-se preenchido por etmoturbinados<sup>93</sup>.

## 5. Patogenia

Nos humanos a forma clínica mais comum da aspergilose é a invasiva pulmonar, nomeadamente por *A. fumigatus*<sup>48</sup>. Por esta razão, grande parte dos estudos centrados na aspergilose humana e sua fisiopatogenia incidem nos mecanismos imunitários locais pulmonares adotados pelo organismo na prevenção da infeção e disseminação sistémica do *A. fumigatus*. Pelo princípio biológico da homologia, muitos destes estudos são tidos em consideração também na medicina veterinária. Não obstante, fatores como as diferenças interespecíficas, diferentes formas clínicas predominantes e diferentes agentes etiológicos poderão justificar possíveis e prováveis disparidades referentes à sucessão e interveniência de células efectoras e mediadores entre a aspergilose pulmonar humana e a ASN canina.

A sucessão de eventos imunológicos na ASN canina é intrincada, envolvendo a ação de variadas células [*e.g.*, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, monócitos, linfócitos T *helper* (Th) 1, 2 e 17 e linfócitos T reguladores], mediadores/citoquinas [*e.g.*, interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral (TNF), interferões (IFN), quemoquinas], toxinas, recetores [*e.g.*, *Toll-like receptors* (TLRs), *NOD-like receptors* (NLRs ou NODs)], cascata do complemento e imunoglobulinas, entre outros<sup>48,85,86,98-109</sup>. Segue então uma breve revisão da patogenia desta afeção, não se pretendendo, porém, discutir a fundo o assunto, mas somente os pontos de maior relevo.

Quando o *Aspergillus* spp. é reconhecido pelo organismo, o sistema imune desenvolve a sua ação em duas grandes fases: uma fase de imunidade inata bem desenvolvida e de rápida instalação e uma fase de imunidade adquirida tardia, mas robusta<sup>110</sup>.

A forma de disseminação ambiental do *Aspergillus* spp. são os esporos, principal e nomeadamente os assexuados (*i.e.*, conídeos). Quando inalados estes são retidos pelo sistema mucociliar. A função deste sistema é, após a retenção de microrganismos e partículas, a sua expulsão. No entanto este mecanismo é falível. Os conídeos que lhe escapam são fagocitados essencialmente pelos macrófagos e células dendríticas<sup>98</sup> e, após a sua internalização, são destruídos através da formação de um fagolisossoma, onde podem ocorrer mecanismos de dano oxidativo ou mecanismos não oxidativos<sup>103</sup>. A suscetibilidade dos conídeos ao dano oxidativo é tanto maior quanto mais avançado for o seu estado de maturação<sup>104</sup>. A expressão da fagocitose é extensa e decisiva na patogenia da doença, sendo um ponto de viragem na permissividade da invasão dos tecidos pelo fungo<sup>103</sup>. Quando este mecanismo falha os conídeos germinam, originando hifas. Estas são as formas invasivas, razão pela qual é essencial a destruição do maior número possível de conídeos e o impedimento da sua germinação<sup>98</sup>.



Aquando da invasão dos tecidos pelas hifas há o chamamento de neutrófilos e monócitos sistêmicos. Estes, especialmente os neutrófilos, através de mecanismos extracelulares oxidativos e não oxidativos, destroem as hifas, reduzindo-as em tamanho e permitindo a sua fagocitose<sup>98</sup>. As células dendríticas fagocitam tanto conídeos como hifas, migrando para os linfonodos tributários e para o baço, elicitando local e sistemicamente a reatividade dos linfócitos Th<sup>98,99,101</sup>. As hifas, no entanto, escapam tanto mais facilmente à fagocitose quanto maiores forem, daí a importância dos neutrófilos e monócitos e dos seus mecanismos de destruição extracelular<sup>98</sup>.

Outro conjunto de mecanismos importantes na ASN são as PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) e os PRRs (*pattern-recognition receptors*). As PAMPs consistem em moléculas integrantes dos microrganismos invasores. Os PRRs são os recetores do organismo invadido que reconhecem essas moléculas. A estimulação de diferentes PRRs leva à libertação de diferentes citocinas e insurgência de diferentes populações celulares efetoras, permitindo adequar a resposta imune inata face ao invasor em questão<sup>105</sup>. Exemplos de PRRs cuja importância na ASN tem vindo a ser provada por estudos são os TLRs e os NODs<sup>48,100,105</sup>.

Um estudo de 2012 de Mercier *et al.* aponta para o aumento significativo da expressão dos TLRs 1-4 e 6-10 e do NOD2 em cães com ASN, sem, no entanto, determinar quais as suas funções, nem as células que as produzem. A significância destes resultados na patogenia da doença estão, por isso, ainda por apurar<sup>100</sup>.

Os conídeos são reconhecidos pelos TLR-4, resultando na libertação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  pelos macrófagos. Contrariamente, as hifas estimulam os TLR-2, desencadeando a secreção de IL-10 pelos macrófagos<sup>98,99</sup>. O conjunto de citocinas produzidas ditam a natureza da resposta imune adaptativa, essencialmente na produção de linfócitos Th1 ou Th2. Citocinas como o IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 estimulam linfócitos Th1, contrastando com a presença de IL-4 e IL-10, que estimulam uma resposta do tipo Th2<sup>98,99</sup>. A ASN está tipicamente associada a uma potente resposta Th1<sup>86</sup>.

Em 2012 Vanherberghen *et al.* descreveram um aumento da expressão de IFN- $\gamma$  e IL-16 na mucosa nasal de cães com ASN. Desconhece-se ainda se o papel da IL-16 é benéfico (*i.e.*, potenciador da resposta Th1) ou deletério (*i.e.*, acentuador da resposta Th2) na progressão da doença, pelo que estudos futuros deverão tentar responder a esta questão<sup>107</sup>.

A fagocitose de conídeos pelas células dendríticas parece levar à produção de IL-12, enquanto a fagocitose das hifas pelo mesmo tipo de células parece estimular a produção de IL-4 e IL-10<sup>101</sup>. Isto poderá indicar uma tendência para os conídeos gerarem uma resposta Th1 e as hifas uma resposta Th2.

Um outro estudo de Vanherberghen *et al.* de 2013 aponta para o aumento significativo da expressão de IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-17A pelas células mononucleares no sangue periférico (PBMCs - *peripheral blood mononuclear cells*) de cães com ASN por *A. fumigatus*. Estas PBMCs reagem especificamente aos conídeos. O estudo diz que a resposta Th1 na ASN é normal, não desregulada, pelo que a incapacidade na resolução da infeção por via desta resposta imune adquirida poderá dever-se a um contra efeito da imunidade Th2. Adicional e alternativamente, a

estimulação de linfócitos Th17 com consequente produção de IL-17A poderá iniciar uma resposta pró-inflamatória potente incapaz de ser contrariada pela IL-10 libertada pelos linfócitos T reguladores<sup>108</sup>.

Parece ainda haver uma predominância da IgG em relação à IgA e IgM<sup>48,85</sup>. Contrariamente, em animais saudáveis são as IgA que predominam<sup>85</sup>. Na generalidade, no entanto, a efetividade da resposta imune é tanto maior quanto maior a componente celular. Se houver predomínio da imunidade humoral sobre a celular, a doença tende a progredir<sup>109</sup>.

A destruição óssea típica que ocorre na ASN (e.g., turbinados, septo nasal, placa crivosa, osso frontal, vómer) deve-se principalmente à resposta inflamatória local e também devido à ação de toxinas dermonecroticas produzidas pelo fungo e não devido à sua invasão e ação direta<sup>68,85</sup>. Como tal e tendo em conta que é rara a disseminação num cão com afeção sinonasal, assume-se que a resposta imunitária local (i.e., nasal e sinusal) é tão competente quanto o necessário para impedir a disseminação do agente e da doença, mas não suficientemente eficaz na eliminação da infeção e prevenção e/ou cessação da inflamação culminante na destruição tecidual<sup>68</sup>.

As Figuras 7 e 8 esquematizam resumidamente a imunidade inata e adaptativa ocorrente na ASN canina.

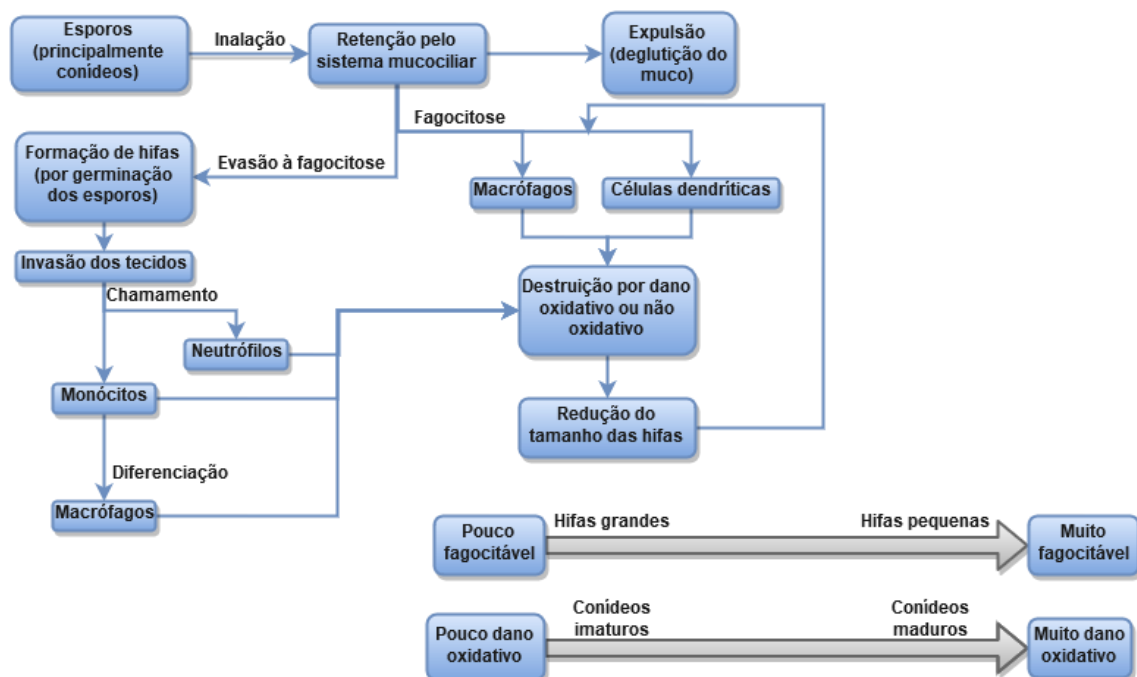


Figura 7 – Representação esquemática da imunidade inata num cão com ASN (parte 1).

A importância em conhecer detalhadamente a patogenia da aspergilose não se prende em saber o mecanismo *per se*, mas sim em identificar células, mediadores e/ou recetores com papel central e cuja perturbação da atividade, quer seja por agonismo, quer por antagonismo, permitam, no futuro, acelerar e auxiliar o sistema imune do hospedeiro na eliminação definitiva da infeção. Para este fim poderão, por exemplo, ser utilizados fármacos agonistas ou

antagonistas de TLRs ou citocinas fulcrais no tratamento complementar ao atualmente aplicado, aumentado a eficácia do tratamento e diminuindo a probabilidade de recidivas.

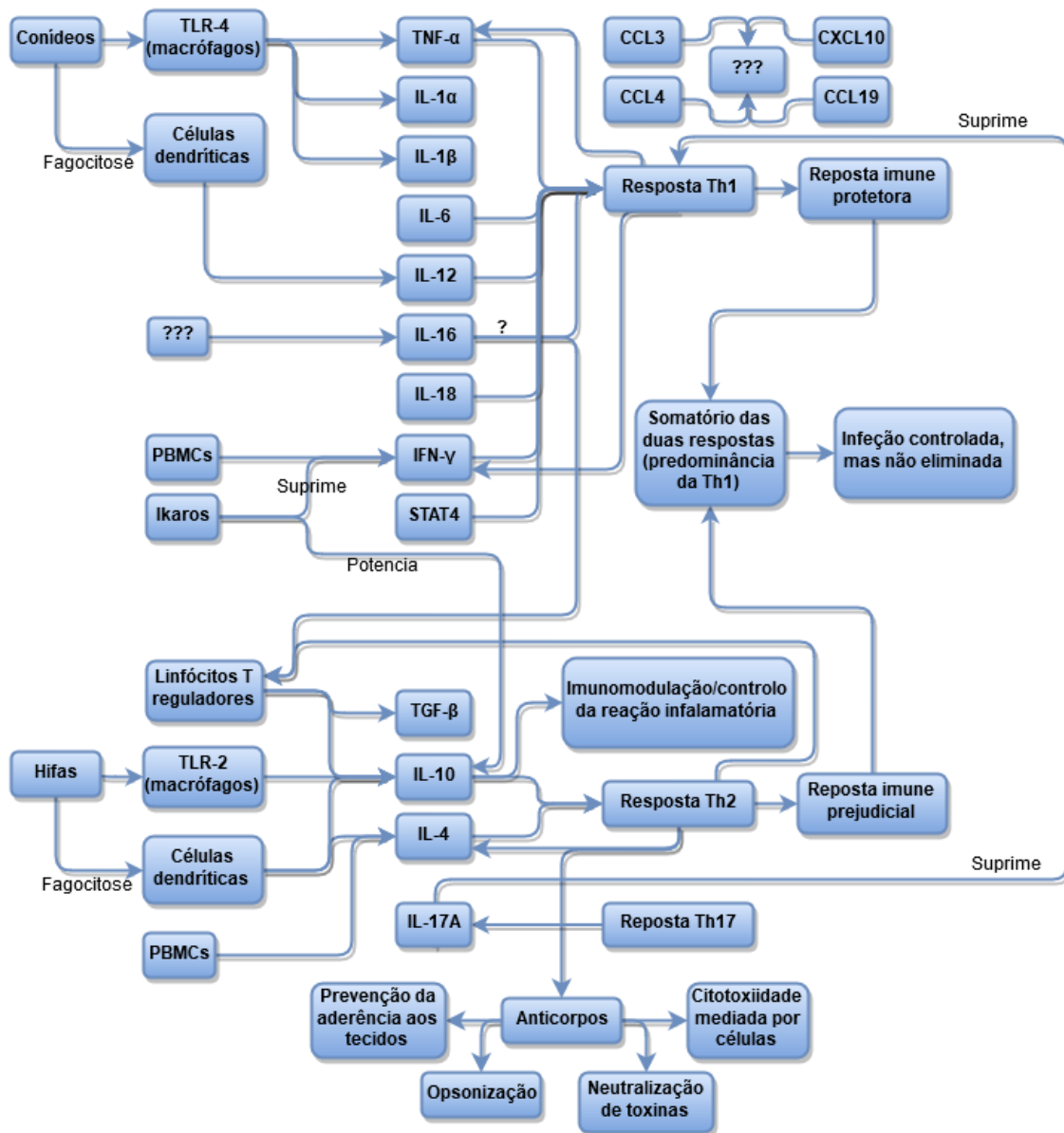


Figura 8 – Representação esquemática da imunidade inata (parte 2), imunidade adaptativa e sua relação num cão com ASN.

Comparativamente com a ASN, a AD não tem ainda uma descrição tão sucinta e coerente da patogenia, todavia, alguns factos sabem-se já, enquanto outros se podem supor. Na AD a porta de entrada é incerta. Supõe-se que soluções de continuidade cutâneas, otites médias ou internas ou via urinária possam exercer este papel. Também o trato GI foi já sugerido, devido a casos de linfadenite mesentérica com presença de hifas. Mais recentemente foi também descrita a via transuterina. Alguns autores alegam que a produção de elastase poderá ajudar à penetração nos tecidos e invasão do meio interno do hospedeiro. Após a entrada na corrente sanguínea, o fungo pode disseminar-se virtualmente para qualquer órgão, sendo usualmente a

coluna dorsal o primeiro e mais comum local de disseminação. Aqui a infecção instala-se e progride durante longos períodos de tempo, disseminando a médio ou longo-prazo para o cérebro, rim, baço e linfonodos. Nos vasos, aquando da disseminação, despoleta-se uma reação inflamatória, havendo o chamamento de monócitos e neutrófilos. O cão poderá mostrar sinais clínicos num período decorrente em meses ou anos. Os níveis séricos de IgG estão aumentados em processos de aspergilose invasiva em cães, sugerindo a importância destes no retardamento da invasão dos tecidos pelas hifas. Também a IgA sistémica pode acumular-se de forma anómala em lesões com presença de hifas, participando no processo de contenção da infecção. Como tal, uma das sugestões da predisposição dos Pastores Alemães para esta forma reside precisamente na sua deficiência em IgA. Também aqui se pensa haver uma resposta Th1 importante na contenção da infecção, sem, no entanto, a conseguir eliminar. Entenda-se ainda que, sendo o fungo capaz de invadir o meio interno na AD, grande parte dos mecanismos locais acima descritos para a forma sino-nasal não se verificam aqui, uma vez que sua a função é precisamente impedir a entrada dos fungos na corrente sanguínea<sup>111</sup>.

## 6. Sinais clínicos

Na ASN canina os sinais de comprometimento nasal podem estar presentes sem qualquer outra complicação durante semanas a meses ou mesmo anos<sup>68</sup>. O paciente poderá apresentar rinorreia crónica usualmente purulenta ou mucopurulenta, rinalgia, despigmentação do plano nasal e pelos na sua periferia (*i.e.*, leucodermia e leucotriquia), com ou sem ulceração<sup>48,68,89,112</sup> (Figura 9)<sup>113</sup>. Esta despigmentação é muito sugestiva de ASN<sup>48,89</sup>. Também a anorexia, epistáxis, espirro e espirro reverso, que propiciam à epistáxis, podem ser observados. Devido à destruição



**Figura 9 – Depigmentação do plano nasal num *Rottweiler*, sinal clínico sugestivo de ASN (adaptado de Ferreira *et al.*, 2011<sup>113</sup>).**

dos turbinados pode ainda haver aumento uni ou bilateral das colunas de ar<sup>89,112</sup>. O corrimento e epistáxis são inicialmente unilaterais, podendo bilateralizar aquando da perda de continuidade do septo nasal, usualmente em fases mais avançadas da doença<sup>48,89,112</sup>. Caso os episódios de epistáxis sejam recorrentes e/ou com perda profusa de sangue, o paciente poderá ficar anémico<sup>68</sup>. Nesta situação as mucosas estarão pálidas. Ocasionalmente pode ocorrer linfadenopatia regional reativa ipsilateral à lesão<sup>114</sup>. Para além dos turbinados e do septo nasal (parte óssea), também o vómer, o osso frontal e a placa crivosa podem ser destruídos<sup>68,115</sup>.

Quanto mais arrastada no tempo for a doença, maior a probabilidade de surgimento de complicações que aumentam a sua severidade e a precariedade do estado geral do paciente. As complicações mais comuns são a deformação da face, por hiperostose e lise do osso frontal, comprometimento oculo-orbital e alterações neurológicas (*e.g.*, depressão, convulsões), por erosão da placa cribiforme<sup>68</sup>. Os possíveis sinais e/ou afeções oftalmológicas contemplam epífora, por destruição ou obstrução do ducto nasolacrimal e exoftalmia, corrimento oculo-nasal,

lesão da córnea, desconforto durante a abertura da boca e estrabismo, por invasão orbitária. Em estádios mais avançados ou de convalescença a enoftalmia ou *phthisis bulbi* podem estar presentes<sup>48</sup>. Outras causas devem, todavia, ser exploradas relativamente ao envolvimento ocular, especialmente na eventualidade do olho afetado ser contralateral ao lado afetado pela ASN.

As alterações neurológicas por erosão da placa cribriforme acima referidas ocorrem usualmente após a aplicação de substâncias tóxicas e não tanto devido ao alastramento do processo infeccioso a partir das cavidades nasais ou dos seios<sup>48</sup>.

Em situações raras o paciente pode apresentar a necessidade de respirar de boca aberta. Isto verifica-se usualmente devido a afeções concomitantes resultantes na obstrução nasal, sendo invulgar a ASN ser a causa primária da obstrução<sup>48</sup>.

A AD canina desenvolve-se durante meses a anos, podendo haver um envolvimento multiorgânico (e.g., rim, bexiga, osso, medula óssea, baço, linfonodos, coração, pulmão, pleura, diafragma, olho, cérebro, esófago, estômago, intestino delgado, fígado, vesícula biliar, pâncreas, próstata, útero, glândula adrenal e tiroide)<sup>48,75,76,111</sup>. Por esta razão, a sintomatologia pode ser variada. O sinal clínico mais comum é a dor vertebral generalizada ou localizada (*i.e.*, cervicodinia, toracodinia, lombalgia, sacrodinia) com progressão para a claudicação, paraparésia ou paraplegia. Estes sinais são secundários a discospondilite<sup>48,75</sup>. A rotura de um disco intervertebral infetado ou a subluxação vertebral podem levar a uma paraplegia súbita<sup>48</sup>. A osteomielite, doença renal (principalmente pielonefrite) e hiperpatia espinal são também apresentações clínicas possíveis<sup>75,91</sup>.

Outros sinais clínicos possíveis são a anorexia, fraqueza e letargia, perda de peso, vômito, perda de massa muscular, pirexia, dispneia e, ocasionalmente, linfadenomegália com edema cutâneo, piómetra e alterações neurológicas vestibulares ou ataxia<sup>48,75</sup>. Numa fase prodrômica podem estar presentes a uveíte e/ou endoftalmite, devendo ser consideradas na abordagem diagnóstica inicial<sup>48</sup>.

Ainda possível, mas invulgar, é a disseminação hematogena ou a partir de soluções de continuidade ou CEs para as cavidades do organismo. Na eventualidade de uma pericardite efusiva por disseminação hematogena ou rotura de um abscesso no miocárdio, o paciente mostrará sinais de insuficiência cardíaca direita, como a distensão abdominal. Caso a infeção seja intra-abdominal, por perfuração intestinal, punção transabdominal ou ferida perfurante, sinais clínicos como a anorexia, febre, vômito, diarreia e distensão abdominal estarão presentes<sup>48</sup>.

## **7. Diagnósticos diferenciais**

Havendo várias formas clínicas de aspergilose nos cães, a lista de DD é vasta, sendo diferente para cada uma das formas. Seguidamente são abordados alguns desses DD relativos à ASN e AD, pela sua maior importância clínica.

## 7.1 Tumores nasais

Os tumores nasais são raros em cães (aproximadamente 1% da clínica oncológica canina), afetando geralmente animais com idades mais avançadas (contrariamente à ASN) e raças de grande porte. Dois terços são carcinomas (*i.e.*, adenocarcinomas, CCE e carcinoma indiferenciado), sendo os restantes sarcomas (*i.e.*, fibrossarcomas, condrossarcoma, osteossarcoma e sarcoma indiferenciado), raramente ocorrendo melanomas<sup>116</sup>. A figura 10 exemplifica dois desses tumores<sup>116,117</sup>. Aquando do diagnóstico, estes tumores não têm normalmente metástases à distância, mas, com a progressão da doença, metade deles podem já ter metastizado na fase terminal. Usualmente é unilateral (Figura 10, esquerda) na fase inicial, podendo bilateralizar (Figura 10, direita). Os sinais clínicos de envolvimento nasal são em tudo semelhantes aos da aspergilose, contudo, contrariamente a esta, as colunas de ar tendem a estar diminuídas no lado afetado, por obstrução do trato de saída do ar expirado<sup>116</sup>. A proteína amiloide A sérica, uma proteína de fase aguda, tem a concentração significativamente aumentada em cães com neoplasia nasal, quando comparado com animais saudáveis<sup>118</sup>. O diagnóstico definitivo é somente feito por histopatologia<sup>116</sup>.

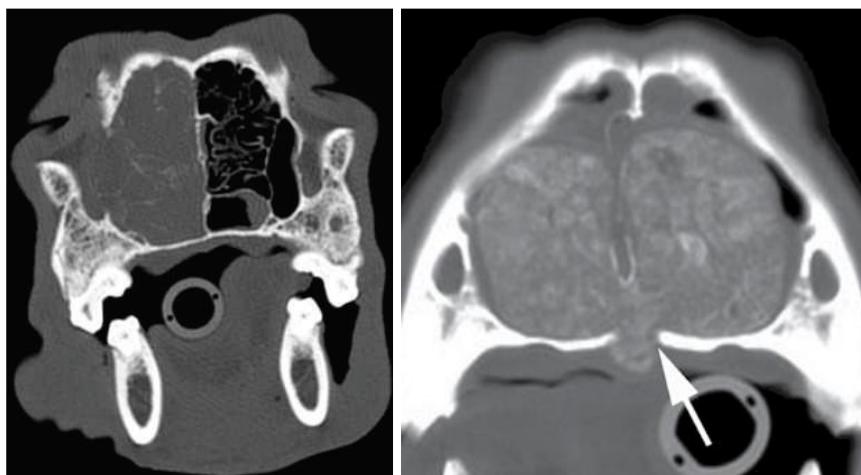


Figura 10 – Imagens de TAC em corte coronal (transversal) da cabeça de dois cães com tumores nasais. Na esquerda observa-se um carcinoma na cavidade nasal direita e destruição concomitante do osso maxilar. Na direita observa-se um osteocondrossarcoma num *Retriever do Labrador* a obstruir a totalidade das cavidades nasais de ambos os lados e destruição concomitante do septo nasal e osso palatino (seta) (adaptado de Moores e Walker, 2013<sup>116</sup> e Wisner e Zwingenberger, 2015<sup>117</sup>).

## 7.2 Rinite linfoplasmocítica idiopática

A rinite linfoplasmocítica (RLP) idiopática é uma afeção inflamatória caracterizada microscopicamente pela abundância de linfócitos e plasmócitos, mas também neutrófilos e eosinófilos na mucosa nasal, sem causa identificada. Tal como na ASN, os cães afetados são geralmente jovens ou adultos jovens dolicocefalos ou mesaticéfalos e os sinais clínicos idênticos, constituindo um forte DD<sup>116</sup>. A destruição dos turbinados pode ocorrer, sendo menos comum e também menos severa (geralmente ligeira), comparativamente à ASN, onde é moderada a severa<sup>115,116</sup>. Se a inflamação de carácter linfoplasmocítico tiver origem numa neoplasia, infeção fúngica, CE, fístula oro-nasal ou afeção dentária, exclui-se a rinite linfoplasmocítica idiopática como diagnóstico<sup>116</sup>. Sendo uma afeção idiopática, o diagnóstico é feito através da confirmação

do carácter da inflamação por histopatologia e exclusão de todas as outras possíveis causas dessa inflamação<sup>115</sup>.

A aparência histopatológica da mucosa nasal na RLP idiopática e na ASN é muito semelhante. Ambas apresentam um processo inflamatório difuso geralmente de carácter subagudo com presença de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. Contudo, a ASN parece ter tendência para uma população celular mais abundante em linfócitos e plasmócitos que a RLP idiopática. Em ambas ocorre hiperplasia das células epiteliais e caliciformes e edema da mucosa. Todavia, nenhuma das diferenças verificada tem significância estatística. A aspergilose aparenta ainda implicar um processo inflamatório mais severo que a RLP idiopática, podendo ser moderado a severo. Entenda-se, então, que a histopatologia não deve ser aplicada com o intuito de diferenciar, a termo definitivo, a ASN da RLP idiopática<sup>119</sup>.

### **7.3 Infestação por *Pneumonyssoides caninum***

A infestação por *Pneumonyssoides caninum*, um ácaro que se instala nas cavidades nasais e seios paranasais dos cães, é outro DD de ASN. Os sinais clínicos normalmente associados a esta infestação são o espirro, espirro reverso, epistáxis e corrimento nasal ocasional. O diagnóstico definitivo é feito através da observação dos ácaros ao microscópio<sup>116,120</sup>.

### **7.4 Corpo estranho**

A presença de CEs é outro DD de ASN, causando inicialmente espirro e irritação e consequentemente inflamação com produção de corrimento nasal e ocasional epistáxis. O diagnóstico recomendado é realizado através de rinoscopia e com o paciente anestesiado, efetuando-se o tratamento (*i.e.*, remoção do CE) na mesma ocasião. A radiografia tem pouca validade diagnóstica, uma vez que a natureza da maioria dos CEs é orgânica, não sendo radiograficamente discerníveis<sup>116</sup>.

### **7.5 Criptococose**

A criptococose é diagnóstico diferencial da ASN e AD, conforme o estado de evolução da doença. Na fase inicial, quando os fungos (*i.e.*, basidiosporos ou leveduras) são inalados, pode ocorrer rinossinusite com manifestação clínica semelhante à ASN. Numa forma mais avançada, após a disseminação a partir do pulmão, local de predileção para a infeção, o quadro clínico assemelha-lhe tanto mais à AD quanto maior a disseminação, podendo envolver, entre outros, o sistema nervoso central (SNC), o trato GI, o olho e o trato urinário. O diagnóstico pode ser alcançado através da histopatologia, cultura e/ou testes serológicos. Todavia, é importante reter que a criptococose é uma doença infecciosa mais comum nos gatos do que nos cães<sup>116,121</sup>.

### **7.6 Aspergilose disseminada vs outras micoses sistémicas**

A AD tem uma miríade de DDs. Um dos principais conjuntos desses DDs são as outras micoses sistémicas disseminadas. Para além da criptococose, muitas outras micoses sistémicas existem, como por exemplo, micoses por *Penicillium* spp.<sup>48,122</sup>, *Blastomyces dermatitidis*,

*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp. (coccidiomicose e paracoccidiomicose), *Sporothrix schenckii*, *Candida* spp., *Rhodotorula* spp.<sup>123</sup>, *Paecilomyces* sp.<sup>124</sup>, *Geosmithia argillacea*<sup>125</sup>, *Scedosporium prolificans*<sup>126,127</sup>, *Scedosporium apiospermum*<sup>128</sup>, *Scytalidium* spp.<sup>129</sup>, *Chrysosporium* spp.<sup>130</sup> e *Westerdykella* spp.<sup>131</sup>. Também a prototecose, causada por algas do género *Prototheca*, pode mimetizar uma micose sistémica<sup>123</sup>. Os sinais clínicos entre todas estas doenças infecciosas é altamente variável, mediante os órgãos predominantemente afetados em cada uma, no entanto, atendendo ao facto de que a AD pode afetar qualquer órgão, não podem ser descartadas como DD. Muitas delas foram reportadas um número reduzido de vezes em todo o globo como doenças infecciosas disseminadas em cães, sendo a maioria delas muito raras e dependentes da localização geográfica, exposição do paciente ao agente e o estado do seu sistema imune. É de referir ainda que grande parte destes estudos, senão mesmo mais de metade, relatam casos em Pastores Alemães, fortalecendo a ideia referente à superior suscetibilidade desta raça a infeções, de entre as quais, fúngicas<sup>122,125,126,128-130</sup>.

## **8. Abordagem diagnóstica**

### **8.1 Achados laboratoriais, citológicos e histopatológicos**

Na ASN, comparativamente com a forma disseminada, os achados laboratoriais são invulgares, no entanto, é possível verificar essencialmente neutrofilia, monocitose e hiperglobulinémia<sup>114</sup>. Outros parâmetros alterados são as proteínas de fase aguda, particularmente a proteína-C reativa e a haptoglobina, que têm concentrações séricas significativamente aumentadas em cães com doença nasal. A haptoglobina, em particular, parece estar significativamente aumentada em cães com ASN, quando comparada com aqueles com outras causas de rinite crónica<sup>118</sup>.

A análise citológica pode ser útil na identificação preliminar de hifas ou esporos. Um estudo de 2006 comparou quatro métodos de colheita de amostras para citologia relativamente ao seu valor diagnóstico na identificação de estruturas fúngicas em 15 cães com ASN. Os métodos comparados foram a colheita direta do corrimento nasal, a colheita cega com zaragatoa endonasal, o varrimento de lesões da mucosa identificadas por rinoscopia com escovas endonasais e a observação direta por esmagamento de amostras de biópsia colhidas por rinoscopia. A observação de hifas verificou-se em 13,3% das amostras de observação direta do corrimento, 20% das amostras colhidas por zaragatoa, 93,3% das amostras colhidas por varrimento de lesões da mucosa nasal e 100% das amostras de biópsia. Este estudo sugere, portanto, que uma análise citológica mais fiável no diagnóstico da ASN pode ser alcançada a partir de amostras colhidas por endoscopia, particularmente as de biópsia<sup>132</sup>.

A histopatologia na ASN é comumente aceite como uma técnica mais sensível do que a citologia na deteção de estruturas fúngicas, no entanto, estudos mais recentes parecem não indicar essa tendência. Segundo Pomrantz e Johnson, de 22 pacientes caninos com ASN, apenas em 82% foram identificadas hifas por histopatologia a partir de amostras obtidas por endoscopia<sup>133</sup>. A colheita e processamento de áreas adjacentes a lesões em vez de a própria lesão poderá levar a estes valores. Outros achados histopatológicos, para além das hifas,

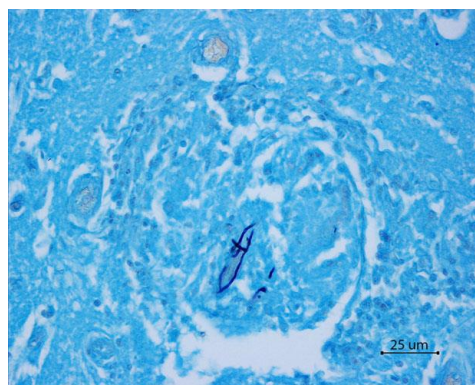


incluem zonas de ulceração da mucosa nasal porventura cobertas com tecido necrótico e fibrina e sinais de inflamação, havendo infiltração linfoplasmocítica, piogranulomatosa e escassa infiltração eosinofílica e/ou mastocitária<sup>68,85,119</sup>. É ainda importante reter que, usualmente, as hifas não se encontram abaixo da camada mucosa. Este dado sugere o carácter não invasivo da ASN e é a provável causa da sua não disseminação<sup>68,85</sup>.

Na AD é comum o paciente apresentar leucocitose, hiperglobulinémia, azotémia, hipercalecémia e hipoalbuminémia<sup>72,75</sup>. A leucocitose implica maioritariamente neutrofilia madura e, ocasionalmente, monocitose ou eosinofilia<sup>48</sup>. Também possível, mas menos comum, é a anemia normocítica normocrômica não regenerativa<sup>72</sup>. A urina apresenta-se normalmente isostenúrica, podendo, no entanto, possuir sedimento ativo, como hifas, pus ou sangue (*i.e.*, piúria e hematúria, respetivamente)<sup>72,74</sup>. Raramente o paciente poderá ter aumento da concentração sérica das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP)<sup>72</sup>.

Em alguns casos a análise citológica do LCR pode sugerir um processo inflamatório supurativo (*i.e.*, possuir um elevado número de neutrófilos), ou, menos comumente, granulomatoso (*i.e.*, células mononucleares fagocíticas)<sup>72,74</sup>. A punção aspirativa e análise histológica de linfonodos, rim, pulmão, líquido de efusão pleural e osso, o lavado transtraqueal, o fluido articular e tecido nervoso podem evidenciar um processo inflamatório piogranulomatoso com presença de hifas<sup>72,74</sup> (Figura 11). Também o sangue pode conter estruturas fúngicas, nomeadamente hifas<sup>72</sup>.

As colorações utilizadas nos cortes histológicos podem ser variadas, sendo usualmente a hematoxilina e eosina<sup>71,75,77,85</sup>, a metenamina de prata de Grocott<sup>71,74,75,77,85,89,134</sup> e o *periodic acid-Schiff* (PAS)<sup>77,134</sup>.



**Figura 11 – Corte histológico de uma lesão granulomatosa no prosencéfalo de um cão com AD. É evidente a presença intralesional de hifas. Metenamina de prata de Grocott. Ampliação x40. (adaptado de Taylor *et al.*, 2015<sup>74</sup>).**

## 8.2 Cultura

A presença de sinais clínicos compatíveis e um resultado positivo na cultura são altamente sugestivos de ASN. No entanto, uma vez que o *Aspergillus* spp. integra a flora normal da cavidade nasal, uma relação causa-efeito definitiva não poderá, nem deverá ser estabelecida somente entre o resultado da cultura e os sinais clínicos. Outros meios de diagnóstico devem ser explorados, de modo a reforçar o diagnóstico definitivo. Adicionalmente, um resultado negativo não exclui a ASN como um dos DDs principais<sup>48,88</sup>.

A cultura pode ser realizada a partir de zaragatoas nasais, biópsias da mucosa nasal e placas fúngicas, sendo as duas últimas colhidas por endoscopia. Além da natureza da amostra colhida, outro fator se revela importante na qualidade dos resultados: a temperatura de incubação

da cultura. Para um mesmo método de colheita, a temperatura de incubação apresenta pouca influência na especificidade da amostra para a ASN, no entanto, a sensibilidade é consideravelmente superior em culturas incubadas a 37°C comparativamente com aquelas incubadas à temperatura ambiente. Entre diferentes métodos de colheita, também a especificidade sofre poucas alterações. Contrariamente, a sensibilidade é superior em culturas feitas a partir da mucosa nasal, comparativamente às zaragatoas, e ainda maior a partir de placas fúngicas. Em suma, a cultura deve ser realizada a partir de placas fúngicas e a incubação levada a cabo a 37°C (Tabela 27)<sup>87</sup>.

**Tabela 27 – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da cultura a partir de diferentes amostras e temperaturas de incubação no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Billen *et al.*, 2009a<sup>87</sup>).**

	Zaragatoa		Mucosa nasal		Placa fúngica	
	T° ambiente	37°C	T° ambiente	37°C	T° ambiente	37°C
<b>Especificidade (%)</b>	<b>100</b> (83-100)	<b>100</b> (83-100)	<b>100</b> (83-100)	<b>100</b> (83-100)	<b>100</b> (83-100)	<b>100</b> (83-100)
<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>6</b> (0,1-30)	<b>19</b> (4-46)	<b>6</b> (0,1-30)	<b>75</b> (45-92)	<b>44</b> (20-70)	<b>88</b> (62-99)
<b>VPP (%)</b>	<b>100</b> (0-100)	<b>100</b> (29-100)	<b>100</b> (0-100)	<b>100</b> (74-100)	<b>100</b> (59-100)	<b>100</b> (77-100)
<b>VPN (%)</b>	<b>57</b> (39-74)	<b>61</b> (42-77)	<b>57</b> (39-74)	<b>83</b> (63-95)	<b>69</b> (49-85)	<b>91</b> (71-99)

O meio de cultura comumente utilizado é o agar de *Sabouraud* com adição de cloranfenicol para inibição do crescimento de bactérias<sup>87,88</sup>. A incubação é efetuada a 37°C durante um período de tempo de vários dias<sup>49,87</sup>. Após este processamento é realizada a análise macroscópica e microscópica. A análise macroscópica consiste essencialmente na observação a olho nu das características exteriores da colónia, nomeadamente a cor das faces obversa e reversa. Na análise microscópica é identificada a morfologia particular das estruturas da fase anamorfa, induzida pelo período de incubação<sup>49,62</sup>. Tais estruturas foram anteriormente descritas na sub-subsecção “2.3 Morfologia do *Aspergillus* spp.”.

### 8.3 Pesquisa de anticorpos

Os testes serológicos mais amplamente descritos com fim à determinação do título de anticorpos específicos para o *Aspergillus* spp. na ASN canina são o da imunoelectroforese em contracorrente, o da imunodifusão em gel de agarose (*agar gel immunodiffusion* - AGID) e o ELISA<sup>48</sup>. Para todos eles, na qualidade de testes serológicos, a amostra testada é o soro obtido por separação centrífuga do sangue.

Um estudo comparativo entre o AGID e a cultura no diagnóstico da ASN canina revelou que a especificidade de ambos os métodos é semelhante, nomeadamente 98% no AGID e 100% no método cultural. As sensibilidades, no entanto, são diferentes. Enquanto no AGID aquela ronda os 67%, na cultura ronda os 81% (Tabela 28). Desta forma percebe-se que a cultura possa ser preferível ao AGID na maioria dos casos, mas que a realização da cultura não invalida a realização do AGID. Se o clínico achar pertinente e o proprietário permitir, ambos devem constar no plano de diagnóstico. Tal como na cultura, um resultado negativo no AGID não exclui a ASN como DD<sup>88</sup>.

**Tabela 28 – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do AGID e cultura no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Pomrantz *et al.*, 2007<sup>88</sup>).**

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>AGID</b>	<b>67</b> (43–85)	<b>98</b> (92–100)	<b>93</b> (68–100)	<b>84</b> (69–93)
<b>Cultura</b>	<b>81</b> (58–95)	<b>100</b> (91–100)	<b>100</b> (81–100)	<b>90</b> (77–97)

Outro estudo comparativo indica que, isoladamente no diagnóstico de ASN canina, o AGID possui uma especificidade superior ao teste ELISA IgG (*i.e.*, para pesquisa de IgG anti-*Aspergillus*). No entanto, a sensibilidade do teste ELISA IgG é superior à do AGID. A associação dos dois parece ser vantajosa, permitindo obter um resultado mais sensível. Este mesmo estudo contempla ainda a pesquisa de galactomanano por ELISA direto, uma possibilidade diagnóstica discutida seguidamente (Tabela 29). Um resultado negativo em qualquer destes testes serológicos não exclui a ASN como DD<sup>135</sup>.

**Tabela 29 – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do AGID, ELISA IgG, AGID associado ao ELISA IgG e ELISA GM no diagnóstico da ASN. Intervalo de confiança a 95% entre parenteses (adaptado de Billen *et al.*, 2009b<sup>135</sup>).**

	AGID	ELISA IgG	AGID + ELISA	ELISA GM
<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>76,5</b> (50,1–93,1)	<b>88,2</b> (63,5–98,5)	<b>94,1</b> (71,2–99,8)	<b>23,5</b> (6,8–49,8)
<b>Especificidade (%)</b>	<b>100</b> (94,2–100)	<b>96,8</b> (88,8–99,6)	<b>96,8</b> (88,8–99,6)	<b>82,3</b> (70,4–90,8)
<b>VPP (%)</b>	<b>100</b> (75,2–100)	<b>88,2</b> (63,5–98,5)	<b>88,9</b> (65,2–98,6)	<b>26,7</b> (7,7–55,1)
<b>VPN (%)</b>	<b>93,9</b> (85,1–98,3)	<b>96,8</b> (88,8–99,6)	<b>98,4</b> (91,1–99,9)	<b>79,7</b> (67,7–88,7)

A pesquisa de anticorpos no diagnóstico da AD canina é de difícil interpretação, particularmente se o resultado for isolado, se sem outros meios de diagnóstico complementar que o reforcem ou refutem. Testes como o AGID, CIE, ELISA e imunofluorescência indireta foram já descritos, no entanto os resultados são muito variáveis. Como tal, a serologia não se apresenta atualmente como uma forte opção diagnóstica na AD<sup>48</sup>. Mais estudos deverão ser realizados sobre o assunto, explorando novas abordagens no diagnóstico serológico desta forma clínica.

#### **8.4 Pesquisa antigénica**

Em medicina humana a deteção antigénica do *Aspergillus* spp. realiza-se essencialmente através da pesquisa de dois componentes celulares: o galactomanano e o  $\beta$ -D-glucano, ambos polissacáridos pertencentes à parede celular de muitos fungos<sup>49,136–138</sup>. Até há data, em medicina veterinária apenas estudos referentes ao potencial diagnóstico do galactomanano foram descritos<sup>135,137</sup>.

No estudo de Billen *et al.* de 2009b anteriormente referido, os resultados no teste comercial ELISA GM (Platelia™) para pesquisa de GM no soro foram insatisfatórios, nomeadamente com uma sensibilidade de 23,5% e uma especificidade de 82,3%, não sendo recomendada a sua aplicação clínica no diagnóstico da ASN<sup>135</sup>.

Recentemente foi descrita a utilização de um teste ELISA para detecção de GM na AD canina. As amostras testadas podem ser o soro ou a urina. A sensibilidade para a AD no soro foi de 93% e na urina foi de 89%. Aquando da exclusão da amostra dos pacientes com envolvimento pulmonar localizado, a sensibilidade do teste foi de 100%, quer no soro, quer na urina. Relativamente às micoses sistémicas, o teste demonstrou ter uma sensibilidade de 95% no soro e 77% na urina e uma especificidade de 89% no soro e 96% na urina<sup>137</sup>.

Animais com infeções por *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Cladosporidium* spp., *Geotrichum* spp., *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans* podem originar falsos positivos neste teste, por meio de reações cruzadas. Ainda importante é a produção de gluconato pela fermentação da glucose pelo *Penicillium* spp. e *Aspergillus* spp. e o conteúdo em gluconato de alguns cristaloides como o *Plasmalyte* (*Plasmalyte 148*, Baxter Health), que podem originar também falsos positivos. Nenhuma comparação estatisticamente significativa entre a análise do soro e da urina pôde ser efetuada no estudo, no entanto, contrariamente à medicina humana, a análise a partir da urina aparenta resultar num menor número de falsos positivos. A análise conjunta dos dois espécimes tem também vantagens, permitindo um resultado mais sensível no diagnóstico das micoses sistémicas. Em suma a testagem do soro e urina revelou ter alta sensibilidade no diagnóstico da AD canina e elevada especificidade no diagnóstico de micoses sistémicas caninas. Em medicina humana o GM tem sido também utilizado como ferramenta na monitorização do tratamento da aspergilose invasiva, havendo correlação negativa entre o índice de GM e a favorabilidade do prognóstico. Na AD canina esta tendência ainda não foi confirmada ou refutada<sup>137</sup>.

### 8.5 Diagnóstico molecular

A bibliografia atual debruçada no diagnóstico molecular da ASN e AD caninas é diminuta. O estudo mais recente na ASN canina centra-se na quantificação do DNA fúngico por meio do teste de polimerização em cadeia em tempo real a partir do sangue e da mucosa nasal, sendo ele de 2008. Quer a partir da mucosa nasal, quer a partir do sangue, a especificidade e o VPP foram baixos. A partir da mucosa nasal, tanto a sensibilidade, como o VPN foram 100%, no entanto, a especificidade foi somente 6% e o VPP 32%. A partir da testagem do sangue, também a sensibilidade e o VPN foram os parâmetros mais elevados, no entanto, não tanto quanto na mucosa nasal, sendo, respetivamente, 71% e 64%. A especificidade foi 24%, algo superior (o quádruplo) relativamente à mucosa nasal, mas ainda assim insatisfatória, e o VPP foi 31%, ou seja, muito semelhante ao da mucosa nasal. Como conclusão, o autor afirma que o qPCR não se apresenta atualmente como um meio de diagnóstico proficiente no diagnóstico da ASN canina (Tabela 30)<sup>71</sup>.

**Tabela 30 – Especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do qPCR no diagnóstico da ASN (adaptado de Peeters *et al.*, 2008<sup>71</sup>).**

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Mucosa nasal	100	6	32	100
Sangue	71	24	31	64

Na aspergilose invasiva humana, o qPCR tem mostrado ser uma ferramenta útil no diagnóstico precoce e mesmo na monitorização da eficácia do tratamento da doença, contribuindo para um prognóstico mais favorável. Na AD canina, no entanto, não existem ainda estudos com foco nestes temas. Há então a necessidade de investigar e inferir sobre a sensibilidade e capacidade preditiva deste teste no diagnóstico da AD canina<sup>48</sup>.

## 8.6 Achados imagiológicos

### 8.6.1 Radiografia

Na ASN canina a procura de evidências radiográficas limitam-se à cabeça, nomeadamente à cavidade nasal e seios paranasais. Um exame completo requer as projeções dorsoventral e lateral da cabeça, intraoral da cavidade nasal e maxila e rostrocaudal dos seios frontais. As projeções dorsoventral, lateral e intraoral dos seios frontais podem também ser efetuadas<sup>68</sup>. Ao nível da cavidade nasal os achados mais consistentes são a destruição dos turbinados (Figura 12), o espessamento da mucosa na cavidade e ao nível dos óstios nasofrontais, presença de conteúdo consistente com tecido mole e destruição da porção óssea do septo nasal. Nos seios frontais pode haver aumento da espessura da mucosa, conteúdo radiopaco consistente com tecido mole ou material fluido e sinais de osteólise ou hiperostose, ou ambos. As lesões descritas podem ser uni ou bilaterais<sup>48,139</sup>.

Na AD canina é possível verificar sinais de discospondilite (Figura 13), osteomielite (*i.e.*, osteólise e hiperostose simultâneas), por exemplo, nas placas terminais do corpos vertebrais, úmero, estérnebras, costelas, escápula e tibia, efusão pleural, massa mediastínica cranial, padrão pulmonar alveolar, cavitação pulmonar e aumento localizado da radiopacidade do tecido mole consistente com linfadenomegália traqueobrônquica e/ou esternal<sup>72</sup>.

Estes achados não são patognomónicos de nenhuma das formas. Não obstante, a sua existência é um passo preliminar importante, auxiliando na exclusão de alguns DDs e, portanto, numa abordagem diagnóstica futura mais orientada.



Figura 12 – Radiografia dorsoventral da cabeça de um *Rottweiler* com ASN salientando a rarefação óssea (*i.e.*, destruição dos turbinados) na porção caudal da cavidade nasal esquerda (seta) (adaptado de Ferreira *et al.*, 2011<sup>113</sup>).



Figura 13 – Radiografia látero-lateral da zona lombar de um Pastor Alemão com AD evidenciando esclerose e lise das placas terminais das vértebras L6 e L7 (seta). Estas alterações são indicativas de discospondilite (adaptado de Schultz *et al.*, 2008<sup>72</sup>).



### 8.6.2 Ecografia

Na AD alguns achados podem suportar o diagnóstico e inferir sobre os órgãos afetados e, portanto, sobre a extensão da disseminação. Como tal e apesar de não ter valor diagnóstico definitivo, não deve ser definitivamente descartada. As alterações mais comuns são ao nível do rim, como, por exemplo, a pielectasia e ureterectasia, associadas ou não a hidronefrose e hidroureter, respetivamente, perda de arquitetura, presença de material hiperecogénico na pelve renal e ureteres, nódulos ou massas, nefromegália e embotamento das papilas renais. No baço é possível a existência de nódulos ou massas hipoecogénicas, esplenomegália, sinais sugestivos de enfartamento, parênquima de ecogenicidade heterogénea e trombose venosa esplénica. Adicionalmente pode ocorrer linfadenomegália abdominal, hipoecogenicidade hepática difusa, hipoecogenicidade e aumento do tamanho do pâncreas, aumento da espessura do estômago, ascite e presença de trombos na veia cava caudal ou renal<sup>72</sup>.

Na ASN a ecografia não tem utilidade diagnóstica, não sendo um exame complementar rotineiramente realizado.

### 8.6.3 Tomografia axial computadorizada

A TAC tem adquirido muita importância no diagnóstico da ASN, permitindo identificar lesões não diferenciáveis à radiografia. Não existem estudos recentes direcionando a TAC para o diagnóstico da ASN. Os mais recentes datam de 2002<sup>140</sup>, 2003<sup>141</sup> e 2004<sup>139</sup>.

Ao nível da cavidade nasal é possível detetar a destruição dos turbinados, classificando-a em ligeira, moderada ou severa, o espessamento da mucosa, a presença de tecido mole na cavidade nasal e nos óstios nasofrontais, a destruição do septo nasal e fenómenos de osteólise e/ou hiperostose dos ossos delimitantes. Nos seios frontais é possível verificar um aumento da espessura da mucosa, conteúdo consistente com tecido mole ou material fluido e osteólise e/ou hiperostose do osso frontal (Figura 14). Incomum, mas também possível, é o envolvimento da região periorbital<sup>139,140</sup>. Esta forma clínica é mais comum no gato que no cão<sup>48</sup>.

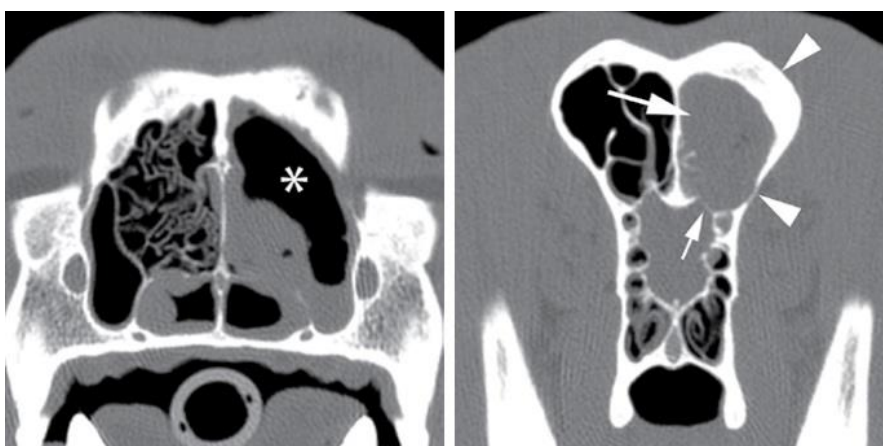


Figura 14 – Imagens de TAC em corte coronal (transversal) da cabeça de um *Rottweiler*. À direita, numa secção mais rostral, é visível a destruição dos turbinados na cavidade nasal esquerda (asterisco) com ligeiro espessamento da mucosa. À esquerda, num corte mais caudal, verifica-se a hiperostose (cabeça de seta superior) e osteólise (cabeça de seta inferior) do osso frontal esquerdo, presença de conteúdo consistente com tecido mole no seio frontal ipsilateral (seta grande) e erosão focal da placa crivosa (seta pequena) (adaptado de Wisner e Zwingenberger, 2015<sup>117</sup>).

A averiguação da integridade da placa cribriforme através da TAC (Figura 14) tem tanto interesse diagnóstico, quanto terapêutico, pois, quando a placa crivosa se encontra erodida, o tratamento com substâncias tóxicas pode causar consequências graves ou mesmo a morte por passagem dessas substâncias para o SNC<sup>48</sup>.

Uma vez que na TAC não há sobreposição de tecidos, lesões como o espessamento da mucosa, alterações dos seios frontais e processos de cavitação são mais facilmente identificáveis. Assim, em alguns casos onde a radiografia seja inconclusiva, a TAC pode ser o necessário para a emissão de um diagnóstico definitivo. Por estas razões, considera-se a TAC como um meio de diagnóstico mais sensível que a radiografia no diagnóstico da ASN. Estatisticamente a TAC aumenta a sensibilidade no diagnóstico da ASN para 88-92%, enquanto a radiografia possui uma sensibilidade entre 72-84%<sup>141</sup>.

O suporte bibliográfico atual para a utilização da TAC no diagnóstico da AD é escasso. Como tal, este não é um meio de diagnóstico complementar contemplado rotineiramente na abordagem da AD.

#### 8.6.4 Ressonância magnética

Na RM é também possível verificar determinadas lesões consistentes e sugestivas de ASN. Na cavidade nasal pode ser visível a destruição dos turbinados, espessamento da mucosa, massa (*i.e.*, tecido mole) no seu interior, tecido mole presente ao nível dos óstios nasofrontais, fenómenos de osteólise e/ou hiperostose e destruição do septo nasal<sup>139</sup>. Os turbinados, se presentes, tenderão a estar hiperintensos em relação ao músculo, quer na sequência T1, quer na T2<sup>115</sup>. A hiperintensidade do tecido mole na cavidade nasal é compatível com inflamação da mucosa da parede nasal dos cornetos e/ou etmoturbinados remanescentes. A hipointensidade do tecido mole pode representar a presença de placas fúngicas<sup>139</sup>.

Nos seios frontais afetados pela ASN é identificável o espessamento hiperintenso da mucosa e presença de fluido e tecido mole na cavidade. Conteúdo hipo ou isointenso é compatível com retenção crónica de exsudados, sangue ou placas fúngicas. O osso frontal pode ter zonas de osteólise e/ou hiperostose, sendo estas últimas, se hipointensas, compatíveis com osteomielite. Também aqui é possível evidenciar a extensão do processo para a região periobital<sup>139</sup>.

Segundo um estudo de 2015 centrado nos achados clínicos e na RM de cães com AD e envolvimento do SNC, é possível detetar por RM alterações no SNC consistentes com enfarte hemorrágico, crescimento de massas ou envolvimento das lepto e/ou paquimeninges<sup>74</sup>.

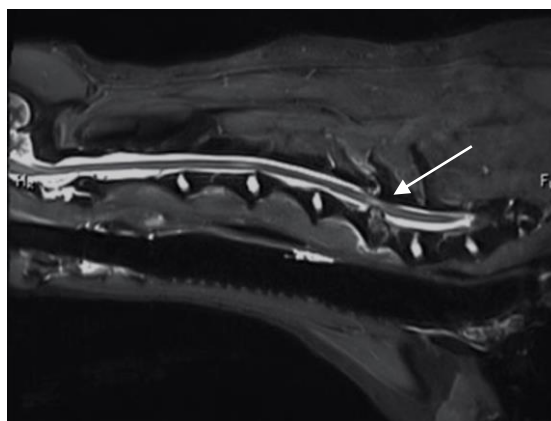


Figura 15 – Corte sagital na RM em sequência T2 da região cervical de um cão com AD, evidenciando uma hérnia discal com compressão secundária da espinal medula (seta) (adaptado de Taylor *et al.*, 2015<sup>74</sup>)

Também lesões compatíveis com discospondilite uni ou multifocais, com ou sem concomitância de hérnia discal (Figura 15) podem existir. As lesões devem ser devidamente interpretadas, podendo apresentar-se hiper, iso, hipointensas ou de intensidade mista. A ausência de alterações na RM não descarta a possibilidade da AD com sede no SNC<sup>74</sup>.

## 8.7 Endoscopia

### 8.7.1 Rinoscopia

A rinoscopia é um procedimento endoscópico de elevado valor diagnóstico e também com interesse terapêutico na ASN, sendo, na verdade, considerado por muitos autores como o meio de diagnóstico de eleição.

Através desta técnica é possível verificar a destruição dos cornetos nasais e endoturbinados, espessamento da mucosa e a presença de corrimento e de placas fúngicas<sup>48,68,139</sup>. Estas têm um aspeto tipicamente esbranquiçado, esverdeado ou acastanhado, estando aderentes à mucosa (Figura 16). Menos frequente, mas visível, é a destruição do septo nasal<sup>48</sup>.

Amostras da mucosa ou mesmo as placas fúngicas podem ser colhidas com equipamento próprio como forma de obtenção de material para citologia, histopatologia<sup>132</sup> e cultura<sup>87</sup>. A remoção das placas fúngicas surte adicionalmente efeito positivo no tratamento, isto é, aumenta a sua eficácia e melhora o prognóstico<sup>48</sup>.

Este procedimento é realizado no paciente sob anestesia geral, devendo sê-lo após qualquer procedimento imagiológico, uma vez que dele pode resultar hemorragia temporária no local intervencionado com alteração do aspeto à radiografia, TAC ou RM<sup>48</sup>.

### 8.7.2 Sinoscopia

Em raras situações é possível detetar a presença de placas fúngicas somente nos seios frontais e não nas cavidades nasais<sup>134</sup>. Se a TAC ou RM forem sugestivas da presença de conteúdo sinusal e simultaneamente a citologia, histopatologia e/ou rinoscopia não acusarem infeção na cavidade nasal, há a recomendação para a realização da trepanação e sinoscopia. Este procedimento deverá, contudo, ser realizado por um técnico especializado. Adicionalmente, em processos de rinite com elevado grau de destruição com conseqüente ausência dos turbinados e alargamento dos óstios nasofrontais, também a sinoscopia poderá ser ponderada. A via usual de acesso aos seios frontais é a anterógrada, ou seja, a partir da cavidade nasal<sup>48,134,139</sup>.

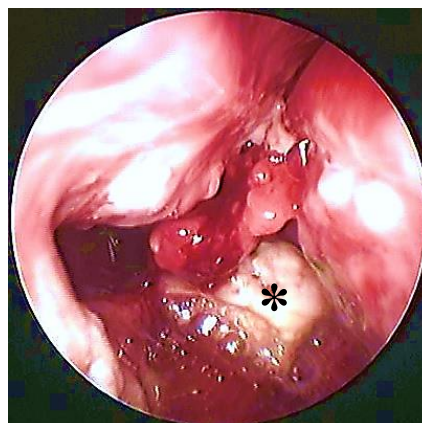


Figura 16 – Rinoscopia com presença de sangue, congestão da mucosa nasal e placa fúngica (asterisco) na porção caudal da cavidade nasal esquerda de uma *Retriever do Labrador* (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda,



## 9. Tratamento

O tratamento da aspergilose é inerente à forma clínica que o paciente apresenta. Esta subsecção subdivide-se em três subsecções. A primeira, a título introdutório, aborda os antifúngicos geralmente utilizados na medicina para o tratamento da aspergilose, indicando vantagens, desvantagens e limitações da sua utilização. Adicionalmente confronta-se a medicina humana com a veterinária. As duas últimas subsecções são referentes ao tratamento das duas formas principais da aspergilose, a ASN e a AD.

### 9.1 Antifúngicos: famílias, modo de ação e toxicidade

O uso de antifúngicos em animais é, comparativamente ao dos antibióticos, mais limitado, uma vez que a célula animal tem similaridade superior com a fúngica do que com a bacteriana. Como tal, a necessidade da especificidade do mecanismo dos antifúngicos é superior, de forma a garantir que a perturbação fisiológica ao nível celular só se verifique em fungos e não em animais<sup>98</sup>.

Em medicina, quer humana, quer veterinária, os antifúngicos são prescritos quotidianamente. Para qualquer prescrição antimicrobiana, a escolha está subordinada a vários fatores, os quais se organizam em três grandes grupos: características do animal; do(s) microrganismo(s) a combater; e do(s) antifúngico(s).

Os antifúngicos atualmente prescritos na aspergilose englobam essencialmente a anfotericina B, os azóis, as equinocandinas e a terbinafina. Seguidamente segue uma breve revisão de cada família/fármaco pela mesma ordem.

#### 9.1.1 Anfotericina B

A anfotericina B, um polieno macrocíclico, foi considerada durante muitos anos o antifúngico de referência contra micoses invasivas pelo seu largo espectro de ação. Uma vez que a sua absorção GI é reduzida, deve ser administrada via parenteral (*i.e.*, intravenosa). Após administração, liga-se às proteínas plasmáticas, distribuindo-se por todo o organismo. O seu modo de ação implica a interligação das moléculas de ergosterol. Como tal, a permeabilidade da membrana celular das células fúngicas fica perturbada, ocorrendo morte celular. Todavia, este antifúngico é nefrotóxico, principalmente na sua formulação inicialmente concebida, o desoxicolato de anfotericina B, possivelmente por dano epitelial e vasoconstrição renais. Por esta razão desenvolveram-se formulações que reduzem o seu efeito tóxico, nomeadamente três: o complexo lipídico de anfotericina B, a dispersão coloidal de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. Estas têm lipossolubilidade aumentada. A formulação mais utilizada em medicina veterinária é a do complexo lipídico. A anfotericina B é atualmente prescrita nas micoses sistémicas, preferencialmente quando os outros antifúngicos não surtem efeito<sup>142</sup>.

O complexo lipídico de anfotericina B consiste numa formulação em que há formação de complexos entre o antifúngico e os fosfolípidos. Desta forma a interação com o colesterol das células animais é reduzida. Em locais de inflamação e infeção a presença de lipases liberta a anfotericina B dos fosfolípidos, propiciando a sua ação. Esta formulação deve ser administrada

em infusão de uma a quatro horas via IV. Os efeitos adversos relacionados com a administração em infusão podem ser diminuídos com o pré-tratamento com anti-histamínicos, ácido acetilsalicílico ou glucocorticoides. A administração de qualquer formulação de anfotericina B implica a monitorização preventiva periódica da creatinina sérica e do *blood urea nitrogen* (BUN). O aumento destas obriga à cessação da terapia<sup>142</sup>.

### 9.1.2 Azóis

O seu modo de ação é essencialmente a inibição da enzima 14 $\alpha$ -lanosterol demetilase pertencente ao citocromo P450, que intervém na conversão do lanosterol em ergosterol. Há então uma acumulação de lanosterol em detrimento da biossíntese de ergosterol, o que causa uma perversão da função da membrana celular ao nível das células fúngicas, com consequente morte<sup>142</sup>.

Conforme o número de átomos de azoto presente no anel azólico, os azóis são classificados em imidazóis, que contêm dois átomos de azoto, ou triazóis, que contêm três. Exemplos de imidazóis são o cetoconazol, clotrimazol, miconazol, bifonazol e enilconazol e de triazóis o fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, albaconazol e ravuconazol. Os imidazóis tendem a causar mais efeitos adversos que os triazóis por terem maior afinidade para o citocromo P450 dos mamíferos. Por esta razão os triazóis têm sido gradualmente mais aconselhados no tratamento das micoses sistémicas<sup>142</sup>.

Ainda consoante a via de administração os azóis podem ser classificados em sistémicos ou tópicos. Elementos de ambos os grupos têm importância no tratamento da aspergilose canina. Segue então uma breve revisão das características daqueles azóis mais importantes e de outros que estão ainda a ser investigados e com potencial interesse futuro.

#### 9.1.2.1 Azóis sistémicos

O cetoconazol foi outrora dos antifúngicos mais utilizados no tratamento de micoses sistémicas. Porém, apesar de ainda ser barato e, por isso, dos mais preconizados, a sua maior toxicidade e menor eficácia têm justificado a cada vez maior substituição por itraconazol e outros triazóis. A dose recomendada em cães é 10-15 mg/kg a cada 12 horas (BiD) via PO. A presença de alimento aumenta a sua absorção GI, assim como a acidez do meio, sendo contraindicada a administração simultânea com antiácidos. A sua metabolização hepática é extensa e a libertação efetuada maioritariamente pela biliar e, em menor grau, na urina. A afinidade para proteínas de transporte é elevada e a penetração no SNC reduzida. Efeitos adversos comuns são o vômito, a letargia e a diarreia. Também o aumento das transaminases hepáticas séricas é possível, devendo ser doseadas periodicamente<sup>142</sup>.

O itraconazol é atualmente das primeiras, senão mesmo a primeira escolha de muitos médicos veterinários no tratamento de micoses sistémicas não agudas. Na formulação de cápsula, a sua absorção GI é mais eficiente em meio ácido, pelo que, visando uma maior biodisponibilidade, se recomenda a sua administração PO em períodos prandiais. A administração concomitante de antiácidos pode, por isso, diminuir a sua absorção, não sendo

recomendada. O contrário aplica-se à formulação em solução oral. Sendo lipofílico e apesar da sua extensa ligação a proteínas transportadoras, a sua distribuição pelos tecidos é boa, no entanto, não atravessa facilmente as barreiras hemato-encefálica (BHE), hemato-prostática e hemato-ocular, exceto em situações de inflamação nesses locais. A dose recomendada em cães é 5 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (BiD ou SiD, respetivamente). Os efeitos adversos tendem a ser dose-dependentes e incluem sinais gastrointestinais, hepatotoxicidade e vasculite cutânea. É também possível um efeito inotrope negativo secundário, um dado a ter em consideração na administração em pacientes cardiopatas<sup>142,143</sup>.

O fluconazol é altamente hidrossolúvel e tem pouca afinidade para as proteínas transportadoras. A absorção GI é excelente e não afetada pela presença de alimentos, nem antiácidos. Este atravessa bem as barreiras hemato-encefálica, hemato-prostática e hemato-ocular, sendo a sua ação superior em leveduras (*e.g.*, *Candida* spp.) do que em fungos filamentosos, pelo que não é um antifúngico de eleição no tratamento da aspergilose. Por atravessar a barreira hemato-encefálica, é uma forte opção no tratamento de micoses sediadas no SNC, sendo, até ao momento, o perfil farmacológico do fluconazol neste aspeto superior ao dos demais azóis. Comparativamente ao itraconazol é também mais barato. A dose recomendada em cães é 5-10 mg/kg SiD via PO. A ocorrência de efeitos adversos é rara<sup>142,143</sup>.

O voriconazol é um derivado do fluconazol, sendo o seu espectro mais alargado e a sua potência maior. É atualmente a droga de eleição no tratamento da aspergilose invasiva em humanos devido à sua excelente ação contra o *Aspergillus* spp.. A sua biodisponibilidade oral é também excelente, mas a sua absorção fica diminuída na presença de alimento rico em gorduras. É pouco hidrossolúvel e tem uma moderada ligação às proteínas transportadoras. A sua penetração no SNC é boa. Apesar de ser caro, tem sido usado no tratamento da AD canina. Alguns efeitos adversos já registados em pequenos animais são a inaptência, ataxia, paraparésia, midríase, cegueira aparente, diminuição do reflexo pupilar e resposta de ameaça e arritmias cardíacas. A sua utilização não é recomendada em gatos, espécie onde a toxicidade é superior. Outro cuidado a ter com esta droga são as suas várias interações medicamentosas<sup>142,143</sup>.

O posaconazol é um análogo do itraconazol que tem demonstrado eficácia em casos de micoses sistémicas refratárias causadas por fungos filamentosos, como a aspergilose. O seu espectro é comparável ao do voriconazol. A sua absorção GI é promovida pela presença de alimentos principalmente ricos em lípidos e também em meio ácido. Adicionalmente a repartição da dose diária em duas a quatro tomas aumenta também a absorção. A sua ligação às proteínas é extensa e a sua excreção é essencialmente pelas fezes. Adicionalmente é uma droga que, comparativamente com o itraconazol e o voriconazol, tem uma menor tendência a gerar efeitos adversos e interações medicamentosas. Uma desvantagem, contudo, é a concentração sérica variável<sup>142,143</sup> Um estudo recente recomenda que este antifúngico seja administrado em cães na forma de comprimido de libertação lenta na dose de 5 mg/kg em dias alternados, uma vez que a absorção desta formulação ao nível do trato GI não é tão variável quanto na forma de suspensão oral<sup>144</sup>.

Em Março de 2015 e Outubro de 2015 o isavuconazol foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>145</sup> e pela *European Medicines Agency (EMA)*<sup>146</sup>, respetivamente, para o tratamento da aspergilose invasiva em humanos. O isavuconazol forma-se a partir da transformação da pro-droga isavuconazónio, molécula hidrossolúvel. Esta pro-droga é rápida e totalmente convertida pelas esterases séricas, o que permite tanto a sua administração PO, como IV sem a adição de ciclodextrina para melhoramento da sua solubilidade, contrariamente ao itraconazol, voriconazol e posaconazol. Desta forma evita-se a nefrotoxicidade causada por este excipiente. A sua eficácia clínica foi comprovada contra *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* e *A. terreus*. A sua absorção GI é excelente e não afetada pela presença de alimento e pelo pH. A metabolização hepática é considerável, havendo o risco de acumulação em pacientes com afeção hepática<sup>143</sup>. Por tudo isto, este fármaco poderá futuramente ser também uma das opções recomendadas no tratamento da aspergilose canina.

Novos triazóis estão ainda a ser testados, esperando futura aprovação para comercialização. São eles o ravuconazol e o albaconazol. O ravuconazol tem um espectro semelhante ao voriconazol e tempo de meia-vida superior comparável ao isavuconazol. A sua biodisponibilidade é excelente, sendo aumentada pela presença de alimentos ricos em lípidos. O albaconazol tem demonstrado um largo espectro de atividade, bom perfil farmacocinético, boa biodisponibilidade oral e pouca tendência para gerar efeitos adversos. O seu tempo de meia-vida é longo. Até ao momento, estes dois antifúngicos não foram recomendados por estudos para o tratamento da aspergilose, contudo, ambos partilham um bom efeito contra *Trypanosoma cruzi* em humanos, agente etiológico da doença de Chagas<sup>143</sup>.

Em 2013 foi publicado um artigo a relatar a descoberta de um novo antifúngico de largo espectro produzido a partir do albaconazol e com um comportamento biológico semelhante ao voriconazol e albaconazol. *In vitro* parece ser especialmente eficaz contra *Candida* spp., mas também mostrou efeito contra fungos filamentosos, alguns dos quais resistentes ao fluconazol e itraconazol. Em ratos modelo de candidíase sistémica mostrou ter eficácia antifúngica. Vários estudos adicionais serão necessários para perceber devidamente o seu espectro, farmacocinética e farmacodinâmica e permitir a sua eventual comercialização e utilização segura em medicina<sup>147</sup>.

### **9.1.2.2 Azóis tópicos**

Os azóis tópicos incluem somente imidazóis, sendo esta a quase exclusiva via de administração dos mesmos. A exceção é o cetoconazol, que pode ser administrado sistemicamente. Os primeiros azóis a serem comercializados foram o miconazol e o clotrimazol<sup>143,148</sup>. Esta via tem muito interesse no tratamento da ASN, mas não da AD<sup>48</sup>, conforme exposto seguidamente.

O clotrimazol é irritativo para o trato GI e, quando sistémico, é tóxico, causando principalmente o aparecimento de sinais neurológicos. Consequentemente a sua administração é somente via tópica<sup>48,143</sup>. Algumas formulações de clotrimazol em solução disponíveis no

mercado possuem, entre outros, o propilenoglicol como excipiente. Este causa irritação e edema da faringe, como tal, deve ser evitado ou utilizado com precaução<sup>149,150</sup>.

O enilconazol tem um efeito irritativo menor, podendo induzir a emese em altas concentrações<sup>48</sup>. Este tem a vantagem de ser ativo em fase de vapor dentro da cavidade nasal até uma distância de 1 cm<sup>151</sup>.

Tanto o enilconazol como o clotrimazol sofrem um forte efeito de primeira passagem, pelo que, mesmo administrados PO, a sua concentração sistêmica não atinge um valor necessário à eliminação de micoses sistêmicas<sup>148</sup>.

### **9.1.3 Equinocandinas**

As equinocandinas são uma classe de antifúngicos lipopeptídicos relativamente recente, tendo vindo a ser aprovados pela *FDA* e *EMA* desde 2001. Os elementos cuja comercialização foi já autorizada são a caspofungina, micafungina e anidulafungina<sup>145,146</sup>. O seu modo de ação implica a inibição da atividade da enzima 1,3-β-D glucano sintase importante na produção de 1,3-β-D glucano, um dos principais constituintes da parede celular de muitos fungos, necessária ao crescimento e multiplicação dos mesmo. Em medicina veterinária o seu uso tem sido limitado pelo elevado preço e pela necessidade de administrações diárias em infusão IV. Foi já reportado o sinergismo destas drogas com outros antifúngicos administrados concomitantemente. Em humanos a caspofungina é recomendada para o tratamento da aspergilose invasiva refratária. Esta tem grande afinidade para as proteínas transportadoras e é lentamente metabolizada pelo fígado, havendo alguma excreção pela urina. A sua penetração nas barreiras hemato-encefálica e hemato-ocular é limitada e efeitos adversos já registados incluem sinais GI, flebite, cefaleia e aumento das transaminases hepáticas. Estes dados são, contudo, referentes a humanos<sup>142,146,148</sup>. A transposição do comportamento deste fármaco nos cães e gatos está ainda por apurar.

### **9.1.4 Terbinafina**

A terbinafina é uma alilamina sintética que interfere com a atividade da enzima esqualeno epoxidase, causando a acumulação de esqualeno em detrimento da biossíntese de ergosterol. Desta forma a membrana celular das células fúngicas perde a função e a célula morre. Sendo um fármaco lipofílico e queratinofílico, atinge altas concentrações na pele, cobertura pilosa e unhas/garras, sendo recomendado no tratamento de micoses superficiais. Assim, a combinação com outros antifúngicos, como os triazóis e as equinocandinas, poderá aumentar o sucesso no tratamento de micoses sistêmicas. Os efeitos adversos são raros, implicando essencialmente perturbação GI<sup>142</sup>.

## **9.2 Aspergilose sino-nasal**

A abordagem terapêutica da ASN canina contempla três modalidades, nomeadamente a sistêmica, a tópica e a cirúrgica. Cada uma possui vantagens e desvantagens, contudo, a mais empregue é a modalidade tópica pelo custo-benefício associado se apresentar como o mais

favorável e aceite pelos clínicos e por muitos proprietários<sup>48</sup>. Segue então uma descrição de cada uma das modalidades e enunciação das respetivas vantagens e desvantagens a si associadas.

### 9.2.1 Tratamento sistémico

O tratamento sistémico consiste na administração de antifúngicos essencialmente via PO, mas não somente, com fim à absorção e distribuição sistémica do mesmo. Este tratamento tem a vantagem de ser simples e não invasivo<sup>48,68</sup>. Não obstante, conforme referido anteriormente, o carácter invasivo da ASN é reduzido e, portanto, a disseminação sistémica é rara, limitando-se às cavidades nasais e sinusais<sup>85</sup>. Como tal, para um antifúngico administrado via oral ou IV atingir concentrações necessárias à eliminação da infeção nestas cavidades, períodos prolongados de tratamento são necessários. Esta abordagem aumenta a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, como a hepatotoxicidade, a anorexia e o vómito e torna o processo oneroso para o proprietário, particularmente se o fármaco preconizado for caro<sup>48,68</sup>, como o caso dos azóis mais recentes (*i.e.*, voriconazol, posaconazol, isavuconazol), moléculas relativamente recentes.

Os estudos que propõem protocolos terapêuticos sistémicos para a ASN são relativamente antigos, uma vez que a sua eficácia tem mostrado ser baixa. Como tal, a investigação recente destaca o tratamento tópico em detrimento do sistémico.

Os protocolos descritos contemplam a administração oral dos fármacos tiabendazol<sup>152</sup>, cetoconazol<sup>153</sup>, fluconazol<sup>154</sup> e itraconazol<sup>142</sup>. Estudos relevaram que a cura clínica ocorreu em menos de 50% dos cães tratados com tiabendazol e cetoconazol<sup>152,153</sup> e entre 60% a 70% dos tratados com fluconazol e itraconazol<sup>142,154</sup>. A terbinafina PO também tem sido utilizada de forma empírica particularmente em monoterapia ou terapia antifúngica combinada em pacientes com aspergilose, contudo, estudos serão necessários para estabelecer se estes protocolos são eficazes ou não<sup>48,142,155</sup>.

Não existem atualmente estudos que testem a eficácia dos azóis mais recentes, nem das formulações lipídicas da Anfotericina B, nem equinocandinas particularmente no tratamento sistémico da ASN canina.

### 9.2.2 Tratamento tópico

O tratamento tópico da ASN consiste, independentemente do protocolo, na instilação das cavidades nasais e/ou seios frontais com substâncias com efeito antifúngico. Estes antifúngicos podem ser administrados em várias formulações, comumente em solução ou em creme (*i.e.*, pomada). O intuito destes protocolos é expor as referidas cavidades e o seu conteúdo ao efeito fungistático/fungicida (muitas vezes consoante a dose) do antifúngico, facilitando o controlo e eliminação da infeção fúngica em curso. Assumindo-se baixo o grau invasivo da ASN, parte-se do princípio que a eliminação local da infeção cavitária culmina na resolução dos sinais clínicos e da doença, assim como na prevenção de recidivas, em alguns casos.

Vários estudos foram publicados nos últimos 30 anos incidindo nos diversos aspetos desta modalidade terapêutica. Cada protocolo criado usufrui de determinadas vantagens, pecando noutros aspetos, tornando-o mais ou menos vantajoso em relação aos restantes.

A eficácia e aplicabilidade de um protocolo está dependente, entre outros, de três fatores: fármacos utilizados, procedimento cirúrgico realizado e desbridamento e lavagem prévios da zona a ser abordada. Relativamente aos fármacos é necessário que os seus espectros de ação abranjam o *Aspergillus* spp., que a sua formulação permita uma distribuição pelas cavidades o mais uniforme e esparsa possível, que a sua retenção permita contactar com os microrganismos e estruturas por eles formadas durante um período de tempo suficiente para surtir o efeito antifúngico pretendido e que a sua irritabilidade e toxicidade para os tecidos nas concentrações necessárias ao efeito antifúngico sejam inexistentes ou reduzidas. Quanto ao procedimento, este deve ser o menos invasivo possível, de forma a reduzir a contaminação dos tecidos e regiões intervencionadas e diminuir a probabilidade de ocorrência de complicações, tendência que tende a ser tanto maior quanto maior a invasibilidade do procedimento. O acesso cirúrgico tem também influência na distribuição e retenção do fármaco, devendo permiti-lo atingir o ou os locais anatómicos mais propícios à sua distribuição e retenção. Ainda sobre o procedimento, é também importante considerar a duração, devendo optar-se, quando possível, por aquele menos duradouro. Isto reduz o tempo de anestesia a que o paciente é submetido e o número de complicações e mortes peri-operatórias. O desbridamento e a lavagem das cavidades nasais e seios frontais prévios à instilação do antifúngico é outro fator importante. A remoção das placas fúngicas de ambas as cavidades afetadas e a desobstrução dos óstios nasofrontais e dos meatos nasais e etmoidais (se ainda presentes) melhora, em teoria, a distribuição dos fármacos, permitindo a sua máxima atuação e eliminando também parte da carga microbiana.

Os principais objetivos dos estudos publicados são: a experimentação de novos protocolos com princípios ativos ou formulações até então não utilizadas; o estudo da anatomia das cavidades nasais e dos seios paranasais e o seu acesso cirúrgico mais apropriado; a experimentação e estudo de protocolos anteriormente descritos com fim à reavaliação da sua eficácia e monitorização pós-operatória. A intenção nesta monografia não é rever detalhadamente todos estes estudos, mas sim, ao fazer a sua referência cronológica, enaltecer os de maior importância, permitindo perceber a evolução progressiva do tratamento tópico da ASN canina.

#### **9.2.2.1 Protocolos**

Em 1986 foi publicado por Sharp e Sullivan o primeiro artigo científico debruçado no tratamento tópico da ASN canina. Neste associou-se a administração oral de cetoconazol à instilação de enilconazol em solução a 1% nas cavidades nasais através de cateteres implantados cirurgicamente em cinco cães com ASN durante um período de sete a 14 dias, correspondente à duração do tratamento. Tanto o enilconazol como o cetoconazol foram administrados na dose de 10 mg/kg. A resolução dos sinais clínicos ocorreu em 100% dos cães<sup>156</sup>. Seis anos mais tarde, outro estudo de Sharp *et al.* em 24 cães com ASN tratados em condições em tudo semelhantes, exceto na administração PO de cetoconazol, registou uma resolução dos sinais clínicos em 83% dos cães<sup>151</sup>. Apesar do seu sucesso terapêutico, estes protocolos foram abandonados. Isto deveu-se às complicações cirúrgicas, como o desalojamento

dos cateteres, anorexia, ptialismo e pneumonia por aspiração, assim como a falta de cooperação por parte dos pacientes e o longo período de hospitalização necessário para realização o tratamento completo<sup>68</sup>.

Surgiu então a necessidade de explorar novas abordagens para tratar topicamente a ASN. Assim, em 1992, Davidson *et al.* descreveram, pela primeira vez, uma técnica para trepanação temporária dos seios frontais<sup>150</sup>. No seguimento de Davidson *et al.*, Mathews *et al.* publicaram em 1998 um estudo pioneiro na comparação entre a colocação cirúrgica e não cirúrgica de cateteres nos seios frontais e cavidades nasais, neste caso para a administração tópica de clotrimazol em solução a 1% em 60 cães com ASN. Também aqui a trepanação foi temporária, nomeadamente de uma hora e com o paciente sob anestesia. Após a primeira sessão, 62% dos cães ficaram curados. Sessões posteriores aumentaram esta percentagem para 83,5%. Ambos os métodos de colocação de cateteres foram, por isso, eficientes. Como tal, os autores alegaram ser preferível, em muitas situações, a abordagem não cirúrgica, dado estar associada a um menor número de complicações<sup>157</sup>. Em 2002, Friend *et al.* concluíram que, neste protocolo, a diferença de sucesso entre a primeira e a segunda sessão de tratamento é pouca, não havendo justificação, em muitos dos casos, para submeter o paciente a uma segunda sessão<sup>158</sup>.

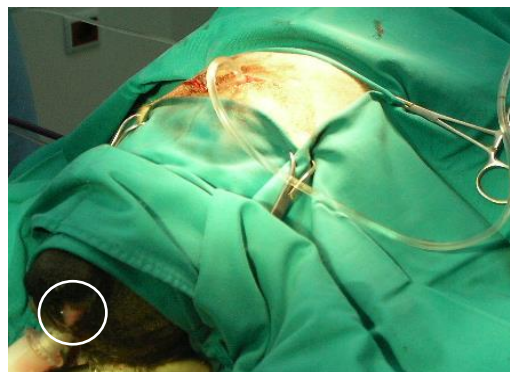
Ainda em 2002 um estudo de Zonderland *et al.* descreveu a trepanação não invasiva dos seios frontais e cavidades nasais com enilconazol em solução a 1% e 2%. Naqueles tratados com enilconazol a 2%, a colocação dos cateteres foi guiada por endoscopia (*i.e.*, rinoscopia). Nos cães tratados com enilconazol a 1%, o sucesso foi de 47,3% após o primeiro tratamento e 89,5% após uma segunda ou terceira sessão. Nos tratados com enilconazol a 2%, o sucesso foi de 85,7% após a primeira sessão e 100% após uma segunda ou terceira<sup>159</sup>.

Também Saunders *et al.*<sup>160</sup> e Schuller e Clercx<sup>161</sup> efetuaram trepanação temporária dos seios frontais e cavidades nasais com enilconazol em solução a 1% em cães com ASN, através de procedimentos não invasivos. O sucesso após a primeira sessão e após sessões posteriores foi, para Saunders *et al.*, 55,5% e 94,4%<sup>160</sup> e, para Schuller e Clercx, 46,6% e 93,3%<sup>161</sup>, respetivamente. No mesmo estudo, Schuller e Clercx trataram ainda cães com ASN com enilconazol em solução a 2%, com auxílio da endoscopia na colocação dos cateteres. Em 58,3% dos cães atingiu-se a cura após a primeira sessão. Com a adição de adicionais sessões de tratamento o sucesso ascendeu para 83,3%<sup>161</sup>.

Um dos estudos de maior referência atual é o de Sissener *et al.* publicado em 2006. Este sugere a utilização de terapia combinada de duas formulações de clotrimazol, uma em solução e outra em creme, ambas com concentração de 1%, em 14 cães com ASN. Após entubação endotraqueal e anestesia geral do paciente, este é colocado em decúbito esternal sobre a mesa de cirurgia, com a extremidade rostral da cabeça inclinada para o chão, de forma a facilitar a drenagem. Compressas são colocadas à entrada da faringe para prevenir a deglutição de fluidos e detritos. Após preparação asséptica da pele sobre os seios frontais (previamente tricotomizada), é feita a sua trepanação separada e a colocação de cateteres nos mesmos (Figura 17). Inicialmente irriga-se cada um dos seios com 500 ml de solução salina tépida (aproximadamente a 30°C) durante cinco minutos, sendo as narinas o ponto de saída da infusão.



Seguidamente é feita a irrigação dos seios com clotrimazol em solução durante cinco minutos, com o mesmo ponto de saída. Em cães com peso inferior a 10 kg, cada um dos seios recebe 25 ml da solução. Em cães com mais de 10 kg, cada um dos seios recebe o dobro do volume, ou seja, 50 ml de solução. Por fim, cada um dos seios é preenchido com clotrimazol em creme. Em cães com peso inferior a 10 kg, 10 g de creme são colocadas em cada seio. Para cães com peso superior a 10 kg, cada seio recebe 20 g de creme. Catorze cães foram sujeitos a este tratamento, tendo o procedimento durado, em média, cerca de 32 minutos, sendo uma vantagem relativamente a outros protocolos, que implicam longos períodos de anestesia. Todos os cães intervencionados tiveram alta num máximo de 48 horas após o procedimento. A eficácia deste tratamento na amostra considerada foi aproximadamente 86%<sup>90</sup>.



**Figura 17 – Pastor Alemão com ASN intervencionado conforme descrito por Sissener *et al.*. Note-se a despigmentação na narina esquerda (circunferência), a colocação em decúbito esternal e a tricotomia na região dos seios frontais, os quais foram perfurados e acedidos com sistemas de soro (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda, HVBV).**

Um estudo posterior de Billen *et al.* de 2010 focou-se na utilização de bifonazol em creme a 1% com ou sem prévia instilação de enilconazol em solução a 2% em 17 cães com ASN. Assim têm-se dois protocolos, o DEC e o DC (D remete para *debridement*, ou seja, desbridamento, E para enilconazol e C para *cream*, isto é, creme ou pomada)<sup>112</sup>.

No protocolo DEC o paciente, sob anestesia geral, é colocado em decúbito dorsal. Seguidamente introduz-se um cateter de Foley 20/24-F na nasofaringe, coloca-se gaze à volta da base deste e insufla-se o seu balão com 30 ml de solução salina. Com a ajuda do endoscópio, coloca-se um cateter 12-F fenestrado através da cavidade nasal afetada até à porção caudal do seio frontal ipsilateral. Na cavidade nasal não afetada é inserido cegamente (não guiado endoscopicamente) no sentido dorsomedial um cateter 12-F fenestrado até ao nível do canto medial do olho ipsilateral. Ambos os cateteres 12-F são conectados a uma seringa de 60 ml através de um conector em T. Cada narina é então ocluída com um cateter de Foley 8/12-F e pinças de campo e, durante uma hora e com recurso à seringa, são infundidos 60 ml de enilconazol em solução a 2% em cada cateter, mudando-se o decúbito do paciente a cada 15 minutos [*i.e.*, dorsal, lateral (lado afetado), ventral e lateral (lado não afetado)]. Ao fim desta hora são retirados os cateteres de Foley nasais e, inclinando a cabeça do paciente para o chão durante 10 minutos, efetua-se a drenagem passiva por gravidade. Após este processo, com uma seringa de 60 ml, introduzem-se 15 g de bifonazol em creme a 1% através do cateter 12-F nasal até ao seio frontal afetado, elevando-se seguidamente a cabeça do paciente durante 10 minutos, de modo a que o seu nariz fique acima do nível dos seios frontais. Se o outro seio frontal também estiver afetado, também ele recebe outros 15 g de bifonazol em creme. Por fim retiram-se os dois cateteres 12-F nasais, a gaze e o cateter de Foley 20/24-F da faringe. O protocolo DC é, em tudo, igual ao DEC, excetuando a fase referente à instilação de enilconazol em solução a 2%<sup>112</sup>.

Em ambos os protocolos, os pacientes foram previamente sujeitos a rinoscopia e sinoscopia para desbridamento, ou seja, remoção de tecido necrótico e placas fúngicas das cavidades nasais e seios frontais afetados, com posterior lavagem com solução salina a 0,9%. A todos os cães foram administrados ou continuados (para aqueles que já estavam a receber) antifúngicos orais, nomeadamente cetoconazol ou itraconazol, até à sua reavaliação. Todos os cães tiveram alta médica no próprio dia do procedimento, tendo a maioria sido após seis horas<sup>112</sup>.

Dos 12 cães tratados primariamente com protocolo DEC, sete ficaram curados. Os restantes cinco apresentaram melhorias, mas, ainda assim, permanência de sinais clínicos. Desses, três foram novamente submetidos ao protocolo DEC e os outros dois ao protocolo DC. Todos eles atingiram o estado de cura após esta segunda sessão. Cinco cães foram tratados somente com o protocolo DC. Três deles ficaram curados e, dos outros dois, um apresentou melhoria e o outro apresentou sinais clínicos compatíveis com afeção do SNC quatro dias após o tratamento. Ambos foram eutanasiados, não tendo sido submetidos a uma segunda sessão. O autor considera o desbridamento endoscópico prévio um fator de prognóstico favorável e importante vantagem. Este aumenta a superfície livre de contacto com os antifúngicos e, por isso, a eficácia do tratamento. Uma desvantagem destes dois protocolos é a sua morosidade. O protocolo DC durou  $73,3 \pm 27,9$  min, enquanto o DEC durou  $176 \pm 32,1$  min. Em suma, ambos os protocolos são promissores, havendo, contudo, a necessidade de realizar novos estudos com amostras maiores. O protocolo DC poderá ser mais adequado na segunda sessão de tratamento ou mesmo como sessão primária em pacientes debilitados ou com apenas moderada presença de placas fúngicas<sup>112</sup>.

Conforme referido anteriormente, a placa crivosa deve estar íntegra aquando do tratamento tópico. Caso haja erosão parcial da mesma, este tratamento é desaconselhado por conta do potencial perigo a que o paciente é submetido<sup>48</sup>.

### **9.2.2.2 Acesso cirúrgico e monitorização pós-cirúrgica**

Segundo Hayes e Demetriou, o acesso aos seios frontais para instilação de clotrimazol a 1% em creme em cães de raças tipicamente afetadas pela ASN, conforme descrito por Sissener *et al.* em 2006<sup>90</sup>, permite uma boa distribuição para as cavidades nasais (*i.e.*, 80-100%) e para os compartimentos dos seios frontais trepanados. No entanto, a trepanação exclusiva do compartimento lateral do seio frontal permite uma distribuição adequada apenas neste compartimento e no medial (*i.e.*, 100%), havendo uma moderada distribuição no compartimento rostral (*i.e.*,  $\leq 50\%$ ). Contrariamente, a trepanação conjunta dos compartimentos lateral e rostral permite uma eficaz distribuição do creme pelos três compartimentos do seio (*i.e.*, 100%). Assim, a trepanação isolada do compartimento lateral poderá justificar eventuais recidivas ou insucesso no método sugerido por Sissener *et al.*<sup>96</sup>.

Ainda segundo este estudo, não só a distribuição é eficaz, como também a permanência do creme de clotrimazol a 1% nas cavidades nasais. A experiência teve a duração máxima de 96 horas, durante as quais o creme se manteve nas cavidades nasais e sinusais. Assume-se, então, que a permanência do creme nestas cavidades tem a duração mínima de 96 horas, sendo

este facto positivo. Este estudo foi levado a cabo em cadáveres de cães, que, quando em vida, eram saudáveis. Os cadáveres foram mantidos a uma temperatura de 37°C durante a experiência<sup>96</sup>.

Em 2012 Sharman *et al.* estudaram, através da TAC, a distribuição de clotrimazol e enilconazol em solução, o primeiro a 1% e o segundo a 10%, nas cavidades nasais e seios frontais de nove cães com ASN. Para possibilitar o estudo imagiológico através de TAC, cada um deles foi misturado com iohexol até este perfazer 5% da mistura. A técnica realizada foi a de trepanação temporária direta dos seios frontais. O estudo verificou uma pobre retenção de antifúngico nos seios frontais. Isto pode dever-se a vários fatores como o estado de destruição dos turbinados, o estado de abertura dos óstios nasofrontais e narinas, o escoamento para a nasofaringe, a persistência de granulomas fúngicos obstrutivos, a viscosidade da solução administrada e a experiência do executante. Um desbridamento inadequado, assim como uma distribuição e retenção insuficientes podem, por isso, limitar o sucesso do tratamento tópico<sup>162</sup>.

Um outro estudo, este de Burrow *et al.*, afirma que a profundidade dos seios nasais de raças tipicamente afetadas pela ASN é maior na porção caudal ao processo zigomático do osso frontal. Perfurando o osso frontal rostralmente a este processo, aumenta-se a probabilidade de perfuração simultânea da parede da cavidade craniana. Assim os autores propõem que o acesso aos seios frontais se faça na porção caudal e que os objetos introduzidos nos seios frontais atinjam até 1 cm de profundidade e não 2 cm, como advogado por outros autores. Desta forma previne-se a perfuração da parede da cavidade craniana. Três tendências podem também ser suspeitadas com este estudo: a aparente falta de relação entre a profundidade dos seios frontais e a predisposição para a ASN, a aparente correlação positiva entre o tamanho do animal e a profundidade dos seios e a aparente diminuição da profundidade dos seios com o aumento da idade<sup>97</sup>.

Ainda em 2013 Burrow *et al.* debruçaram-se sobre a exploração pós-cirúrgica por TAC de 12 cadáveres de cães, como forma de monitorização da distribuição de clotrimazol em creme a 1%, conforme descrito por Sissener *et al.*<sup>90</sup>. Este estudo confirma que a distribuição do creme pode ser verificada pela TAC com efeito. Em 10 cadáveres (*i.e.*, 20 seios frontais) houve uma excelente distribuição do creme. Todavia, em 2 cadáveres apenas um seio frontal em cada um deles estava devidamente preenchido, sem haver razão aparente identificada. Em todos os cadáveres houve um bom preenchimento da cavidade nasal, mais especificamente do seu terço caudal, havendo também em alguns creme vertente para a nasofaringe. A amostra deste estudo consistiu essencialmente, vítima da circunstância, em cães de raça pequena. Este facto esteve, muito provavelmente, relacionado com a ocorrência de duas irregularidades não expectáveis durante o estudo: a perfuração do crânio num dos cadáveres e a perfuração da parede lateral do seio noutro, que culminou na instilação de creme para os tecidos periorbitais. Estas ocorrências reforçam a importância da precisão e cuidado no acessos aos seios, principalmente em raças pequenas, e a reduzida margem de erro nestas mesmas raças, que justifica o reajustamento das referências anatómicas, comparativamente àquelas que são comumente descritas e utilizadas em cães de maior tamanho. Os autores sugerem ainda que a criação de um *software* que, a

partir da TAC, permitisse ao cirurgião aferir a profundidade dos seios frontais, seria de grande proveito no planeamento da cirurgia e evitaria algumas futuras complicações<sup>163</sup>.

O tratamento tópico está contraindicado nas situações em que haja destruição da placa crivosa, uma vez que a dispersão do princípio ativo e/ou excipientes pode atingir o SNC, causando uma meningoencefalite química<sup>164</sup>.

### 9.2.3 Tratamento cirúrgico

Conforme referido anteriormente, nem sempre se alcança o sucesso terapêutico com o tratamento tópico, mesmo após duas ou mais sessões. Neste enquadramento, sugerir a sucessiva e continuada sujeição do paciente ao mesmo procedimento e riscos associados esperando atingir o que, até então, não se conseguiu, revela-se deontologicamente incorreto. Não somente os riscos peri-operatórios para o paciente são proibitivos, como também o ónus colocado sobre o proprietário é desnecessário e pouco ético<sup>48</sup>.

Quando o paciente se apresenta, então, refratário ao tratamento tópico, é ponderável o tratamento cirúrgico, mas somente nestas situações. Entenda-se que, apesar deste se designar tratamento cirúrgico, também o tratamento tópico implica a realização de anestesia e procedimentos cirúrgicos no paciente, como referido anteriormente, e que também o tratamento cirúrgico implica, entre outros procedimentos, a administração tópica de substâncias nas cavidades afetadas. A diferença que justifica esta classificação separatista advém do carácter altamente invasivo das cirurgias contempladas no tratamento cirúrgico. Pode então dizer-se que o tratamento tópico abrange procedimentos não invasivos e pouco invasivos e que o tratamento cirúrgico abrange exclusivamente procedimentos de alto grau de invasibilidade<sup>48,68,165-167</sup>.

Sendo uma abordagem mais invasiva ao paciente, os riscos associados ao tratamento cirúrgico são mais graves e em maior número do que aqueles ocorrentes no tratamento tópico. Por esta razão advoga-se que, somente quando o tratamento tópico for ineficaz, se deve partir para o tratamento cirúrgico<sup>48,68,165-167</sup>.

Poucos são os estudos sobre o tratamento cirúrgico invasivo da ASN canina e aqueles que o são contemplam amostras pequenas, sendo também relativamente antigos. Por estas razões a validade científica e representatividade estatística destes estudos são menores que os dedicados ao tratamento tópico<sup>48,68,165-167</sup>.

Em 1991 Pavletic e Clark conduziram um estudo em cinco cães com ASN crónica. Através da radiografia localizaram a zona afetada (*i.e.*, cavidades nasais, seios frontais ou ambos). Com recurso a um osteótomo e martelo e/ou uma broca pneumática, realizou-se rinotomia, sinusotomia frontal ou sinorinotomia, extraindo-se um enxerto ósseo de forma quadrangular para exposição da zona afetada conforme a radiografia. Uma pinça *rongeur* foi utilizada para expandir a zona, retraindo-se depois a pele sobre a mesma. Posteriormente, com recurso a pinças, removeram-se as placas fúngicas presentes nas cavidades e também os turbinados afetados, com a ajuda de uma tesoura de *Metzenbaum* e uma pinça. Com uma cureta óssea e uma broca pneumática concluiu-se a remoção de tecido lesado e recessos presentes nos seios frontais, com posterior limpeza com solução salina e sucção e hemostase com gaze durante três a cinco

minutos. Por fim ancorou-se cada uma das margens da pele a furos criados na margem do osso espaçados entre si por 2 cm. Desta forma a pele foi parcialmente suturada à volta do osso, permitindo manter algum acesso aos seios frontais e porção caudal das cavidades nasais. No período pós-operatório, já com o paciente com um colar isabelino, foi-lhe administrado butorfanol via subcutânea (SC) a cada seis horas durante 24 horas. Três vezes por dia a mucosa exposta foi limpa com zaragatoa/cotonetes embebidos em iodopovidona a 10% e foram delicadamente removidos os detritos celulares e coágulos. Cinco a sete dias após o procedimento os cães tiveram alta médica, com a recomendação da continuação da limpeza tripla diária em casa, conforme já descrita. Ao fim da segunda semana após o procedimento foram removidas as suturas e à sexta/oitava semana foi encerrado o acesso às cavidades. As condicionantes influentes no encerramento foram o estado das cavidades, a existência de tecido de granulação e a presença ou não de corrimento nasal. Num dos pacientes, visando a eliminação de espaço morto na sutura adjacente ao seio frontal, foi colocado um *flap* (*i.e.*, enxerto) muscular (do músculo temporal). Este procedimento possui, contudo, um efeito especulativo que só pode ser comprovado aquando da inspeção do seio<sup>167</sup>.

A longo prazo em todos os cães o corrimento nasal cessou. Porém, ocasionais episódios de espirro ocorreram. A viabilidade desta técnica e prognóstico estão dependentes da manipulação cuidada dos tecidos, particularmente da mucosa e também do tratamento pós-cirúrgico de remoção periódica das secreções, detritos e coágulos intra-cavitários acumulados. Estes influenciam a circulação local, a capacidade de regeneração e cicatrização dos tecidos e as condições que propiciam ao crescimento de microrganismos. Em alguns pacientes pode instalar-se insidiosamente um processo de rinite/sinusite bacteriana crónica residual após a resolução da ASN, clinicamente identificável pela presença de corrimento seroso ou mucoso. Nas primeiras semanas após a cirurgia, enquanto não há renovação da cobertura pilosa e não se procede ao encerramento do acesso, o aspeto cosmético do paciente pode gerar uma reação aversiva por parte dos proprietários. Os donos devem, portanto, ser notificados dos riscos inerentes à cirurgia, do aspeto transitório pós-operatório do seu animal de estimação, assim como da possível eventual rinite crónica<sup>167</sup>.

Em 2003 Moore<sup>165</sup> publicou um estudo semelhante ao de Pavletic e Clark<sup>167</sup>. Em três cães com rinite micótica foram, através de radiografia e rinoscopia, identificadas as cavidades afetadas. Incidiu-se a pele e afastou-se os tecidos moles com um elevador de perióstio, expondo o osso sobre as cavidades afetadas. Com recurso a uma serra oscilante, um osteótomo e uma pinça *rongeur*, criou-se um defeito ósseo quadrilátero no teto das cavidades, sendo removido e descartado (Figura 18). Posteriormente os turbinados e trabéculas ósseas foram também removidos, colocando-se gaze no interior das cavidades para controlo da hemorragia. A pele foi então



**Figura 18 – Acesso por sinorinotomia num cão para instilação de iodopovidona nas cavidades nasais e seios frontais (adaptado de Moore, 2003<sup>165</sup>).**

suturada a furos na margem do osso. Seguidamente retirou-se a gaze anteriormente colocada e substituiu-se por gaze embebida em iodopovidona (Iodoflex<sup>®</sup>; Smith and Nephew), preenchendo completamente as cavidades. Após a cirurgia colocou-se colar isabelino nos pacientes, prescrevendo-se antibioterapia sistémica de 10 dias com amoxicilina e ácido clavulânico, assim como carprofeno PO na dose de 2 mg/kg uma vez por dia, durante cinco dias. Todos receberam uma ou duas doses de morfina após quatro, oito ou doze horas depois da cirurgia. A cada 48 a 72 horas a gaze com iodopovidona foi substituída com o paciente sedado ou anestesiado, conforme a sua tolerância e temperamento. Este procedimento repetiu-se até o osso exposto ficar coberto por uma quantidade adequada de tecido de granulação. Quando isto se verificou, a pele foi desbridada e suturada, encerrando-se o defeito criado. Num dos cães a sutura ficou deiscente, sendo novamente encerrada. Nos outros dois a cicatrização ocorreu sem problemas<sup>165</sup>.

Comparativamente com o de Pavletic e Clark<sup>167</sup>, este estudo difere na forma de aplicação da iodopovidona. Neste a formulação/apresentação comercial utilizada permitiu uma libertação local lenta da iodopovidona em concentrações adequadas nas cavidades nasais e sinusais frontais com processos inflamatórios decorrentes de infeções fúngicas. Esta razão poderá explicar o porquê de, neste estudo, o processo de regeneração e cicatrização ter sido aparentemente mais célere que no outro. Adicionalmente, nos três cães incluídos no estudo, nenhum efeito tóxico secundário à iodopovidona foi registado. Também aqui os autores sugerem, por fim, que, sendo este um processo muito invasivo, se o pondere como opção somente quando os tratamentos sistémico e tópico não surtam efeito ou forem impraticáveis<sup>165</sup>.

Claeys e outros publicaram em 2006 um estudo sobre o tratamento cirúrgico em cães com ASN. O tamanho da amostra foi sete cães. Todos eles foram anestesiados e colocados em decúbito esternal. As cavidades nasais e os seios frontais foram então acedidos (de forma muito semelhante à já descrita no estudo de Pavletic e Clark<sup>167</sup> e Moore<sup>165</sup>). Em quatro cães o enxerto ósseo foi descartado, nos restantes três foi recolocado com *cerclage*. As diferenças no procedimento contemplam a colocação de um cateter de Foley 20-F na faringe, insuflado com 30 ml de solução salina e o preenchimento completo das cavidades acedidas com enilconazol em solução. O enilconazol encontrava-se a uma concentração de 2% e foi deixado a atuar durante uma hora. Ao fim dessa hora o antifúngico ainda presente nas cavidades e também aquele que eventualmente tenha escapado para a faringe foi succionado, a pele e os tecidos subcutâneos foram encerrados, removendo-se também o cateter de Foley na faringe. Durante as primeiras 24 horas após a cirurgia os cães foram mantidos sob o efeito analgésico de opióides e durante um período de sete a dez dias foram-lhes administrados antibióticos e anti-inflamatórios, não sendo especificados quais. Em quatro deles preconizou-se terapia antifúngica sistémica com itraconazol durante um mês na dose de 5 mg/kg duas vezes por dia. Vinte e quatro a quarenta e oito horas após o procedimento os pacientes tiveram alta médica<sup>166</sup>.

Dois dos cães tinham já sido tratados com instilação de enilconazol a 2% através de cateteres colocados por endoscopia. Os restantes cinco não tinham, até à data, sido submetidos a nenhuma cirurgia, possuindo conteúdo vasto e impactante dentro dos seios frontais que

tornava o desbridamento endoscópico completo prévio demasiado moroso, se não mesmo impraticável. Três cães foram posteriormente submetidos a tratamento tópico e mais tarde dois deles (dois dos três cujo osso foi recolocado) a uma segunda cirurgia. Outro (o terceiro a quem foi recolocado o osso) foi eutanasiado dois meses após a cirurgia, uma vez que o seu quadro clínico não melhorou. Em cinco cães foi atingido o estado de cura. Todos eles mantiveram espirro intermitente e/ou corrimento secundários a rinite bacteriana. Em conclusão, os autores recomendam esta técnica cirúrgica como recurso ao insucesso das terapias sistémica e tópica anteriores, aconselhando ainda vivamente a remoção do *flap* ósseo na eventualidade da realização da cirurgia, dada a sua recolocação ter estado associada a 100% de recorrência no estudo (Figura 19)<sup>166</sup>.



Figura 19 – Aspeto intraoperatório de um cão submetido a tratamento cirúrgico. À esquerda é visível o interior do seio frontal após remoção do enxerto ósseo, denotando a presença de uma placa fúngica de grandes dimensões no seio frontal esquerdo. À direita observa-se o mesmo cão com os seios frontais preenchidos com enilconazol em solução a 2%, após lavagem e desbridamento (adaptado de Claeys *et al.*, 2006<sup>166</sup>).

### 9.3 Aspergilose disseminada

A AD raramente se encontra associada a infeção das cavidades nasais e seios paranasais, como tal, o tratamento tópico é desadequado nesta forma clínica. Adicionalmente, mesmo que o paciente apresente concomitantemente a forma sino-nasal, a aplicação tópica de qualquer antifúngico resulta numa absorção insuficiente, pelo que a sua concentração sistémica não será capaz de combater a infeção sistémica. Por esta razão, o tratamento da AD é feito através da administração de antifúngicos via PO e/ou IV<sup>48,116</sup>.

Poucos estudos abordam o tratamento da AD canina. Usualmente aqueles mais recentes que servem de base são de medicina humana, permitindo uma extrapolação para a medicina veterinária. Os fármacos atualmente autorizados e recomendados no tratamento da aspergilose humana são o itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, formulações lipídicas da anfotericina B e caspofungina. O voriconazol é o fármaco recomendado no tratamento primário da aspergilose invasiva humana, devido à sua potente ação contra o *Aspergillus* spp. e capacidade de transposição da BHE, permitindo tratar casos de aspergilose do SNC. Apesar das suas características, é possível que o voriconazol não seja capaz de eliminar a infeção e curar o paciente. É então necessário acrescentar ao protocolo outro fármaco ou substituí-lo completamente



por outros<sup>146,168</sup>. Usualmente a dose de voriconazol administrada aos cães é de 4 a 5 mg/kg BiD<sup>51</sup>.

No seguimento do já adotado na medicina humana, o tratamento de eleição da aspergilose disseminada canina implica a terapia antimicrobiana com antifúngicos azóis, normalmente o itraconazol, uma vez que o voriconazol é mais caro e, caso estes não sejam eficazes, prosseguir com uma terapia mais agressiva com posaconazol, anfotericina B ou caspofungina<sup>48,91,142</sup>. Se o proprietário consentir, é preferível o voriconazol ou posaconazol ao itraconazol<sup>169</sup>. Contudo, um inconveniente destes fármacos e/ou suas formulações mais recentes é o seu elevado preço. Em afecções como a AD há, por vezes, a necessidade de prolongar a terapia antifúngica durante longos períodos de tempo ou mesmo a termo vitalício, principalmente nos casos de discospondilite secundária, como forma de prevenção de recidivas<sup>170</sup>. Esta necessidade associada ao preço tornam o tratamento da AD canina proibitivo para a maior parte dos proprietários razão pela qual o itraconazol é ainda dos mais preconizados. Adicionalmente a anfotericina B e as equinocandinas requerem uma administração IV<sup>142</sup>, o que implica a deslocação regular do proprietário e do seu animal de estimação ao CAMV em questão, gerando adicional desconforto e relutância na aceitação do protocolo.

Em 2013 foi reportado o tratamento de um cão com discospondilite secundária a aspergilose sem disseminação multiorgânica através da administração de itraconazol na dose de 5 mg/kg SiD indefinidamente. Após seis semanas de tratamento, a melhoria nos sinais clínicos foi muito satisfatória, no entanto, o paciente continuou com o tratamento com itraconazol por, pelo menos, mais oito anos, data da submissão do estudo. As análises bioquímicas não revelaram, ao longo dos anos, valores anómalos nas transaminases hepáticas. Ainda após este estudo foi recomendada a manutenção do tratamento com itraconazol<sup>170</sup>.

Em 2016 Corrigan *et al.* publicaram um estudo debruçado no tratamento da AD em 10 cães com posaconazol em suspensão oral. A dose administrada foi de 5 mg/kg BiD concomitantemente com alimento até um mês após a remissão dos sinais clínicos. Nenhum paciente apresentou efeitos adversos clinicamente significantes. Quatro cães sobreviveram por mais de um ano após o tratamento. Porém a recidiva foi comum. A maioria dos cães morreu ou foi eutanasiado antes ou depois do tratamento com posaconazol. Um dos cães alcançou a remissão da doença, tendo sobrevivido cinco anos após o tratamento. Este foi tratado, para além do posaconazol, com terbinafina a 15 mg/kg BiD PO, ambos durante um período de 15 meses. Nos últimos 10 meses deste período foi adicionada a amoxicilina com ácido clavulânico. Os autores concluem que o posaconazol se apresenta como uma futura possibilidade terapêutica para a AD canina, não tendo efeitos adversos em cães que justifiquem a sua contra-indicação. Duas desvantagens, todavia, se apontam, nomeadamente o preço e a duração do tratamento necessária à remissão da doença, facto que nem sempre se assegura com terapia prolongada<sup>91</sup>.

A caspofungina foi já administrada empiricamente na dose de 1 mg/kg IV em 250 mL de NaCl a 0.9% durante uma hora, SiD, durante seis semanas, seguidamente três vezes por semana durante dois meses e depois três dias consecutivos a cada três semanas, durante quatro meses, sendo de eficácia dúbia. A anidulafungina foi administrada a 3 mg/kg IV em 250 mL de



NaCl a 0.9% durante uma hora, SiD, no entanto, devido a uma reação alérgica (*i.e.*, urticária) e à falta de resposta depois de oito semanas, foi substituída por uma terapia com complexo lipídico de anfotericina B (2 mg/kg IV SiD, seis tratamentos) com micafungina (3 mg/kg em 250 mL de NaCl a 0.9% durante uma hora, SiD, três tratamentos), mas também este protocolo foi ineficaz. É ainda difícil de avaliar a eficácia destes princípios ativos no tratamento da AD canina, sendo necessários mais estudos<sup>72</sup>.

## 10. Proteômica e secretômica

Futuramente a proteômica poderá ser uma área de grande importância na prevenção, diagnóstico e tratamento de variadas doenças (*e.g.*, oncológicas, hematopoiéticas, infecciosas). Esta é a área que estuda os proteomas. Um proteoma equivale ao conjunto de todas as proteínas de um dado organismo. A secretômica é uma subdivisão da proteômica dedicada ao estudo das proteínas que integram um secretoma, isto é, as proteínas secretadas por uma determinada célula, tecido, órgão ou organismo. Em medicina veterinária este campo da ciência não é ainda muito aplicado senão na investigação, no entanto a aplicabilidade futura poderá ser vasta.

Muitos estudos atuais na proteômica e secretômica têm como fim identificar a estrutura e função das proteínas de variados agentes infecciosos e, com isso, perceber aquelas que sejam, por exemplo, fatores de virulência importantes na imunogenicidade e fisiopatogenia das doenças infecciosas<sup>171</sup>. Outra aplicação desta área científica é o estudo dos proteomas/secretomas de determinados microrganismos sob condições de stresse fisiológico (*e.g.*, sob a ação de antimicrobianos) e perceber a sua viabilidade na prática médica<sup>172</sup> ou a identificação de alvos putativos para antimicrobianos<sup>173</sup>. Este conhecimento permitirá mais tarde produzir vacinas, antibióticos e antifúngicos ou identificar biomarcadores úteis no diagnóstico e na monitorização da eficácia do tratamento.

## 11. Prognóstico

O prognóstico da ASN, igualmente a muitas outras afeções, é multifatorial. Estes fatores de prognóstico podem estar relacionados com o proprietário/paciente, a doença/agente etiológico, abordagem diagnóstica e tratamento. Assim, vários dos aspetos enunciados anteriormente para qualquer um destes pontos da doença podem ter relevância prognóstica.

Relativamente ao proprietário, é importante a sua condição económica e a sua aceitação das sugestões colocadas pelo médico veterinário, assim como a sua cooperação no tratamento e cuidados curativos a si incumbidos e monitorização do efeito do tratamento. Também o paciente deve cooperar, permitindo a correta elaboração do tratamento e cuidados. A idade e estado hígido do paciente afetam também o sucesso do tratamento, sendo ele tanto maior quanto mais jovem e saudável ele for.

Quanto à doença e ao agente etiológico, assume-se que casos refratários (que subjazem uma resistência do agente à terapia antifúngica escolhida) têm tipicamente um pior prognóstico. Estas são discutidas seguidamente na subsecção que concerne à saúde pública. A integridade

da placa cribriforme influencia também o prognóstico, sendo ela a condicionante na aplicação do tratamento tópico, aquele mais recomendado.

Sendo vários os DD e diferente o tratamento para cada um deles, um diagnóstico incorreto pode também prejudicar o prognóstico. Como tal, a anamnese deve ser o mais completa possível e todo o conjunto de testes realizados deve ser interpretado corretamente.

O tratamento exerce também grande influência no prognóstico do paciente, sendo, porventura, o conjunto de fatores mais importante. Fatores como a precocidade do tratamento e a sua modalidade, o protocolo intramodal, a cobertura antifúngica selecionada, o acesso cirúrgico, o número de sessões terapêuticas, a monitorização pós-terapêutica e, entre os mais importantes, o desbridamento e lavagem prévios das cavidades nasais e seios frontais afetados podem ter repercussões no prognóstico. A importância da maioria destes fatores foi já referida atrás, não sendo necessário repeti-la.

Em suma, se o os fatores forem favoráveis, é possível o paciente canino com ASN atingir o estado de cura ou, caso esse cenário não seja possível, manter a qualidade e esperança média de vida com tratamentos periódicos das recidivas.

Para a AD o prognóstico é maioritariamente reservado ou pobre, uma vez que o seu tratamento requer grandes períodos de tempo, podendo comportar custos que os proprietários não aceitem e principalmente porque a infeção é de difícil eliminação e o dano multiorgânico por ela causado difícil de reverter. Adicionalmente a maioria dos pacientes apresenta-se geralmente à consulta em estado avançado ou terminal, desfavorecendo o seu prognóstico<sup>48,51</sup>.

## **12. O *Aspergillus* spp. e a saúde pública**

A resistência dos *Aspergillus* spp. aos antifúngicos é um problema grave na medicina humana e veterinária, particularmente na primeira. Por esta razão este fungo tem um peso cada vez maior na saúde pública.

Como agente etiológico maioritário de várias formas clínicas da aspergilose em humanos e animais, o *A. fumigatus* é a espécie mais estudada em essencialmente qualquer tema que concerne diretamente a aspergilose na medicina e saúde pública. Por conseguinte, também esta é a espécie mais estudada na procura de resistências aos antimicrobianos no género *Aspergillus*. Estudando-se estas resistências no *A. fumigatus*, parte-se do princípio que similar comportamento possa ser extrapolado para outras espécies do mesmo género. Contudo, é importante ter em atenção que nem sempre existe esta linearidade. Sabe-se atualmente que algumas espécies do género *Aspergillus* têm comportamentos diferentes face a determinados antifúngicos<sup>174,175</sup>. No Quadro 3 são apresentadas algumas espécies cujo perfil de resistência intrínseca apresenta diferenças ao modelo de comparação, o *A. fumigatus*. Note-se, por exemplo, a resistência intrínseca do *A. calidoustus* aos triazóis e variável suscetibilidade à caspofungina<sup>175</sup>, ou o *A. terreus* e *A. alabamensis*, agentes da AD canina<sup>48,76</sup>, com suscetibilidade reduzida à anfotericina B<sup>175</sup>, ou ainda o *A. versicolor*, também ele já identificado como possível agente etiológico da AD canina<sup>75</sup>, que tem suscetibilidade reduzida à anfotericina B e caspofungina<sup>175</sup>. No entanto, a anfotericina B continua a ser um antifúngico com poucas

resistências, sendo recomendado em humanos em casos de aspergilose invasiva refratária aos azóis.

**Quadro 3 – Listagem de algumas espécies do género *Aspergillus* com diferentes perfis de resistência antimicrobiana intrínseca comparativamente com o *A. fumigatus*. Adaptado de Linden *et al.*<sup>175</sup>.**

Espécie	Perfil de resistência	Comentário
<i>A. lentulus</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e azóis e suscetibilidade variável à caspofungina	Espécie críptica do <i>A. Fumigatus</i>
<i>A. udagawe</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e voriconazol	Espécie críptica do <i>A. Fumigatus</i>
<i>N. pseudofisheri</i>	Suscetibilidade variável para a anfotericina B e reduzida suscetibilidade aos azóis	Espécie críptica do <i>A. fumigatus</i>
<i>A. fumigatiaffinis</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e azóis	Espécie críptica do <i>A. fumigatus</i>
<i>A. viridinutans</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e azóis	Espécie críptica do <i>A. fumigatus</i>
<i>A. flavus</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B	-
<i>A. tetrazonus</i>	Suscetível à anfotericina B, mas reduzida suscetibilidade à caspofungina	Espécie críptica do <i>A. nidulans</i>
<i>A. terreus</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B	-
<i>A. alabamensis</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B	Espécie críptica do <i>A. terreus</i>
<i>A. niger</i>	Padrões de suscetibilidade variáveis com reduzida atividade dos azóis	-
<i>A. tubingensis</i>	Padrões de suscetibilidade variáveis com reduzida atividade dos azóis	Espécie críptica do <i>A. niger</i>
<i>A. calidoustus</i>	Resistente aos triazóis e suscetibilidade variável à caspofungina	Anteriormente reportado como <i>A. Ustus</i>
<i>A. versicolor</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e suscetibilidade variável aos azóis	-
<i>A. sydowii</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e suscetibilidade variável aos azóis	Espécie críptica do <i>A. versicolor</i>
<i>A. persii</i>	Reduzida suscetibilidade à anfotericina B e caspofungina	-

Os primeiros casos de resistência do *A. fumigatus* aos azóis, nomeadamente itraconazol, em humanos foram reportados em 1997 a partir de culturas isoladas em 1989 na Califórnia e Suécia<sup>164,176,177</sup>. Anterior a esses estudos, a preocupação para o desenvolvimento de resistências contra esta família de antifúngicos era reduzida. Porém, depois dos primeiros estudos, outros foram surgindo sucessivamente e de forma corroborante. Cada vez mais são as estirpes resistentes aos azóis e, por isso, maior a preocupação da comunidade científica, médica e agrícola<sup>178,179</sup>.

Os mecanismos identificados no *A. fumigatus* responsáveis por esta resistência podem ser vários. Dois grandes grupos de mecanismos são usualmente adotados, os mecanismos relacionados com o gene *cyp51A* (*cytochrome p450 51A*) e os não relacionados com o *cyp51A*<sup>164,175-178</sup>. O *cyp51A* é o gene que codifica a 14 $\alpha$ -esterol (lanosterol) demetilase, a enzima cuja inibição consiste no modo de ação dos antifúngicos azóis. As mais reportadas mutações relacionadas com este gene causadoras de resistência aos azóis pelo *A. fumigatus* são atualmente a TR<sub>34</sub>/L98H, descrita pela primeira vez na Holanda em 2007<sup>180</sup> e a TR<sub>46</sub>/Y121F/T289A, reportada primeiramente em 2011 também na Holanda<sup>181</sup>. TR remete para uma repetição em tandem no promotor do gene em questão, neste caso o *cyp51A*, e o número a ele subordinado (e.g., 34 ou 46) implica o número de pares de bases que essa repetição possui.

L98H significa que, no nonagésimo oitavo códon do gene, há uma mutação pontual que causa a substituição da lisina (L) por histidina (H). Y121F, por sua vez, subjaz uma mutação pontual causadora da substituição da tirosina por fenilalanina no códon 121 e o T289A uma substituição da treonina por alanina por mutação pontual no ducentésimo octogésimo nono códon. A presença de repetições em tandem nas zonas de promoção de transcrição de genes fulcrais como o *cyp51A* podem implicar um aumento da sua expressão, cuja manifestação fenotípica é a resistência<sup>177</sup>. A mutação TR<sub>34</sub>/L98H causa resistência pan-azólica com maior pronúncia para o itraconazol. A mutação conjunta TR<sub>46</sub>/Y121F/T289A está associada à resistência ao voriconazol e perda moderada da suscetibilidade contra o itraconazol e posaconazol<sup>176</sup>.

Ainda pouco se sabe sobre outros mecanismos de aquisição de resistências, de entre os quais aqueles não relacionados com o *cyp51A*. Foram já reportadas resistências aos azóis em estirpes de *A. fumigatus* sem mutações no *cyp51A* que as justifiquem. Estes mecanismos independentes do *cyp51A* podem implicar, entre outros, a ação de bombas de efluxo *cdr1B*<sup>182</sup>, mutações no gene o *HapE*<sup>183</sup> ou o no gene *cyp51B*<sup>184</sup>. Em leveduras estão já descritas bombas de efluxo que contribuem para a resistência, pelo que, nestas, a resistência implica a coexistência de vários mecanismos. Especula-se então que o *Aspergillus* spp. possa adquirir resistência através de vários mecanismos, facto que tem vindo a ser verificado em alguns estudos. Como tal, alguns autores alegam ser provável que a resistência se deva, não a um só mecanismo, mas sim à atuação simultânea de vários<sup>174,177</sup>. Estes mecanismos não devem ser menosprezados, uma vez que a sua expressão tem sido cada vez maior<sup>176</sup>.

Outro dado problemático é a existência de resistências cruzadas, ou seja, a utilização de um determinado antifúngico conduzir não só à resistência a si mesmo, mas a outros antifúngicos. Até à data, nada sugere que estas resistências cruzadas ocorram entre a família dos azóis e outras famílias de antifúngicos. Quer isto dizer que a utilização de um triazol poderá acentuar a resistência a outros triazóis, mas não a, por exemplo, polienos como a anfotericina B ou equinocandinas como a caspofungina. Este facto reforça a recomendação de protocolos de associação em casos de aspergilose invasiva refratários aos azóis em humanos<sup>174,177,179</sup>.

Podendo então haver resistência a mais do que um azol, a nomenclatura recomendada implica a classificação dos *Aspergillus* spp. naqueles com: resistência pan-azólica, se forem resistentes a todos os azóis ativos disponíveis; resistência multi-azólica, se forem resistentes a, pelo menos, dois azóis; e resistentes a itraconazol, voriconazol, posaconazol, ou qualquer outra classificação de resistência individual, se essa se verificar só para o azol em questão<sup>174</sup>.

Relativamente aos azóis mais recentes, aquele com mais resistências é o itraconazol, todavia, também o voriconazol e o posaconazol têm resistências reportadas. Fatores como as formas clínicas presentes na população e o recurso aos azóis na agricultura podem explicar as resistências crescentes e o diferente perfil de resistência em diferentes populações<sup>177</sup>.

Existem, na medicina humana, duas situações cuja resistência aos azóis é de particular inconveniência. São elas a aspergilose sediada no SNC e a aspergilose crónica. No primeiro caso, estando o processo instalando no SNC, o princípio ativo mais indicado (*i.e.*, aquele que combina uma boa potência e capacidade de transposição da BHE) é o voriconazol. Os restantes

azóis, ou não têm potência suficiente, ou não atravessam a BHE. Na eventualidade do agente etiológico ser resistente ao voriconazol, o paciente encara uma situação precária com opções terapêuticas escassas e um prognóstico ainda mais pobre que aquele que teria se a doença não fosse refratária. Nem mesmo a anfotericina B será suficientemente eficaz nestes casos. A segunda situação abrange os casos de aspergilose crônica que implicam, a título da resistência aos triazóis, uma terapia continuada com anfotericina B ou caspofungina, ou seja, a sujeição a sucessivos tratamentos de administração IV (única via pela qual são administrados) destes antifúngicos. Isto acarreta desvantagens como a morosidade e continuidade e consequente desconforto do paciente, a maior probabilidade de ocorrência de complicações e a onerosidade do processo<sup>179</sup>. Atualmente a mortalidade em humanos com aspergilose invasiva por estirpes de *A. fumigatus* resistentes aos azóis pode chegar até 88%. Consequências adicionais na generalidade de doentes com aspergilose refratária ao tratamento antifúngico são o prolongamento da doença, a morbidade, a mortalidade e o maior risco de ocorrência de complicações<sup>179</sup>.

Duas grandes vias causais da resistência do *A. fumigatus* aos azóis foram já identificadas, nomeadamente nos pacientes sob o seu efeito terapêutico e no meio ambiente, sob a pressão seletiva de fungicidas azóis. A facilidade de aquisição de resistência pelo *Aspergillus* spp. em doentes relaciona-se, tal como no ambiente, com o seu modo de reprodução. Assim, aquando do tratamento de humanos e outros animais com azóis, existem formas clínicas mais propícias à formação de estirpes resistentes a esses antimicrobianos. Em doentes onde ocorra a formação de aspergilomas (micetomas) ou lesões cavitárias (e.g., ASN canina) o fungo produz esporos, o que facilita a transferência dos genes cuja mutação confere resistência. Na forma invasiva ocorre somente alongação das hifas, pelo que a ocorrência de resistências está somente dependente de mutações nos núcleos das hifas, sendo muito menos frequentes<sup>178</sup>.

No meio ambiente o surgimento de estirpes de *A. fumigatus* resistentes aos azóis deve-se à utilização de fungicidas azóis, também designados *demethylation inhibitors* (DMI), nas atividades agrícolas e hortícolas. Estes fungicidas, sendo azóis (i.e., pertencem à mesma família farmacológica que os antifúngicos azóis), atuam segundo o mesmo mecanismo que aqueles usados na medicina, pela inibição da 14 $\alpha$ -lanosterol demetilase. Assim, a utilização de fungicidas azóis pode causar resistências cruzadas com os antifúngicos azóis e *vice-versa*<sup>178,179</sup>. Também no meio ambiente a reprodução é essencial na transferência das mutações responsáveis pela resistência pelo *Aspergillus* spp., estando, neste caso, facilitada pela ocorrência das fases anamorfa e teleomorfa, contrariamente ao que ocorre em animais infetados, onde somente a fase anamorfa se desenvolve. A pressão de seleção exercida pelos fungicidas azóis é a causa provável da mutação TR<sub>34</sub>/I98H<sup>179</sup>.

Na Europa esta classe de fungicidas é largamente utilizada, havendo já vários estudos descrevendo estirpes de *A. fumigatus* resistentes colhidos diretamente do ambiente. Nos EUA, não são tão utilizados, pelo que o número de resistências descritas é menor. Exemplos de triazóis com uso fungicida são o bromuconazol, ciproconazol, epoxiconazol e tetraconazol<sup>145,178</sup>.

Um estudo de 2015 debruçou-se na pesquisa de resistência aos antifúngicos *in vitro* em 50 culturas de *A. fumigatus* isoladas a partir de cães (n=46) e gatos (n=4) entre 1988 e 2013. Apenas um isolado colhido de um cão na Austrália em 1992 demonstrou resistência aos azóis, nomeadamente resistência multi-azólica, não demonstrando ser afetado pelo itraconazol nem cetoconazol. Este estudo foi o primeiro a demonstrar através de uma abordagem sistemática e estandardizada a sensibilidade *in vitro* de culturas de *A. fumigatus* para o clotrimazol e enilconazol. Os resultados evidenciaram um aumento da concentração inibitória mínima do cetoconazol em 38% das culturas, sugerindo uma diminuição da suscetibilidade do *A. fumigatus* a este antifúngico, pelo que não se advoga a sua utilização no tratamento da aspergilose em cães e gatos. Como expectável, nenhuma cultura mostrou suscetibilidade contra o fluconazol e 5-flucitosina. Na generalidade e a título conclusivo, os autores alegam que as culturas de *A. fumigatus* atualmente isoladas em cães e gatos são suscetíveis à generalidade dos azóis, assim como à caspofungina e anfotericina B<sup>164</sup>.

Alguns estudos reportam que a mutação no gene *AfuEcm33*, codificante de proteínas da parede celular, está relacionado com resistências às equinocandinas. Estas mesmas mutações demonstram ainda uma virulência mais marcada em modelos animais. A resistência às equinocandinas é, no entanto, um campo ainda por investigar. Muitas destas situações são certamente sub-diagnosticadas e mesmo a pesquisa de resistências contra esta família de antifúngicos ainda não está estandardizada, dificultando o estabelecimento das mesmas<sup>177</sup>.

As resistências aos antifúngicos não são os únicos problemas relacionados com o *Aspergillus* spp. que põem em causa a saúde pública. Um desses problemas é a dispersão de conídeos e contaminação do meio ambiente, principalmente, mas não só, por aqueles animais pertencentes à classe das aves<sup>51</sup>. As aves de produção são uma fatia importante desta classe, uma vez que cada vez maior e mais intensiva é a sua produção, logo, maiores os focos de disseminação de virtualmente qualquer agente infeccioso que em elas causem afeções.

Como referido anteriormente, a aspergilose é considerada uma doença não zoonótica, isto porque o número de conídeos produzidos nos tecidos animais é nulo ou reduzido e, portanto, a contaminação que esses esporos causam no meio ambiente é relativamente baixa, quando comparada com os esporos produzidos diretamente no meio ambiente. No entanto, nos locais de produção de aves, os conídeos dispersos no ar podem atingir concentrações maiores, favorecendo a ocorrência de casos de aspergilose em humanos<sup>51</sup>.

Outro problema ainda relacionado com o *Aspergillus* spp., particularmente o *A. flavus*, são a micotoxicoses, nomeadamente a aflatoxicose, altamente relacionada com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em humanos. Estas toxinas encontram-se muitas vezes presentes em géneros alimentícios e mesmo alimentos para animais, podendo gerar os seus efeitos nefastos quando inaladas ou ingeridas. A utilização de fungicidas e antifúngicos estão, então, a contribuir para as resistências em fungos produtores de toxinas altamente patogénicas, dificultando cada vez mais o seu controlo e prevenção das intoxicações por elas causadas, muitas delas culminando na morte<sup>51,67</sup>.

### 13. Relato de caso clínico

**Espécie:** Canina

**Raça:** Pastor Alemão

**Idade:** 10 anos

**Sexo:** Macho

**Castrado:** Não

**Peso:** 42 kg (primeira consulta)

#### História clínica

O paciente apresentou-se à consulta no HVBV, referenciado de outro CAMV, no dia 29 de Julho de 2015 com tosse crónica (segundo os proprietários, com duração aproximada de um ano) agravada nos dias anteriores e espirros ocasionais. Durante os episódios de tosse o paciente apresentava-se ofegante. Fora estes episódios e a recente alegada “calma” atípica do cão, nada no seu comportamento ou aparência exterior subjazeu algum desconforto ou situação de doença. A sua última desparasitação havia sido três a quatro meses anteriores ao dia da consulta. À radiografia torácica nenhuma alteração foi verificada. O clínico sugeriu então iniciar terapia com meloxicam (Metacam® 7,5 mg), administrando metade de um comprimido com alimento a cada 24 horas (aproximadamente 0,1 mg/kg SiD), durante 6 dias, e doxiciclina (Actidox®), administrando dois comprimidos com alimento a cada 12 horas (aproximadamente 5 mg/kg BiD), durante 16 dias. Esta recomendação foi aceite pelos donos, marcando-se reavaliação em oito dias.

No dia 11 de Agosto os proprietários contactaram telefonicamente o HVBV, indicando que o paciente esteve com hemorragia através da narina direita (sem haver ainda discernimento quanto à sua origem, ou seja, se epistáxis ou hemoptise) durante o período da manhã desse dia, tendo cessado e mais tarde retomado. O paciente foi recolhido do domicílio pelo HVBV e internado. Ainda através de chamada telefónica, os proprietários alegaram que o paciente não teve acesso a roenticidas e que nunca se deslocou a outros destinos senão aquele onde habita. Inicialmente melhorou com a medicação preconizada na consulta anterior, tendo posteriormente agravado o estado clínico, nomeadamente o aumento da frequência da tosse, para além da referida hemorragia. Após explicação aos proprietários por parte dos possíveis exames a serem efetuados no HVBV, por forma a apurar a causa da hemorragia, houve o seu consentimento.

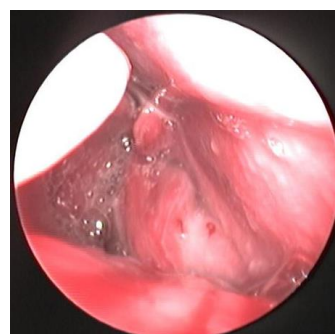
Já no hospital, no mesmo dia, o paciente foi tranquilizado com acepromazina (Calmivet® Solução Injetável), tendo-se controlado a hemorragia com adrenalina (Adrilan® Solução Injetável) intranasal, indicando que o processo se tratava de epistáxis e não hemóptise. Seguidamente realizou-se um hemograma, onde nenhum parâmetro se mostrou significativamente alterado. Também foram efetuados o teste rápido para despiste de dirofilariose, que se acusou como negativo, e os testes de auto-aglutinação e da gota fresca, que também não surtiram nenhum resultado positivo/atípico.

No dia seguinte foi visível a existência de corrimento purulento emergente da narina direita, tendo ocorrido novo episódio de epistáxis no fim do dia. Durante todo o internamento a

temperatura retal do paciente variou entre os 38,7°C e os 39°C, as frequências cardíaca e respiratória e a cor das mucosas mantiveram-se sempre normais, assim como o seu apetite e ingestão de água. Em nenhuma ocasião o paciente vomitou ou defecou, tendo urinado a uma frequência normal. O tratamento farmacológico durante este período de internamento, para além da acepromazina e adrenalina aquando da epistáxis, envolveu somente a administração de doxiciclina conforme já descrito.

A 13 de Agosto, dois dias após o internamento, o paciente teve alta condicionada, mantendo em casa a antibioterapia com doxiciclina. Foram comunicados aos proprietários todos os resultados significantes nos exames realizados, inclusive aqueles enviados para laboratório externo, nomeadamente o da pesquisa de anticorpos para *Leishmania*, o qual deu negativo. Ficou a aguardar-se o resultado do teste para pesquisa de anticorpos (*i.e.*, IgG) contra *Erlischia canis*, também enviado para laboratório externo. Mais tarde este também veio com resultado negativo. Os proprietários foram ainda informados da utilidade diagnóstica que seria a realização de uma rinoscopia, tendo também consentido com a futura realização da mesma.

Dia 17 o paciente foi novamente hospitalizado para a realização de rinoscopia no dia seguinte. No exame rinoscópico as cavidades nasais foram acedidas via retronasal (retrógrada) e ortonasal (anterior). Na primeira foram evidentes a hiperémia e congestão da nasofaringe, assim como a presença de corrimento seropurulento. Na segunda a mucosa da cavidade nasal esquerda encontrava-se congestionada e com conteúdo seroso. Na cavidade nasal direita verificou-se a presença de corrimento purulento abundante e destruição dos cornetos nasais na porção caudal (Figura 20). Nenhuma massa, CEs ou placas fúngicas foram encontradas, tendo-se ainda colhido várias biópsias da mucosa nasal para estudo histopatológico e uma amostra de corrimento para cultura e teste de suscetibilidade aos antibióticos.



**Figura 20 – Aspeto, à rinoscopia, do fundo da cavidade nasal direita do paciente. A cavitação subentende a destruição dos turbinados (fotografia gentilmente cedida pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda)**

Aquando da rinoscopia o paciente iniciou antibioterapia com enrofloxacina (Alsir® 5% Solução Injetável) via SC a cada 24 horas (5 mg/kg SiD), amoxicilina com ácido clavulânico (Noroclav® Injetável) via SC a cada 24 horas (14 mg/kg SiD), e prednisolona (um comprimido de Lopicortinolo® 20 mg) a cada 24 horas (0,5 mg/kg SiD). Neste mesmo dia descontinuou-se o Actidox®.

No dia seguinte, 19 de Agosto, adicionou-se omeprazol (um comprimido de Omeprazol 40 mg) a cada 24 horas (1 mg/kg SiD) em jejum. Neste dia o paciente teve alta médica, continuando a medicação em casa via PO, nomeadamente enrofloxacina (um comprimido de Enrocil® 150 mg e outro de Enrox® 50 mg) juntamente com alimento a cada 24 horas (aproximadamente 5 mg/kg SiD), durante 7 dias, três quartos de comprimido de amoxicilina com ácido clavulânico 1g juntamente com alimento a cada 12 horas (aproximadamente 18 mg BiD), durante 15 dias, um comprimido de Lopicortinolo® 20 mg juntamente com alimento a cada 12 horas (0,5 mg/kg BiD), durante 2 dias, continuando depois com um comprimido a cada 24 horas (0,5 mg/kg SiD), durante



6 dias, e um comprimido de Omeprazol 20 mg a cada 24 horas (0,5 mg/kg SiD) durante o tempo da medicação.

Dia 21 de Agosto os resultados da cultura e teste de suscetibilidade aos antibióticos revelaram uma população de estafilococos coagulase positivo suscetível a todos os antibióticos testados, exceto ao metronidazol. A histopatologia revelou um processo de rinite piogranulomatosa ulcerativa crónica, sem presença de hifas, nem características neoplásicas.

Durante um período de dois meses de contacto periódico com os proprietários e de reajustamento da terapia antibiótica e com glucocorticoides, o paciente diminuiu completamente a frequência dos episódios de epistáxis, tosse e espirros, contudo, teve perda de peso (desceu para os 40,5 kg) e o corrimento nasal, agora seroso, tornou-se mais abundante. No dia 21 de Outubro foi detetada à consulta a despigmentação no lado direito do plano nasal. Nesta altura foi, por isso, recomendada a realização de TAC, a qual foi autorizada pelos proprietários. Desta forma, no dia 22 de Outubro, o paciente foi hospitalizado e foram-lhe realizadas novas análises sanguíneas. O hemograma revelou uma leucocitose ligeira caracterizada por neutrofilia e monocitose ligeiras e as análises bioquímicas evidenciaram um aumento exuberante da ALP sérica, secundária à atividade da isoenzima induzida por esteroides (corticoterapia), e também um aumento ALT sérica.

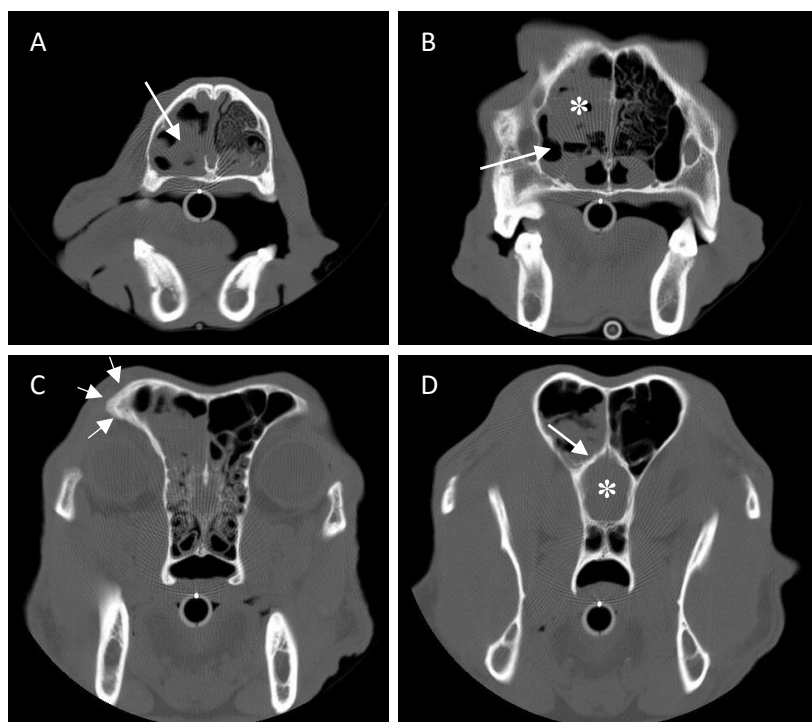


Figura 21 – Secções de TAC da cabeça do paciente num plano coronal (transversal), identificadas alfabeticamente de rostral para caudal. A - Secção rostral das cavidades nasais denotando a destruição dos cornetos nasais na cavidade nasal direita com acumulação de conteúdo com atenuação de tecido mole (seta). B - Secção caudal das cavidades nasais denotando destruição dos etmoturbinados e acumulação de conteúdo com atenuação de tecido mole na cavidade nasal (asterisco) e recesso maxilar (seta) direitos. C - Secção rostral dos seios frontais denotando hiperostose do osso frontal direito (setas). D - Secção caudal dos seios frontais denotando a integridade da placa crivosa (seta), não havendo comunicação dos seios frontais com os lobos olfativos do telencéfalo (asterisco) (imagens gentilmente cedidas pela Dr.<sup>a</sup> Sónia Miranda).

No dia seguinte, 23 de Outubro, a TAC foi realizada, evidenciando uma destruição dos cornetos nasais do lado direito e presença de conteúdo com atenuação de tecido mole moderadamente aumentada na cavidade nasal e seio frontal do mesmo lado. O mesmo tipo de conteúdo estava também presente no recesso maxilar ipsilateral. A placa cribriforme estava intacta (Figura 21).

Uma vez que o paciente reiniciou os episódios de epistáxis, recomentou-se o prolongamento do período de hospitalização. Dia 26 de Outubro realizou-se o  $\mu$ -hematócrito ( $\mu$ Htc) às 9 horas e 21 horas, tendo indicado 36% e 34%, respetivamente. Ainda neste dia o paciente foi submetido a anestesia geral e, durante este período, foram colhidas assepticamente novas amostras para cultura de aeróbios e antibiograma e cultura de fungos. Na mesma anestesia efetuou-se ainda a trepanação dos seios frontais com clotrimazol em creme, segundo uma modificação da técnica descrita por Sissener *et al.*<sup>90</sup>. Esta implicou a lavagem prévia dos seios frontais e cavidades nasais com solução salina a 0,9%, seguida de instilação de Canesten® Creme a 1% (clotrimazol), sem infusão prévia com clotrimazol em solução a 1%.

Como os episódios de epistáxis eram frequentes, muitas vezes decorrentes da excitação causada pela visita dos proprietários, o paciente ficou hospitalizado até ao dia 17 de Novembro. Durante este período a farmacoterapia foi sofrendo alterações. Anteriormente ao resultado do novo antibiograma, a cobertura antibiótica foi feita com amoxicilina com ácido clavulânico (Noroclav® Injetável) via SC a cada 24 horas (aproximadamente 14 mg/kg SiD) e um comprimido de enrofloxacin (Baytril® 250 mg) a cada 24 horas (aproximadamente 6 mg/kg SiD), os episódios de epistáxis foram controlados com acepromazina (para efeitos de tranquilização) e adrenalina intranasal e foram também preconizados Lepicortinolo® 20 mg, Omeprazol 40 mg e ácido aminocapróico (Epsicaprom®). No dia 3 de Novembro registou-se a ocorrência de epistáxis também através da narina esquerda. Durante todo este período de internamento o  $\mu$ Htc variou entre os 36% e os 20%, tendo dois períodos de diminuição sempre acompanhados de elevação posterior. Nenhuma transfusão sanguínea foi efetuada. O paciente mostrou apetite durante todo o internamento, mantendo a frequência de defecação e micção. Devido à deglutição de sangue, algumas fezes apresentavam coloração escura (*i.e.*, melena). A temperatura manteve-se normal, exceto em duas ocasiões de diminuição ligeira, coincidentes com episódios mais severos de epistáxis. A cultura para aeróbios demonstrou o decurso de uma infeção por *Escherichia coli* e o antibiograma a sua multirresistência. Mediante estes resultados, iniciou-se a antibioterapia com um comprimido de pradofloxacin (Veraflox® 120 mg) juntamente com alimento a cada 24 horas (aproximadamente 3 mg/kg SiD), antibiótico para o qual o agente era suscetível, descontinuando-se todos os outros antibióticos. No mesmo dia descontinuou-se o Epsicaprom® e o Omeprazol 40. O resultado da cultura de fungos chegou mais tarde, devido ao crescimento fastidioso dos mesmos comparativamente às bactérias, tendo acusado presença de *Aspergillus spp.*. A partir do dia 10 de Novembro o Lepicortinolo® 20 mg foi descontinuado, mantendo-se somente a antibioterapia. Conforme acordado com os donos, uma vez que os episódios de epistáxis pareciam não cessar, o clínico ponderou a realização de cauterização intra-nasal, no entanto, tendo os episódios cessado eventual e definitivamente, tal procedimento foi abandonado.

No fim da manhã de 17 de Novembro o paciente teve alta médica, ficando a recomendação para os proprietários manterem a antibioterapia com Veraflox® 120 mg, administrando um comprimido a cada 24 horas, durante 14 dias adicionais. Por recomendação do clínico e ao longo das várias consultas de controlo, prologou-se a antibioterapia até 14 de Dezembro. Durante este período o paciente cessou a tosse e os espirros e não mais voltou a ter epistáxis. A despigmentação do plano nasal reverteu, no entanto manteve-se algum corrimento nasal seroso.

#### 14. Discussão do caso clínico

A abordagem diagnóstica do paciente foi multifásica e prolongada. O resultado do último meio de diagnóstico concordante com o diagnóstico de ASN (a cultura fúngica) foi obtido aproximadamente quatro meses depois da primeira consulta.

Na consulta inicial a presença de sinais clínicos era escassa, inespecífica e temporária. Podendo a tosse e os espirros deverem-se de um processo alérgico/imunomediado (e.g., rinite alérgica, RLP idiopática, rinite granulomatosa, bronquite crónica), infeccioso (e.g., rinite bacteriana por *Mycoplasma* spp. ou *Pasteurella* spp., ou traqueobronquite infecciosa)<sup>185</sup>, o clínico optou pela administração preventiva/terapêutica de prednisolona e doxiciclina nas condições posológicas acima descritas. Contudo, o quadro clínico do paciente não melhorou a termo definitivo, tendo inclusive iniciado a hemorragia com ponto de saída na narina direita, confirmada como epistáxis aquando da resolução por administração de adrenalina intranasal. À lista já referida de DDs, adicionaram-se então a presença de tumor intranasal, CE intranasal, processo de vasculite por *Ehrlichia canis*, intoxicação por rodenticidas, trombocitopenia<sup>185</sup>, leishmaniose, babesiose e dirofilariose. A falta de acesso do paciente a rodenticidas excluiu a intoxicação por rodenticidas como DD. O resultado normal do hemograma excluiu a trombocitopenia. O teste rápido para dirofilariose e da gota fresca com resultados negativos excluíram a dirofilariose da lista. Também o resultado negativo do laboratório externo na pesquisa para anticorpos contra *Ehrlichia canis* e *Leishmania* spp. resultaram na exclusão da erliquiose e leishmaniose como DDs.

Sob o pretexto do início do corrimento purulento através da narina direita e faltando ainda descartar a existência de CE e tumor, foi realizada a rinoscopia<sup>116</sup>. Esta permitiu descartar esses dois DDs. A destruição dos turbinados aumentou a suspeita de ASN<sup>48,68,139</sup>, no entanto a presença de conteúdo purulento associada à ausência de placas fúngicas sugeriu que o processo poderia ser, não uma rinite micótica, mas sim bacteriana. Por esta razão se enviou para laboratório externo uma amostra de corrimento para cultura de aeróbios e TSA. A antibioterapia foi iniciada no dia da rinoscopia, sendo o resultado posterior da cultura indicativo da presença de uma população bacteriana sensível aos antibióticos já administrados, corroborando a necessidade dessa antibioterapia.

A epistáxis findou sob este tratamento, contudo, a existência continuada de corrimento nasal não purulento, mas seroso, a perda de peso e, particularmente, a despigmentação do plano nasal sugeriram a presença de outro processo que não a infeção bacteriana, nomeadamente a ASN<sup>48,68,89,112</sup>. A partir deste ponto a ASN foi considerada o DD principal.

A título deste DD, foi realizada a TAC. Verificou-se aqui a existência de destruição dos turbinados nasais e presença de conteúdo com atenuação de tecido mole moderadamente hiperatenuante na cavidade nasal e seio frontal direitos. Todas estas alterações são compatíveis com a ASN<sup>139,140</sup>. Estes achados em associação com a idade<sup>48,84,87,88</sup>, a raça dolicocefala do paciente<sup>48,68</sup> e ausência de doença sistêmica<sup>48,84</sup> conduziram ao fecho do diagnóstico, assumindo-se estar perante um cão com ASN. A adicional averiguação e confirmação da integridade da placa crivosa (*i.e.*, não erodida) permitiu excluir o perigo da passagem de formulações tópicas de fármacos para o SNC, validando a aplicabilidade do tratamento tópico<sup>48</sup>.

Esta modalidade terapêutica, a tópica, foi inicialmente recomendada aos proprietários. O protocolo especificamente recomendado foi a instilação de clotrimazol em creme diretamente nos seios frontais, conforme descrito por Sissener *et al.*<sup>90</sup>, com a ligeira modificação da não infusão de clotrimazol em solução a 1% prévia. O protocolo em questão foi recomendado primeiramente porque, estando abrangido na modalidade tópica, está associado a maiores taxas de sucesso<sup>48</sup> e secundariamente por se basear num estudo relativamente recente com resultados satisfatórios que eliminaria a necessidade de um procedimento moroso<sup>90</sup>. Por estas razões, os proprietários consentiram com a sua aplicação.

Como expectável, os sinais clínicos do paciente reverteram, nomeadamente a epistáxis, a tosse, o espirro, a despigmentação do plano nasal e a rinorreia<sup>90</sup>. Esta última não se resolveu na totalidade, mantendo-se ocasional e de natureza serosa. Isto é provavelmente indicativo da existência de uma rinosinusite bacteriana crónica secundária à ASN e destruição dos tecidos intranasais e intrasinusais<sup>167</sup>. A existência de um processo de rinite por *E. coli* multirresistente pode ter certamente contribuído para a rinorreia.

O aparecimento da infeção bacteriana multirresistente por *E. coli* poderá ter sido secundária à antibioterapia prolongada anteriormente administrada contra os estafilococos coagulase positivo. Contudo, o agente mostrou-se suscetível à pradofloxacina, tendo o melhoramento dos sinais clínicos sido devida, não só ao tratamento da ASN, mas também devido ao tratamento desta infeção bacteriana multirresistente concomitante.

O resultado da cultura fúngica foi recebido aproximadamente um mês após o envio da amostra. Isto deve-se ao crescimento fastidioso dos fungos. O seu resultado confirmou o diagnóstico, quando associado aos outros achados. No entanto, isoladamente o mesmo não seria suficiente para fechar o diagnóstico<sup>48,88</sup>, uma vez que o *Aspergillus* spp. faz parte da microbiota indígena do aparelho respiratório (superior)<sup>49</sup>.

A inclusão do omeprazol administrado no mesmo protocolo terapêutico que a amoxicilina, e a prednisolona justificou-se pelas suas reações adversas GI, que contemplam a irritação GI e consequente náusea e vômito<sup>186</sup>.

## **Conclusão**

A elaboração do relatório de casuística permitiu perceber a frequência relativa de determinadas afeições na clínica de animais de companhia e, para aquelas acompanhadas de breve revisão, permitiu também compreender a sua patogenia, diagnóstico e tratamento, sendo vantajoso, uma vez que muitas dessas entidades clínicas têm uma representatividade mensurável na clínica de animais de companhia.

O desenvolvimento monográfico contemplou, entre outros temas, a revisão dos fundamentos gerais sobre a micologia e farmacoterapia antifúngica e, em particular, aquisição de noções sobre a aspergilose canina até então desconhecidas. Esta informação será certamente útil no exercício da atividade profissional futura.

A aspergilose canina abrange várias formas clínicas, sendo as mais frequentes a sinusal e a disseminada. O prognóstico da primeira é bom, desde que o paciente seja submetido a tratamento. O da segunda é geralmente pobre, carecendo de tratamento dispendioso e prolongado (porventura vitalício), sendo, muitas vezes, proibitivo. O diagnóstico destes processos infecciosos abrange procedimentos e achados que, no seu conjunto e não isoladamente, permitem chegar ao diagnóstico definitivo.

A realização do estágio resultou no cumprimento dos objetivos pretendidos, nomeadamente na aquisição de competências práticas e teóricas. Em particular e por opção própria, as áreas da endoscopia, cirurgia, ecografia abdominal e ecocardiografia e radiologia foram alvo de uma especial atenção.

Tão ou mais importante que o meio científico, foi a percepção da inserção socioeconómica da medicina veterinária. Os proprietários estão progressivamente mais sensibilizados para a saúde e bem-estar dos seus animais de estimação. A conjugação desta realidade com a evolução da medicina veterinária possibilitará futuramente conferir uma melhor qualidade de vida aos pacientes, objetivo bioético final de toda e qualquer atividade médico-veterinária. Contudo e apesar da vontade de muitos proprietários em investir na saúde dos seus animais de estimação, existem ainda muitas barreiras decorrentes do baixo poder de compra de muitos desses proprietários mediante o enquadramento económico do país.

## Bibliografia

1. Day M, Horzinek M, Schultz R, Squires R (2003) WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, **57**(1): E1-E45.
2. Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de Dezembro. *Diário da República n.º 290/2003 - I Série* Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
3. DGAV Portaria n.º 264/2013 de 16 de Agosto. *Diário da República n.º 157/2013 - I Série*. Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa.
4. Despacho n.º 3799/2015 de 16 de Abril. *Diário da República n.º 74/2015 - II Série*. Ministério da Agricultura e do Mar. Lisboa.
5. Hendrick M, Goldschmidt M (1991) Do injection site reactions induce fibrosarcoma in cats? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **199**(8): 968.
6. Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K (2012) Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *The Canadian Veterinary Journal*, **53**(4): 430-434.
7. Kliczkowska K, Jankowska U, Jagielski D, Czopowicz M, Sapieryński R (2015) Epidemiological and morphological analysis of feline injection site sarcomas. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **18**(2): 313-322.
8. Woodward KN (2011) Origins of Injection-Site Sarcomas in Cats: The Possible Role of Chronic Inflammation—A Review, *ISRN Veterinary Sciences*. doi:10.5402/2011/210982.
9. Hendricks CG, Levy JK, Tucker SJ, Olmstead SM, Crawford PC, Dubovi EJ, Hanlon CA (2014) Tail vaccination in cats: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **16**(6): 275-280.
10. Xenoulis P, Steiner J. (2013) Chapter 60: Pancreas. In *Canine and Feline Gastroenterology*, 1st edition, ed. Washabau R, Day M, Saint Louis, Missouri, Elsevier Saunders, ISBN 978-1-4160-3661-6, pp. 799-848.
11. De Cock H, Forman M, Farver T, Marks S (2007) Prevalence and Histopathologic Characteristics of Pancreatitis in Cats. *Veterinary Pathology Online*, **44**(1): 39-49.
12. Kimmel S, Washabau R, Drobatz K (2001) Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**(8): 1105-1109.
13. Trivedi S, Marks SL, Kass PH, Luff JA, Keller SM, Johnson EG, Murphy B (2011) Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **25**(6): 1241-1247.
14. Oppliger S, Hartnack S, Riond B, Reusch C, Kook P (2013) Agreement of the Serum Spec fPL™ and 1,2-O-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutaric Acid-(6'-Methylresorufin) Ester Lipase Assay for the Determination of Serum Lipase in Cats with Suspicion of Pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**(5): 1077-1082.
15. Dibartola SP, Bateman S (2012) Introduction to fluid therapy. In *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. Dibartola SP, Saint Louis,

- Missouri, Elsevier Saunders, ISBN 978-1-4377-0654-3, pp. 313-350.
16. Petrov M, Pylypchuck R, Emelyanov N (2008) Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **28**(6): 704-712.
  17. Logan JC, Callan MB, Drew K, Marrayott K, Oakley DA, Jefferies L, Giger U. (2001) Clinical indications for use of fresh frozen plasma in dogs: 74 dogs (October through December 1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **218**(9): 1449-1455.
  18. Sedaleck H, Ramsey D, Boucher J, Eagleson J, Conder G, Clemence R (2008) Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **31**(6): 533-537.
  19. Johnson AL (2013) Chapter 32: Fundamentals of Orthopedic Surgery and Fracture Management. In *Small Animal Surgery*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. Fossum TW, Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-10079-3, pp. 1033-1105.
  20. Truyen U (2006) Evolution of canine parvovirus - A need for new vaccines? *Veterinary Microbiology*, **117**(1): 9-13.
  21. Decaro N, Buonavoglia C (2012) Canine parvovirus - A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary Microbiology*, **155**(1): 1-12.
  22. Greene C, Decaro N (2012) Chapter 8: Canine Viral Enteritis. In *Infectious diseases of the dog and cat*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. Greene CE, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6130-4, pp. 67–80.
  23. Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MF (2013) Chapter 27: Tumours of the Mammary Gland. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5<sup>th</sup> Edition, ed. Withrow SJ, Vail DM, Page RL, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2362-5, pp. 538-551.
  24. Augusto M (2014) Mammary tumours in the dog and cat: part 1. *Companion Animal*, **19**(9): 448-452.
  25. Overlay B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU (2005) Association between Ovariectomy and Feline Mammary Carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **19**(4): 560-563.
  26. Kristiansen VM, Nødtvedt A, Breen AM et al (2013) Effect of ovarioectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **27**(4): 935–942.
  27. Halliwell R (2006) Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **114**(3-4): 207-208.
  28. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL (2013) Chapter 8: Hypersensitivity Disorders. In *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 7<sup>th</sup> Edition, ed. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-0028-0, pp. 365-388.
  29. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F (2010) A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, **21**(1):23-31.

30. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR (2014) Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology*, **25**(6): 512-e86.
31. Davidson AP (2014) Cystic Endometrial Hyperplasia/Pyometra Complex. In *Small Animal Internal Medicine*. 5th Edition, ed. Nelson RW, Couto CG, Elsevier Mosby, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-0-323-08682-0, pp. 953-954.
32. IRIS - International Renal Interest Society: <http://www.iris-kidney.com/>, Elanco Animal Health. Acedido a 25 de Fevereiro de 2016.
33. Elliott J, Grauer GF (2007) Chapter 6: Proteinuria. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2<sup>nd</sup> Edition, ed. Elliott J, Grauer GF, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-0-905214-93-1, pp. 69-78.
34. Squires RA (2007) Chapter 5: Uraemia. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2<sup>nd</sup> Edition, ed. Elliott J, Grauer GF, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-0-905214-93-1, pp. 54-68.
35. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, Yerramill M, Obare E, Yerramilli M, Rakitin A, Aguiar J, Relford R (2015) Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **29**(4):1036–1044.
36. Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM (2011) Chapter 13: Dilated Cardiomyopathy. In *Feline Cardiology*, 1<sup>st</sup> Edition, ed. Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, ISBN 978-0-8138-1242-7, pp. 183-187.
37. Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR, Morris JG (1987) Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science*, **237**(4816): 764-768.
38. Hambrook LE, Bennett PF (2012) Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-aurine responsive dilated cardiomyopathy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **14**(4): 233-239.
39. Hendrix DVH (2013) Chapter 20: Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea. In *Veterinary Ophthalmology*, 5<sup>th</sup> Edition, ed. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, ISBN 978-0-470-96040-0, pp. 1152-1163.
40. Lorenz MD, Coates DR, Kent M (2011) Chapter 15: Seizures, Narcolepsy, and Cataplexy. In *Handbook of Veterinary Neurology*, 5<sup>th</sup> Edition, Lorenz MD, Coates DR, Kent M, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0651-2, pp. 384-412.
41. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HÁ (2014) Treatment in canine epilepsy -- a systematic review. *BMC Veterinary Research*, **10**(1): 1-24.
42. Johnson L (2010) Canine Chronic Bronchitis. In *Clinical Canine and Feline Respiratory Medicine*. 1st eEdition, ed. Johnson L, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, ISBN 978-0-8138-1671-5, pp. 112-116.
43. Nelson RW (2014) Chapter 6: Canine Diabetes Mellitus. In *Canine and Feline*



- Endocrinology*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN: 978-1-4557-4456-5, pp 213-221.
44. Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran D, Poundstone M (2010) AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Hospital Association*, **46**(3): 215-224.
  45. Dunayer E (2011) Chapter 17: Rodenticides. In *Small Animal Toxicology Essentials*, 1<sup>st</sup> Edition, ed. Poppenga RH, Gwaltney-Brant S, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, ISBN 978-0-8138-1538-1, pp. 117-119.
  46. Micheli, PA (1729) *Nova plantarvm genera ivxta Tovrnefortii methodvm disposita*, Bernardi Paperini, Florentiae.
  47. OED - Online Etymology Dictionary: [http://www.etymonline.com/index.php?term=Asperges&allowed\\_in\\_frame=0](http://www.etymonline.com/index.php?term=Asperges&allowed_in_frame=0). Acedido a 12 de Março de 2016.
  48. Day MJ, Peeters D, Clercx C, Barrs VRD (2012) Chapter 62: Aspergillosis and Penicilliosis, In *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th Edition, ed. Greene CE, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6130-4, pp. 651-666.
  49. Samanta I (2015) Chapter 4: Cutaneous, Subcutaneous and Systemic Mycology. In *Veterinary Mycology*, ed. Samanta I, Springer, West Bengal, India, ISBN 978-81-322-2279-8, pp. 32-44.
  50. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CH, Perrone G, Seifert KA, Susca A, Tanney JB, Varga J (2014) Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in mycology*, **78**:141-73.
  51. Seyedmousavi S, Guillot, J Arné P, de Hoog GS, Mouton JW, Melchers WJG, Verweij PE (2015) *Aspergillus* and aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Medical Mycology*, **53**(8): 765–797.
  52. EOL - Encyclopedia of Life. <http://www.eol.org/pages/1017348/overview>. Acedido a 17 de Março de 2016.
  53. Houbraken J, de Vries RP, Samson RA (2014) Modern taxonomy of biotechnologically important *Aspergillus* and *Penicillium* species. *Advances in Applied Microbiology*, **86**: 199-249.
  54. Peterson SW (2008) Phylogenetic analysis of *Aspergillus* species using DNA sequences from four loci. *Mycologia*, **100**(2): 205-226.
  55. Peterson SW, Varga J, Frisvad JC, Samson RA (2008) Phylogeny and subgeneric taxonomy of *Aspergillus*. In *Aspergillus in the genomic era*, 1<sup>st</sup> Edition, ed. Varga J, Samson RA, Wageningen Academic Publishers, Wageningen, The Netherlands, ISBN 978-90-8686-065-4, pp. 33–56.
  56. Varga J, Frisvad J, Samson R (2010) *Aspergillus* sect. Aeni sect. nov., a new section of the genus for *A. karnatakaensis* sp. nov. and some allied fungi. *IMA Fungus*, **1**(2): 197-205.
  57. Houbraken J, Samson RA (2011) Phylogeny of *Penicillium* and the segregation of *Trichocomaceae* into three families. *Studies in Mycology*, **70**(1): 1–51.

58. Hubka V, Nováková A, Kolařík M, Jurjević Ž, Peterson SW (2015) Revision of *Aspergillus* section *Flavipedes*: seven new species and proposal of section *Jani* sect. nov. *Mycologia* .**107**(1): 169-208.
59. Jurjević Ž, Kubátová A, Kolařík M, Hubka V (2015) Taxonomy of *Aspergillus* section *Petersonii* sect. nov. encompassing indoor and soil-borne species with predominant tropical distribution. *Plant Systematics and Evolution*, **301**(10): 2441-2462.
60. Walker G, White N (2011) Chapter 1: Introduction to Fungal Physiology. In *Fungi - Biology and Applications*, 2nd Edition, ed. Kavanagh K, Chichester, Wiley-Blackwell, West Sussex, ISBN 978-0-470-97710-1, pp. 1-36.
61. Samanta I (2015) Chapter 2: General Characteristics of Fungi. In *Veterinary Mycology*. 1st Edition, ed. Samanta I, Springer, West Bengal, India, ISBN 978-81-322-2279-8, pp. 3-8.
62. Quinn P, Markey B, Leonard F, FitzPatrick E, Fanning S, Hartigan P (2012) Chapter 44: *Aspergillus* species. In *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2nd Edition, ed. Quinn P, Markey B, Leonard F, FitzPatrick E, Fanning S, Hartigan P, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, pp. 425-430.
63. Pöggeler S, Nowrousian M, Kück U (2006) Fruiting-body development in ascomycetes. In *The Mycota*, ed. Kues U, Fischer R, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, ISBN 978-3-540-28135-1, pp. 325-355.
64. Dyer PS, O’Gorman CM (2012) Sexual development and cryptic sexuality in fungi: insights from *Aspergillus* species. *FEMS Microbiology Reviews*, **36**(1): 165-192.
65. Kwon-Chung KJ, Sugui JA (2009) Sexual reproduction in *Aspergillus* species of medical or economical importance: why so fastidious?. *Trends in Microbiology*, **17**(11): 481-487.
66. Dyer P, O’Gorman C (2011) A fungal sexual revolution: *Aspergillus* and *Penicillium* show the way. *Current Opinion in Microbiology*, **14**: 649-654.
67. Wu F, Groopman JD, Pestka JJ (2014) Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual Review of Food Science and Technology*, **5**: 351-372.
68. Sharman MJ, Mansfield CS (2012) Sinonasal aspergillosis in dogs: a review. *Journal of Small Animal Practice*. **53**(8): 434-444.
69. Sharp N, Harvey C, Sullivan M (1991) Canine nasal aspergillosis and penicilliosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **13**(1): 41-49.
70. Talbot JJ, Johnson LR, Martin P, Beatty JA, Sutton DA, Billen F, Halliday CL, Gibson JS, Kidd S, Steiner JM, Ujvari B (2014) What causes canine sino-nasal aspergillosis? A molecular approach to species identification. *The Veterinary Journal*, **200**(1): 17-21.
71. Peeters D, Peters IR, Helps CR, Dehard S, Day MJ, Clercx C (2008) Whole blood and tissue fungal DNA quantification in the diagnosis of canine sino-nasal aspergillosis. *Veterinary Microbiology*, **128**(1-2): 194-203.
72. Schultz RM, Johnson EG, Wisner ER, Brown NA, Byrne BA, Sykes JE (2008) Clinicopathologic and Diagnostic Imaging Characteristics of Systemic Aspergillosis in 30 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**(4): 851-859.

73. Krockenberger MB, Swinney G, Martin P, Rothwell TRL, Malik R (2011) Sequential opportunistic infections in two German Shepherd dogs. *Australian Veterinary Journal*, **89**(1-2): 9-14.
74. Taylor AR, Young BD, Levine GJ, Eden K, Corapi W, Rossmeisl JH, Levine JM (2015) Clinical Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 7 Dogs with Central Nervous System Aspergillosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **29**(6): 1556-1563.
75. Zhang S, Corapi W, Quist E, Griffin S, Zhang M (2012) *Aspergillus versicolor*, a New Causative Agent of Canine Disseminated Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **50**(1): 187-191.
76. Burrough E, Deitz K, Kinyon J, Andreasen C, Frana T, Sutton D, Thompson E, Fu J, Wickes B, Hostetter J (2012) Disseminated aspergillosis in a dog due to *Aspergillus alabamensis*. *Medical Mycology Case Reports*, **1**(1): 1-4.
77. Adamama-Moraitou KK, Pardali D, Day MJ, Denning DW, Papazoglou L, Papastefanou A, Rallis TS (2011) *Aspergillus fumigatus* Bronchopneumonia in a Hellenic Shepherd Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **47**(2): e13-e18.
78. Trempala CL, Herold LV (2013) Spontaneous pneumothorax associated with *Aspergillus* bronchopneumonia in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **23**(6): 624-630.
79. Ito K, Yamaya Y, Asano K, Sano T, Watari T, Sibuya H, Sato T, Tanaka S (2011) A Case of Pulmonary Aspergilloma in a Border Collie. *Japanese Journal of Veterinary Anesthesia and Surgery*, **42**(1): 13-16.
80. Kulendra E, Halfacree Z, Goggs R, Dennis S, Summers B, Lamb CR, Brockman D (2010) Cavitory pulmonary lesion associated with *Aspergillus fumigatus* infection in a German shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice*, **51**(5): 271-274.
81. Coyner K (2010) Otomycosis due to *Aspergillus* spp. in a dog: case report and literature review. *Veterinary Dermatology*, **21**(6): 613-618.
82. Goodale EC, Outerbridge CA, White SD (2016) *Aspergillus* otitis in small animals – a retrospective study of 17 cases. *Veterinary Dermatology*, **27**(1): 3-e2.
83. Ghibauda G, Peano A (2010) Chronic monolateral otomycosis in a dog caused by *Aspergillus ochraceus*. *Veterinary Dermatology*, **21**(5): 522-526.
84. Day MJ (2009) Canine sino-nasal aspergillosis: parallels with human disease. *Medical Mycology*, **47**(sup1): S315-S323.
85. Peeters D, Day MJ, Clercx C (2005) An immunohistochemical study of canine nasal aspergillosis. *Journal of Comparative Pathology*, **132**(4): 283-288.
86. Peeters D, Peters IR, Helps CR, Gabriel A, Day MJ, Clercx C (2007) Distinct tissue cytokine and chemokine mRNA expression in canine sino-nasal aspergillosis and idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **117**(1-2): 95-105.
87. Billen F, Clercx C, Le Garèrrès A, Massart L, Mignon B, Peeters D (2009) Effect of sampling method and incubation temperature on fungal culture in canine sinonasal

- aspergillosis. *Journal of Small Animal Practice*, **50**(2): 67-72.
88. Pomrantz JS, Johnson LR, Nelson RW, Wisner ER (2007) Comparison of serologic evaluation via agar gel immunodiffusion and fungal culture of tissue for diagnosis of nasal aspergillosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**(9): 1319-1323.
  89. Peeters D, Clercx C (2007) Update on canine sinonasal aspergillosis. *Veterinary Clinicians of North America: Small Animal Practice*, **37**(5): 901-916.
  90. Sissener TR, Bacon NJ, Friend E, Anderson DM, White RAS (2006) Combined clotrimazole irrigation and depot therapy for canine nasal aspergillosis. *Journal of Small Animal Practice*, **47**(6): 312-315.
  91. Corrigan VK, Legendre AM, Wheat LJ, Mullis R, Johnson B, Bemis DA, Cepero L. Treatment of Disseminated Aspergillosis with Posaconazole in 10 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**(1): 167-173.
  92. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG (2010) The Nose. In *Textbook of Veterinary Anatomy*, 4<sup>th</sup> Edition, Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6607-1, pp. 148-152.
  93. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG (2010) The Nasal Plate, Nasal Cavity, and Paranasal Sinuses. In *Textbook of Veterinary Anatomy*, 4<sup>th</sup> Edition, ed. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6607-1, pp. 379-382.
  94. Evans HE, de Lahunta A (2010) The Skull. In: *Guide to the Dissection of the Dog*. 7<sup>th</sup> Edition, ed. Evans HE, de Lahunta A, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-0246-0, pp. 209-225.
  95. Evans HE, de Lahunta A (2013) Chapter 8: The Respiratory System. In *Miller's Anatomy of the Dog*. 4<sup>th</sup> Edition, ed. Evans HE, de Lahunta A, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-143770812-7, pp. 338-360.
  96. Hayes GM, Demetriou JL (2012) Distribution and persistence of topical clotrimazole after sinus infusion in normal canine cadavers. *Journal of Small Animal Practice*, **53**(2): 95-100.
  97. Burrow R, McCarroll D, Baker M, Darby P, McConnell F, Cripps P (2012) Frontal sinus depth at four landmarks in breeds of dog typically affected by sinonasal aspergillosis. *Veterinary Record*, **170**(1): 20.
  98. Shoham S, Levitz SM (2005) The immune response to fungal infections. *British Journal of Haematology*, **129**(5): 569-582.
  99. Romani L (2004) Immunity to fungal infections. *Nature Reviews Immunology*, **4**(1): 11-24.
  100. Mercier E, Peters IR, Day MJ, Clercx C, Peeters D (2012) Toll- and NOD-like receptor mRNA expression in canine sino-nasal aspergillosis and idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **145**(3-4): 618-624.
  101. Bozza S, Gaziano R, Spreca A, Bacci A, Montagnoli C, di Francesco P, Romani L (2002) Dendritic Cells Transport Conidia and Hyphae of *Aspergillus fumigatus* from the Airways to the Draining Lymph Nodes and Initiate Disparate Th Responses to the Fungus. *The Journal of Immunology*, **168**(3): 1362-1371.

102. Tomee J, Kauffman H (2000) Putative virulence factors of *Aspergillus fumigatus*. *Clinical and Experimental Allergy*, **30**(4): 476-484.
103. Philippe B, Ibrahim-Granet O, Prevost MC, Gougerot-Pocidal MA, Perez MS, Van der Meeren A, Latgé J-P (2003) Killing of *Aspergillus fumigatus* by Alveolar Macrophages Is Mediated by Reactive Oxidant Intermediates. *Infection and Immunity*, **71**(6): 3034-3042.
104. Latgé J-P (1999) *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews*. **12**(2): 310-350.
105. Tizard IR (2013) Chapter 2: Innate Immunity - The Recognition of Invaders. In *Veterinary Immunology*, 9th Edition, ed. Tizard IR, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-0362-3, pp. 11-20.
106. Mercier E, Peters IR, Farnir F, Lavoué R, Day M, Clercx C, Peeters D (2014) Assessment of Toll-like receptor 2, 4 and 9 SNP genotypes in canine sino-nasal aspergillosis. *BMC Veterinary Research*, **10**(1): 1-11.
107. Vanherberghen M, Bureau F, Peters IR, Day MJ, Clercx C, Peeters D (2012) Analysis of gene expression in canine sino-nasal aspergillosis and idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis: a transcriptomic analysis. *Veterinary Microbiology*, **157**(1-2): 143-151.
108. Vanherberghen M, Bureau F, Peters IR, Day MJ, Lynch A, Fievez L, Billen F, Clercx C, Peeters D (2013) Cytokine and transcription factor expression by *Aspergillus fumigatus*-stimulated peripheral blood mononuclear cells in dogs with sino-nasal aspergillosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **154**(3-4): 111-120.
109. Mehrad B, Standiford TJ (1999) Role of cytokines in pulmonary antimicrobial host defense. *Immunologic Research*, **20**(1): 15-27.
110. Phadke AP, Mehrad B (2005) Cytokines in host defense against *Aspergillus*: recent advances. *Medical Mycology*, **43**(sup1): 173-176.
111. Blanco JL, Garcia ME (2008) Immune response to fungal infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **125**(1-2): 47-70.
112. Billen F, Guieu LV, Bernaerts F, Mercier E, Lavoué R, Tual C, Peeters D, Clercx C (2010) Efficacy of intranasal administration of bifonazole cream alone or in combination with enilconazole irrigation in canine sino-nasal aspergillosis: 17 cases. *The Canadian Veterinary Journal*, **51**(2): 164-168.
113. Ferreira RR, Ferreira L, Spanemberg A, Driemeier D, da Silva Machado ML, Bianchi SP, Schmidt D, Guillot J (2011) Canine Sinonasal Aspergillosis. *Acta Scientiae Veterinariae*, **39**(4): 1009.
114. Johnson L (2010) Canine Nasal Aspergillosis. In *Clinical Canine and Feline Respiratory Medicine*, 1st Edition, ed. Johnson L, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, ISBN 978-0-8138-1671-5, pp. 68-73.
115. Furtado ARR, Caine A, Herrtage ME (2014) Diagnostic value of MRI in dogs with inflammatory nasal disease. *Journal of Small Animal Practice*. **55**(7): 359-363.
116. Moores A, Walker D (2013) Canine nasal disease: investigation and management. *In Practice*, **35**(4): 197-211.

117. Wisner E, Zwingenberger A (2015) Chapter 1.1: Nasal cavity and paranasal sinuses. In *Atlas of Small Animal CT and MRI*, 1st Edition, ed. Wisner ER, Zwingenberger AL, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, ISBN 978-1-1184-4617-1, pp. 3-26.
118. Sheahan D, Bell R, Mellanby RJ, Gow AG, Friend E, Heller J, Bence LM, Eckersall PD (2010) Acute phase protein concentrations in dogs with nasal disease. *The Veterinary Record*, **167**(23): 895-899.
119. Furtado ARR, Constantino-Casas F (2013) Histopathology inflammation scoring and classification in 34 dogs with inflammatory nasal disease. *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association*, **173**(2): 1-5.
120. Bowman DD (2014) Pneumonyssoides. In *Georgis' Parasitology for Veterinarians*, 10th Edition, ed. Bowman DD, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4557-4006-2, pp. 66.
121. Sykes J, Malik R (2012) Chapter 59: Cryptococcosis. In *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th Edition, ed. Greene C, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6130-4, pp. 621-634.
122. Zanatta R, Miniscalco B, Guarro J, Gene J, Capucchio MT, Gallo MG, Mikulicich B, Peano A (2006) A case of disseminated mycosis in a German Shepherd dog due to *Penicillium purpurogenum*. *Medical Mycology*, **44**(1): 93-97.
123. Greene C (2013) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th Edition, Elsevier Saunders Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4160-6130-4, pp. 606-703.
124. Garcia ME, Caballero J, Toni P, Garcia I, Martinez de Merlo E, Rollan E, Gonzalez M, Blanco JL (2000) Disseminated Mycoses in a Dog by *Paecilomyces* sp.. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, **47**(4): 243-249.
125. Grant DC, Sutton DA, Sandberg CA, Tyler Jr RD, Thompson EH, Romanelli AM, Wickes BL (2009) Disseminated *Geosmithia argillacea* infection in a German Shepherd dog. *Medical Mycology*, **47**(2): 221-226.
126. Haynes SM, Hodge PJ, Tyrrell D, Abraham LA (2012) Disseminated *Scedosporium prolificans* infection in a German Shepherd dog. *Australian Veterinary Journal*, **90**(1-2): 34-38.
127. Taylor A, Talbot J, Bennett P, Martin P, Makara M, Barrs VR (2014) Disseminated *Scedosporium prolificans* infection in a Labrador retriever with immune mediated haemolytic anaemia. *Medical Mycology Case Reports*, **6**: 66-69.
128. Hugnet C, Marrou B, Dally C, Guillot J. (2009) Osteomyelitis and Discospondylitis due to *Scedosporium Apiospermum* in a Dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **21**(1): 120-123.
129. Dunlap AE, Swinford AK, Wells KL (2015) Disseminated *Scytalidium* infection in a German shepherd dog. *Medical Mycology Case Reports*, **7**: 20-22.
130. Cook E, Meler E, Garrett K, Long H, Mak K, Stephens C, Thompson A. (2015) Disseminated *Chrysosporium* infection in a German shepherd dog. *Medical Mycology Case Reports*, **10**: 29-33.

131. Armentano RA, Cooke KL, Wickes BL (2013) Disseminated mycotic infection caused by *Westerdykella* species in a German Shepherd Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **242**(3): 381-387.
132. De Lorenzi D, Bonfanti U, Masserdotti C, Caldin M, Furlanello T (2006) Diagnosis of canine nasal aspergillosis by cytological examination: a comparison of four different collection techniques. *Journal of Small Animal Practice*, **47**(6): 316-319.
133. Pomrantz JS, Johnson LR (2010) Repeated rhinoscopic and serologic assessment of the effectiveness of intranasally administered clotrimazole for the treatment of nasal aspergillosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **236**(7): 757-762.
134. Johnson LR, Drazenovich TL, Herrera MA, Wisner ER (2006) Results of rhinoscopy alone or in conjunction with sinuscopy in dogs with aspergillosis: 46 cases (2001–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **228**(5): 738-742.
135. Billen F, Peeters D, Peters IR, Helps CR, Huynen P, De Mol P, Massart L, Day MJ, Clercx C (2009) Comparison of the value of measurement of serum galactomannan and *Aspergillus*-specific antibodies in the diagnosis of canine sino-nasal aspergillosis. *Veterinary Microbiology*, **133**(4): 358-365.
136. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruellner F, Raggam RB, Posch V, Duettmann W, Hoenigl K, Wölfler A, Koidl C (2014) Performance of Galactomannan, Beta-d-Glucan, *Aspergillus* Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **52**(6): 2039-2045.
137. Garcia RS, Wheat LJ, Cook AK, Kirsch EJ, Sykes JE (2012) Sensitivity and Specificity of a Blood and Urine Galactomannan Antigen Assay for Diagnosis of Systemic Aspergillosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **26**(4): 911-919.
138. Roilides E, Pana Z-D (2012) Application of diagnostic markers to invasive aspergillosis in children. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1272**(1): 1-8.
139. Saunders JH, Clercx C, Snaps FR, Sullivan M, Duchateau L, van Bree HJ, Dondelinger RF (2004) Radiographic, magnetic resonance imaging, computed tomographic, and rhinoscopic features of nasal aspergillosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **225**(11): 1703-1712.
140. Saunders JH, Zonderland JL, Clercx C, Gielen I, Snaps FR, Sullivan M, Vanbree H, Dondelinger RF (2002) Computed Tomographic Findings in 35 Dogs With Nasal Aspergillosis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **43**(1): 5-9.
141. Saunders JH, Van Bree H (2003) Comparison of Radiography and Computed Tomography for the Diagnosis of Canine Nasal Aspergillosis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, **44**(4): 414-419.
142. Skyes JE, Grooters AM, Taboada J (2014) Chapter 263: Systemic Antifungal Therapy. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, ed. Bonagura JD, Twedt DC, Elsevier Saunders, Saint Louis, Missouri, ISBN 978-1-4377-2689-3, pp. 1234-1238.

143. Allen D, Wilson D, Drew R, Perfect J (2015) Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. *Expert Reviews of Anti-infective Therapy*, **13**(6): 787-798.
144. Kendall J, Papich MG (2015) Posaconazole pharmacokinetics after administration of an intravenous solution, oral suspension, and delayed-release tablet to dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **76**(5): 454-459.
145. FDA - Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov>. Acedido a 18 de Abril de 2015.
146. EMA - European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Acedido a 18 de Abril de 2015.
147. Guillon R, Pagniez F, Picot C, Hédou D, Tonnerre A, Chosson E, Duflos M, Besson T, Logé C, Le Pape P (2013) Discovery of a Novel Broad-Spectrum Antifungal Agent Derived from Albaconazole. *ACS Medical Chemistry Letters*, **4**(2): 288-292.
148. Foy DS, Trepanier LA (2010) Antifungal treatment of small animal veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **40**(6): 1171-1188.
149. Caulkett N, Lew L, Fries C (1997) Upper-airway obstruction and prolonged recovery from anesthesia following intranasal clotrimazole administration. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **33**(3): 264—267.
150. Davidson A, Komtebedde J, Pappagianis D, Hector R (1992) Nasal aspergillosis: treatment with clotrimazole. In *ACVIM Forum 10th Proceedings*. San Diego, California, doi:10.5326/15473317-33-6-475.
151. Sharp NJH, Sullivan M, Harvey CE, Webb T (1993) Treatment of Canine Nasal Aspergillosis with Enilconazole. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **7**(1): 40-43.
152. Harvey CE. Nasal aspergillosis and penicilliosis in dogs: results of treatment with thiabendazole. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **184**(1): 48-50.
153. Sharp NJ, Sullivan M (1989) Use of ketoconazole in the treatment of canine nasal aspergillosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **194**(6): 782-786.
154. Sharp NJH, Harvey CE, O'Brien JA (1991) Treatment of canine nasal aspergillosis/penicilliosis with fluconazole (UK-49,858). *Journal of Small Animal Practice*, **32**(10): 513-516.
155. Hector RF (2005) An overview of antifungal drugs and their use for treatment of deep and superficial mycoses in animals. *Clinical Techniques in Small Anim Practice*, **20**(4): 240-249.
156. Sharp NJ, Sullivan M (1986) Treatment of canine nasal aspergillosis with systemic ketoconazole and topical enilconazole. *Veterinary Record*, **118**(20): 560-561.
157. Mathews KG, Davidson AP, Koblik PD, Richardson EF, Komtebedde J, Pappagianis D, Hector RF, Kass PH (1998) Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus nonsurgically placed catheters for treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **213**(4): 501-506.
158. Friend EJ, White RAS, Williams JM (2002) Invasive treatment of canine nasal aspergillosis with topical clotrimazole. *Veterinary Record*, **151**(10): 298-299.



159. Zonderland J-L, Störk CK, Saunders JH, Hamaide AJ, Balligand MH, Clercx CM (2002) Intranasal infusion of enilconazole for treatment of sinonasal aspergillosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **221**(10): 1421-1425.
160. Saunders JH, Duchateau L, Störk C, van Bree H (2003) Use of computed tomography to predict the outcome of a noninvasive intranasal infusion in dogs with nasal aspergillosis. *The Canadian Veterinary Journal*, **44**(4): 305-311.
161. Schuller S, Clercx C (2007) Long-Term Outcomes in Dogs With Sinonasal Aspergillosis Treated With Intranasal Infusions of Enilconazole. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **43**(1): 33-38.
162. Sharman M, Lenard Z, Hosgood G, Mansfield C (2012) Clotrimazole and enilconazole distribution within the frontal sinuses and nasal cavity of nine dogs with sinonasal aspergillosis. *Journal of Small Animal Practice*, **53**(3): 161-167.
163. Burrow R, Baker M, White L, McConnell JF (2013) Trephination of the Frontal Sinuses and Instillation of Clotrimazole Cream: A Computed Tomographic Study in Canine Cadavers. *Veterinary Surgery*, **42**(3): 322-328.
164. Talbot JJ, Kidd SE, Martin P, Beatty JA, Barrs VR. Azole resistance in canine and feline isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, **42**: 37-41.
165. Moore AH (2003) Use of topical povidone-iodine dressings in the management of mycotic rhinitis in three dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **44**(7): 326-329.
166. Claeys S, Lefebvre J-B, Schuller S, Hamaide A, Clercx C (2006) Surgical treatment of canine nasal aspergillosis by rhinotomy combined with enilconazole infusion and oral itraconazole. *Journal of Small Animal Practice*, **47**(6): 320-324.
167. Pavletic MM, Clark GN (1991) Open Nasal Cavity and Frontal Sinus Treatment of Chronic Canine Aspergillosis. *Veterinary Surgery*, **20**(1): 43-48.
168. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA (2008) Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **46**(3): 327-360.
169. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Group and the SP (2002) Antifungal Activities of Posaconazole, Ravuconazole, and Voriconazole Compared to Those of Itraconazole and Amphotericin B against 239 Clinical Isolates of *Aspergillus* spp. and Other Filamentous Fungi: Report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(4): 1032-1037.
170. Van Wie E, Chen A V, Thomovsky SA, Tucker RL (2013) Successful Long-Term Use of Itraconazole for the Treatment of *Aspergillus* Diskospondylitis in a Dog. *Case Reports in Veterinary Medicine*, **2013**:1-4.
171. Kumar A, Ahmed R, Singh PK, Shukla PK (2011) Identification of virulence factors and diagnostic markers using immunosecretome of *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Proteomics*, **74**(7): 1104-1112.

172. Cagas SE, Jain MR, Li H, Perlin DS (2011) Profiling the *Aspergillus fumigatus* Proteome in Response to Caspofungin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **55**(1): 146-154.
173. Kubitschek-Barreira PH, Curty N, Neves GWP, Gil C, Lopes-Bezerra LM (2013) Differential proteomic analysis of *Aspergillus fumigatus* morphotypes reveals putative drug targets. *Journal of Proteomics*, **78**: 522-534.
174. Verweij PE, Howard SJ, Melchers WJG, Denning DW (2009) Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resistance Updates*, **12**(6): 141-147.
175. Van Der Linden JWM, Warris A, Verweij PE (2011) *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. *Medical Mycology*, **49**(sup1): S82-S89.
176. Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE (2013) Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **26**(6): 493-500.
177. Howard SJ, Arendrup MC (2011) Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: epidemiology and detection. *Medical Mycology*, **49**(sup1): S90-S95.
178. Lelièvre L, Groh M, Angebault C, Maherault A-C, Didier E, Bougnoux M-E (2013) Azole resistant *Aspergillus fumigatus*: an emerging problem. *Médecine et Maladie Infectieuses*, **43**(4): 139-145.
179. Kleinkauf N, Verweij PE, Arendrup MC, Donnelly PJ, Cuenca-Estrella M, Fraaije B, Melchers WJ, Adriaenssens N, Kema GH, Ullmann A, Bowyer P (2013) *Risk Assessment on the Impact of Environmental Usage of Triazoles on the Development and Spread of Resistance to Medical Triazoles in Aspergillus Species*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).
180. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ (2007) Multiple-Triazole-Resistant Aspergillosis. *New England Journal of Medicine*, **356**(14): 1481-1483.
181. Camps SMT, van der Linden JWM, Melchers WJG, Verweij PE (2011) A new resistance mechanism emerging in clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in the Netherlands. *Mycoses*, **54**: 56-57.
182. Fraczek MG, Bromley M, Buied A, Moore CB, Rajendran R, Rautemaa R, Ramage G, Denning DW, Bowyer P (2013) The *cdr1B* efflux transporter is associated with non-*cyp51a*-mediated itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. doi:10.1093/jac/dkt075.
183. Camps SM, Dutilh BE, Arendrup MC, Rijs AJ, Snelders E, Huynen MA, Verweij PE, Melchers WJ (2012) Discovery of a *hapE* Mutation That Causes Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* through Whole Genome Sequencing and Sexual Crossing. *PLoS One*, **7**(11) doi:10.1371/journal.pone.0050034.
184. Buied A, Moore CB, Denning DW, Bowyer P (2013) High-level expression of *cyp51B* in azole-resistant clinical *Aspergillus fumigatus* isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **68**(3): 512-514.
185. Gough A, Murphy K (2015) 1.3 Cardiorespiratory historical signs. In *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*, 2nd Edition, ed. Gough A, Murphy K, Chichester, Wiley-

- Blackwell, West Sussex, ISBN 978-1-118-40968-8, pp. 21-29.
186. Ramsey I (2014) *BSAVA Small Animal Formulary*, 8th Edition, BSAVA, Quedgeley, Gloucester, ISBN 978-1-905-319-65-7, pp. 21-22 e 331-333.