

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

Insulinoma, Linfoma e Doença da adrenal em *ferrets* (*Mustela putorius furo*)

Elaborada por: Fabiana Graciolli Tomazi

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Luiz de Souza Moraes

PORTO ALEGRE

2012/1

RESUMO

O insulinoma em *ferrets*, um tumor das células beta-pancreáticas, acomete animais de idade mais avançada, mas atualmente há relatos de animais afetados com cerca de 2 semanas de idade. Os sinais clínicos de animais com insulinoma apresentam grande variação, sendo que alguns animais podem não manifestar nenhum sinal. O diagnóstico presuntivo do insulinoma pode ser baseado no histórico, nos sinais clínicos em alguns animais e teste de glicose sanguínea, enquanto que o diagnóstico confirmatório é feito por meio de biópsia e histologia do tecido pancreático. O tratamento para insulinoma pode ser higiênico, medicamentoso ou cirúrgico dependendo do acometimento do animal. O prognóstico para insulinoma é variado, sendo que a expectativa de vida média é de 3 anos. A segunda enfermidade descrita, o Linfoma em *ferrets*, é a 3ª neoplasia mais comum em nestes animais, e apresenta classificação dependente do seu local de origem, podendo acometer animais de qualquer idade. O linfoma é uma doença que causa imunossupressão, sendo que os sinais clínicos manifestados podem ser inespecíficos, como anorexia, letargia e perda de peso. O diagnóstico para linfoma se baseia na avaliação de amostras de biópsias de determinados linfonodos, e identificação de sinais clínicos, o tratamento consiste em quimioterapia, radioterapia e remoção cirúrgica do tumor quando possível. O prognóstico para animais afetados com linfoma é baseado morfologia celular das células afetadas e imunofenotipos. E por último, a doença da adrenal em *ferrets*, ocorre na maioria dos casos em animais castrados de idade mais avançada, sendo a alopecia o sinal clínico mais comumente apresentado. O diagnóstico de doença da adrenal é baseado no histórico, sinais clínicos e teste de elevação dos hormônios sexuais, o tratamento varia de cirúrgico a medicamentoso, dependendo do animal afetado. O prognóstico para doença da adrenal varia segundo o tratamento, sendo que o prognóstico para o tratamento cirúrgico é bom, e para o tratamento medicamentoso é incerto.

Palavras-chave: Insulinoma; Linfoma; Doença da adrenal; *ferrets*.

ABSTRACT

Insulinoma in ferrets, a tumor of the pancreatic beta cells, affects older animals, but now there are reports of animals affected with about 2 weeks old. Clinical signs of animals with insulinoma have great variation, with some animals may not show any sign. The presumptive diagnosis for insulinoma may be based on history, clinical signs in some animals and testing of blood glucose, while the confirmatory diagnosis for insulinoma is by biopsy and histology of the pancreatic tissue. Treatment for insulinoma may be hygienic, medical or surgical depending on the involvement of the animal. The prognosis for insulinoma is varied, and the average life expectancy is 3 years. Lymphoma in ferrets, the 3rd most common cancer in these animals, presents classification dependent on their place of origin, can affect animals of any age. Lymphoma is a disease that causes immunosuppression, and manifested clinical signs may be nonspecific, such as anorexia, lethargy and weight loss. For diagnosis is based on evaluation lymphoma biopsy samples of certain nodes, and identification of clinical signs, the treatment is chemotherapy, radiation therapy and surgical removal of tumors when possible. The prognosis for animals affected with lymphoma is based on cell morphology and immunophenotypes of the affected cells. And finally, adrenal disease in ferrets, in most cases occurs in castrated older age, and alopecia the most common clinical signs appear. The diagnosis of adrenal disease is based on history, clinical signs and positive elevation of sex hormones, treatment ranges from medication to surgery, depending on the affected animal. The prognosis for adrenal disease varies according to the treatment, the prognosis for surgical treatment is good, and for drug treatment is uncertain.

Key words: *Insulinoma; Lymphoma; Adrenal disease; ferrets.*

LISTA DE SÍMBOLOS, UNIDADES e ABREVIATURAS

%	Porcentagem
μmol	Micromol
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
mL	Mililitro
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
IM	Intramuscular
VO	Via Oral
kg	Quilograma
L	Litro
LH	Hormônio Luteinizante
X	Veze
mg	Miligrama
mm	Milímetro
ENS	Enolose neuro-específica
pmol	Picomol
dL	Decilitro
UI	Unidade Internacional
VO	Via Oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Ferret</i> com ptialismo.	11
Figura 2 – Tumor nas ilhotas pancreáticas em um <i>ferret</i> , com visualização à esquerda de tumor encapsulado, e à direita de tumor infiltrativo.....	14
Figura 3 – Pancreatectomia parcial em um <i>ferret</i>	19
Figura 4 – Linfoma mediastínico	23
Figura 5 – Fêmea com alopecia devido à doença de adrenal ..	31
Figura 6 – Fêmea de <i>ferret</i> americano mostrando alopecia e secreção vulvar	31
Figura 7 – Alopecia abdominal, aumento das glândulas mamárias e vulva em uma fêmea com doença da adrenal	32
Figura 8 – Glândula adrenal direita aumentada no <i>ferret</i>	38

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	INSULINOMA EM FERRETS (<i>Mustela putorius furo</i>)	9
2.1	Epidemiologia	9
2.2	Etiopatogenia	10
2.3	Sinais clínicos	10
2.4	Diagnóstico	12
2.5	Diagnóstico diferencial	14
2.6	Tratamento	15
2.6.1	Tratamento higiênico.....	15
2.6.2	Tratamento medicamentoso.....	16
2.6.3	Tratamento cirúrgico.....	18
2.7	Prognóstico	19
3	LINFOMA EM FERRETS (<i>Mustela putorius furo</i>)	20
3.1	Epidemiologia	20
3.2	Etiopatogenia	21
3.3	Sinais clínicos	22
3.4	Classificação	23
3.5	Diagnóstico	24
3.6	Tratamento	25
3.6.1	Tratamento cirúrgico.....	26
3.6.2	Tratamento quimioterápico.....	26
3.6.3	Recidivas.....	26
3.6.4	Tratamento suporte.....	27
3.7	Prognóstico	28
4.	DOENÇA DA ADRENAL EM FERRETS (<i>Mustela putorius furo</i>)	29
4.1	Epidemiologia	29
4.2	Etiopatogenia	30
4.3	Sinais clínicos	31
4.4	Diagnóstico	33
4.5	Diagnóstico diferencial	34

4.6	Tratamento.....	34
4.7	Prognóstico.....	38
5	CONCLUSÕES.....	40
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O insulinoma é um tumor caracterizado pelo aumento da secreção de insulina, uma neoplasia com descrição recente, o primeiro relato foi feito em 1984 (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012). Tendo como causa principal a origem genética, o insulinoma afeta principalmente animais com 5 anos de idade (ANTINOFF; HAHN, 2004), sendo que a média de vida de um *ferret* são 8 a 9 anos (QUINTON, 2005). O linfoma, outra neoplasia que se apresenta com frequência na clínica de mustelídeos, é uma neoplasia extremamente complexa, com origem nos gânglios linfáticos e medula óssea, afeta não somente *ferrets*, como também humanos, gatos e cães. O linfoma induz a um estado de anorexia e caquexia nos animais afetados, podendo ser causado por fatores genéticos e ambientais. A doença da adrenal em *ferrets*, diferindo do hiperadrenocorticismismo em humanos e outras espécies, não pode ser definida como tal em *ferrets* devido à variação da secreção hormonal. Enquanto que em cães, humanos, gatos e eqüinos o tumor das glândulas adrenais hipersecreta glicocorticóides, o tumor das glândulas adrenais no *ferret* hipersecreta hormônios sexuais, acometendo, em sua grande maioria de casos, animais castrados.

Devido à crescente casuística dessas enfermidades na clínica de animais exóticos, a associação entre essas doenças, e ao aumento da importação de *ferrets* para o Brasil, esse trabalho baseado em revisão bibliográfica tem extrema importância. A seguinte monografia consistirá em apresentar o insulinoma, o linfoma e a doença da adrenal em *ferrets*, discutindo sobre epidemiologia, etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico, tratamento e prognóstico dessas doenças.

2 INSULINOMA EM FERRETS (*Mustela putorius furo*)

Insulinomas são pequenas massas esbranquiçadas nodulares firmes que medem cerca de 0,5 a 2 mm de diâmetro (QUINTON, 2005).

Múltiplos tipos de neoplasias podem ocorrer em um indivíduo mustelídeo (ANTINOFF; HAHN, 2004). Insulinoma é um dos tumores que representa grande porcentagem das neoplasias diagnosticadas, é um tumor das células beta pancreáticas, uma neoplasia que produz seus efeitos através da superprodução de insulina. Esses tumores secretam insulina e não são responsivos a estímulos inibitórios como hipoglicemia e hiperinsulinemia (CHEN, 2010).

Segundo Quesenberry e Carpenter (2012) o primeiro relato da doença foi feito em 1984, sendo mais afetados *ferrets* de meia idade a idades mais avançadas, apresentando sinais clínicos secundários à hipoglicemia resultante do excesso de secreção de insulina pelos tumores.

Diferente dos cães e gatos, *ferrets* raramente são diagnosticados com diabetes *mellitus*, e quando esta doença ocorre é mais comumente uma seqüela pós-operatória da pancreatectomia para remoção de um insulinoma (PHAIR *et al.*, 2011).

2.1 Epidemiologia

Chen (2010) relata que o insulinoma é comumente visto em *ferrets* de idade meia idade a idade mais avançada, entretanto, tem crescido o número de *ferrets* jovens diagnosticados com tal neoplasia, apresentando uma incidência de aproximadamente 25% das neoplasias diagnosticadas.

A maioria dos *ferrets* apresenta sinais clínicos em volta dos 4 anos de idade, entretanto um insulinoma também foi reportado em *ferret* jovens de 2 semanas de idade (CHEN, 2010).

Antinoff e Hanh (2004), bem como Quesenberry e Carpenter (2012) afirmam que a idade média reportada em *ferrets* diagnosticados com insulinoma é de 5 anos, variando de 2 a 7 anos. O que é consistente com a média de idade de incidência de todas as neoplasias em *ferrets*, 4 a 7 anos (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

Com relação à predisposição sexual, Chen (2010) relata que ambos os sexos são igualmente predispostos, mas existem informações que indicam serem os machos significativamente mais atingidos pela neoplasia. Confirmando os relatos, Antinoff e Hahn (2004) citam 2 estudos, nos quais houveram maior incidência de insulinoma em machos que em fêmeas (56% e 59% de machos versus 44% e 41% de fêmeas, respectivamente). No entanto, Quesenberry e Carpenter (2012) afirmam que não há predisposição sexual e em um estudo relatado por esses autores, e com relação a funcionalidade, 94% do tumores da célula beta em *ferrets* foram reportados como funcionais.

2.2 Etiopatogenia

Atualmente acredita-se que há uma predisposição genética para a apresentação do insulinoma em *ferrets*. Também tem sido teorizado que excesso de carboidrato na dieta pode contribuir para o desenvolvimento da doença (CHEN, 2010).

As ilhotas de Langherans são centros pancreáticos endócrinos. O tecido das ilhotas normal contém 4 tipos de células, onde cada uma secreta um tipo diferente de peptídeo: células alfa secretam glucagon, células beta secretam insulina, células delta secretam somatostatina e células P (F) secretam polipeptídeo pancreático. Tumores neuroendócrinos do pâncreas são neoplasias decorrentes das ilhotas de Langherans e são chamadas de tumores das ilhotas. Esses tumores são classificados pelo tipo de peptídeo secretado, tumores secretando biologicamente peptídeos ativos, resultando em sinais clínicos, são chamados de tumores funcionais das ilhotas. Hormônios contra-regulatórios como a epinefrina, cortisol, glucagon e somatostatina ajudam a antagonizar os efeitos da insulina durante episódios hipoglicêmicos pelo aumento da liberação e formação de glicose (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

O insulinoma, um tumor das células beta do pâncreas, é caracterizado pela hipersecreção de insulina, levando a uma diminuição da glicose circulante no sangue pelo carregamento para dentro das células e diminuição da gliconeogênese e glicogenólise no fígado, a neoplasia em *ferrets* apresenta múltiplos nódulos no pâncreas (MITCHELL; TULLY, 2008).

2.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos associados ao insulinoma apresentam grande variação, sendo que o animal ocasionalmente não apresenta sinais clínicos, estes podem ser mais aparentes antes da

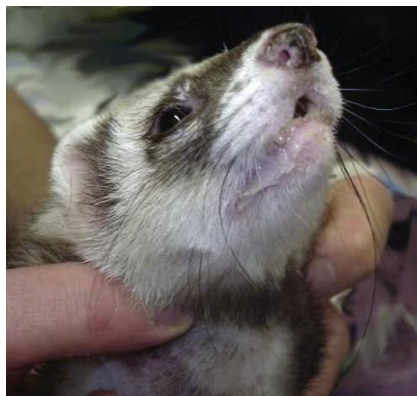
alimentação ou após exercícios, e responsivos à glicose ou alimentos (ANTINOFF; HAHN, 2004).

Sinais clínicos iniciais podem ser lentos no seu desenvolvimento e não são facilmente reconhecidos pelos proprietários. Com o progresso da doença e da hipoglicemia, mais significativamente se desenvolvem estes tumores (MITCHELL; TULLY, 2008).

Os sinais clínicos podem ser observados de maneira aguda ou crônica, variando a sua identificação de semanas a meses. Como em cães, a maioria dos *ferrets* apresenta múltiplos sinais clínicos, que são frequentemente episódicos, mas tendem a se tornar mais frequentes e severos se não tratados. Sendo o mais severo a convulsão, com uma frequência reportada de 14%. Os sinais clínicos mais comuns são letargia e fraqueza, seguidos de ptialismo, levar a mão à boca e perda de peso. Sendo que ptialismo (Figura 1), em 39% dos *ferrets* afetados, e levar a mão à boca, 25% dos casos, são reportados em cães e gatos com insulinomas. O ptialismo pode estar relacionado à estimulação do sistema nervoso autônomo e, o sinal clínico de levar a mão à boca, podendo aparecer em alguns meses e resultar em escoriações ou sangramentos na região perioral e oral, pode estar associado com neuropatia por hipoglicemia ou náusea (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

A perda de peso foi observada em 25% dos *ferrets*, o que não é visto em cães com insulinoma, entretanto em cães é reportado ganho de peso. Sinais clínicos em *ferrets* podem durar de alguns minutos a algumas horas, em um estudo retrospectivo de insulinoma em *ferrets*, a média de duração dos sinais clínicos foi de 90 dias, e normalmente terminam com recuperação espontânea após o paciente ingerir ou receber solução de glicose (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

Figura 1- *Ferret* com ptialismo.



Fonte: (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

Segundo Chen (2010), outros sinais clínicos que podem ser comuns são a aparência do *ferret* de estar “olhando para o alto”, fraqueza de membros posteriores e ataxia, sendo os sinais frequentemente episódicos, mas a severidade e frequência normalmente progredem se não tratados. Episódios prolongados ou hipoglicemia severa podem resultar em privação neuronal de glicose e hipóxia cerebral, levando subseqüentemente a lesões no córtex cerebral. A autora também relata que *ferrets* com severa hipoglicemia podem exibir convulsões generalizadas, o qual é o sinal mais comum de achado clínico em cães com insulinoma. E a relativa baixa frequência de convulsões em *ferrets* causadas por insulinoma comparado a cães pode-se dever ao fato de que a maioria dos *ferrets* é alimentada *ad libitum* e apresentam baixa atividade metabólica associada ao estilo de criação atual.

2.4 Diagnóstico

Ocasionalmente o animal pode não apresentar sinais clínicos, e exames físicos desses pacientes podem se revelar normais ou revelar sinais clínicos consistentes com hipoglicemia (ANTINOFF; HAHN, 2004).

O diagnóstico presuntivo pode ser feito baseado no histórico, sinais clínicos, e com a demonstração de hipoglicemia com teste de glicose sanguínea. O diagnóstico é confirmado por meio de biópsia e histopatologia do tecido pancreático afetado. Os níveis elevados de insulina e de glicose são complementares ao diagnóstico de insulinoma, mas é possível que *ferrets* afetados apresentem níveis normais de insulina. Parâmetros adicionais como análise bioquímica sorológica encontram-se nos limites normais, com a exceção da Alanina Aminotransferase (ALT) que se encontra elevada. Radiografia e ultrassonografia não são úteis no diagnóstico de insulinoma na maioria dos casos, mas podem auxiliar na detecção de metástases (MITCHELL; TULLY, 2008)

Ultrassom não é usado para diagnóstico de insulinoma, devido ao pequeno tamanho das neoplasias (LEWINGTON, 2007). Informação esta que é confirmada por Chen (2010), onde raros casos de tumores pancreáticos medem mais que 1 cm de diâmetro e podem ser visualizados ultrassonograficamente.

Segundo Quesenberry e Carpenter (2012), a avaliação diagnóstica para *ferrets* com suspeita inclui a contagem sanguínea total e perfil plasmático ou sorológico bioquímico. Existem diferentes métodos de diagnóstico, os quais os autores citam: a determinação de concentrações de insulina e glicose; a relação insulina- glicose que é pouco específica e pode levar a muitos falsos positivos, portanto não é recomendado; o teste provocativo com uso de agentes que estimulam a secreção de insulina por células beta- orais e neoplásicas, que inclui o teste de tolerância ao glucagon, o teste de tolerância a tolbutamina, e o teste de estimulação de epinefrina, mas estes testes nunca foram validados em *ferrets*; e testes adicionais, com a avaliação da proteína glicosilada, como a frutossamina e hemoglobina glicosilada, que tem sido utilizada no diagnóstico em cães, não havendo relatos dos valores dessas proteínas em *ferrets*.

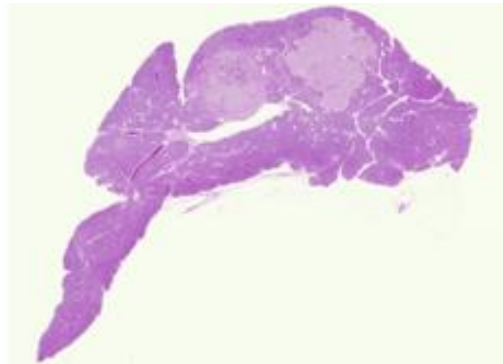
Chen (2010) afirma que o diagnóstico presuntivo é feito em *ferrets* quando esses demonstram em jejum um nível de glicose abaixo de 70 mg/dL na presença de sinais neurológicos que são interrompidos após alimentação ou administração intravenosa de glicose. A autora ainda informa que a avaliação imediata de sangue fresco com medidor de glicose providencia um rápido *status* do nível de glicose sanguínea, entretanto, a maioria dos medidores de glicose não estão adaptados ao *ferret* e informam valores que variam de 10 a 20 mg/dL abaixo do nível correto de glicose. Assim, em pacientes com suspeita de insulinoma nos quais os níveis de glicose sanguínea se encontram nos limites normais (90-125mg/dL), um jejum cuidadosamente monitorado de 3-4 horas deve ser feito para confirmar hipoglicemia.

Na mesma referência é dito que um elevado nível de insulina com hipoglicemia concorrente é um diagnóstico consistente de insulinoma, mas os níveis normais de insulina (5-35 μ U/mL; 36-251 pmol/L) com hipoglicemia simultânea não descarta a presença de insulinoma podendo haver uma produção e secreção errada de insulina por algumas células beta tumorais. Ainda, elevações inespecíficas nos níveis de ALT e AST são algumas vezes notadas e podem refletir a presença de lipidose hepática por hipoglicemia crônica. Outras mudanças na bioquímica sanguínea usualmente não são significativas e sua presença pode estar associada a enfermidades simultâneas.

Chen (2010) cita ainda como método de diagnóstico a histologia de biópsias cirúrgicas, requeridas para diagnóstico definitivo, onde as lesões podem variar de hiperplasias a adenomas e a carcinomas, ou pode haver uma combinação de qualquer desses processos. Sendo a maioria dos insulinomas constituídos em cordas e ninhos de células poliédricas

eosinofílicas em um fino estroma fibrovascular, e enquanto que alguns tumores são bem encapsulados, outros podem se apresentar infiltrativos ou não encapsulados (Figura 2).

Figura 2- Tumor nas ilhotas pancreáticas em um *ferret*, com visualização à esquerda de tumor encapsulado, e à direita de tumor infiltrativo.



Fonte: (CHEN, 2010).

Imunohistoquímica pode ser usada para caracterizar neoplasias pancreáticas e quaisquer nódulos metastáticos em órgãos adjacentes. A maioria dos tumores das células das ilhotas do pâncreas expressa forte imunoreatividade para insulina, entretanto imunocoloração para hormônios peptídeos, como o glucagon, somatostatina, e polipeptídios pancreático tem sido ocasionalmente realizado. A Cromogranina A (também chamado de secretogranina I), um marcador neuroendócrino e a Enolase neuro-específica (ENS), também tem sido efetivas como marcadores imunocitoquímicos para tumores das ilhotas do pâncreas em *ferrets*, e podem ser utilizados para caracterizar tumores pancreáticos pouco diferenciados ou metástases em órgão distantes que podem ser negativos à insulina (CHEN, 2010).

2.5 Diagnóstico diferencial

Outras causas de hipoglicemia devem ser consideradas, como doença hepática, infecções, maus-tratos e neoplasias. E pelo fato do ptialismo, sinal clínico comum em animais afetados por insulinoma, estar associado a náuseas, outras doenças como úlceras gástricas e corpo estranho devem ser investigadas (MITCHELL; TULLY, 2008).

Trauma, toxicidade e doença metabólica, podem servir como diagnóstico diferencial de insulinoma (LEWINGTON, 2007).

2.6 Tratamento

O tratamento para insulinoma em *ferrets* pode ser dividido em higiênico, médico e/ ou cirúrgico (QUINTON, 2005).

A terapia médica é usualmente escolhida como tratamento de recorrência de insulinomas (MITCHELL; TULLY, 2008).

O tratamento medicamentoso permite o controle da doença durante vários meses (QUINTON, 2005).

Para Chen (2010) e Quinton (2005), a excisão cirúrgica é considerada o tratamento de escolha para a resolução clínica e aumento do tempo de sobrevivência, enquanto, que o tratamento higiênico é usado para o controle dos sinais clínicos.

2.6.1 Tratamento higiênico

Terapia sintomática tem sido usada para controlar a hipoglicemia, mas não afeta ou interrompe o desenvolvimento do tumor pancreático (LEWINGTON, 2007).

O tratamento higiênico pode consistir em manejo nutricional, onde devem ser fornecidos alimentos ricos em proteína animal de alta digestibilidade (rações *premium* para gatos ou furões, carne cozida e ovo cozido), também devem ser introduzidas fibras na dieta em quantidades limitadas para ajudar a limitar as variações súbitas de glicemia, como levedura de cerveja, que estabiliza a glicemia e o teor de insulina. Em caso de urgência de crise hipoglicêmica importante, deve-se administrar mel na gengiva, mas cuidados devem ser tidos para que não ocorra hipoglicemia por hipersecreção de insulina conseqüente a grande quantidade de açúcar administrado (QUINTON, 2005).

Chen (2010) cita que como terapia higiênica, providenciar alimentação para controlar os sinais clínicos, se letargia e excesso de salivação são notados. Se o *ferret* estiver comatoso ou apresentar convulsões, deve ser feita uma rápida mensuração do nível de glicose sanguínea, se estiver hipoglicêmico, aplicar por meio de cateter intravenoso, em velocidade lenta, 50% de dextrose (0.25–2 mL). Uma vez que as convulsões tenham cessado, o paciente

deve ser mantido em contínua infusão de fluidos suplementados com 5% de dextrose, a qual deve ser retirada gradualmente e após fluidos de manutenção devem ser administrados durante as 12 a 24 horas seguintes. Um rápido aumento da glicose sanguínea pela ingestão de açúcares simples pode induzir uma liberação instantânea de insulina de um insulinoma, desencadeando assim, um episódio hipoglicêmico, por isso é importante instruir proprietários a descontinuar qualquer guloseima rica em açúcar simples, incluindo passas, manteiga de amendoim, ou qualquer suplemento para furão que contenha xarope de milho, ou outros produtos açucarados. Uma ração com baixa porcentagem de carboidrato e alta porcentagem de proteína é benéfica na diminuição de consumo de carboidratos simples. Mudanças devem ser feitas gradualmente para se ter certeza de que o *ferret* está aceitando a nova dieta. A ração deve ser disponível *ad libitum*, e deve estar distribuída em diversos lugares facilitando o acesso. Tem sido sugerido que o desenvolvimento de insulinomas pode ser prevenido pela troca para uma dieta rica em proteínas e gorduras e baixa em carboidratos e fibras (CHEN, 2010).

Se o *ferret* não estiver se alimentando sozinho, o proprietário mesmo deve alimentá-lo a cada 4 a 6 horas. Dietas comerciais para gatos diabéticos, ricas em proteína e gorduras, e baixas em carboidratos podem ser utilizadas (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

2.6.2 Tratamento medicamentoso

A terapia médica é usualmente escolhida como tratamento de recorrência de insulinomas (MITCHELL; TULLY, 2008).

Chen (2010) afirma que medicações que ajudam a manter os níveis de glicose normais podem ser administradas, e assim impedindo o retorno dos sinais clínicos. A mesma autora relata o uso de terapia medicamentosa paliativa para o controle da doença, com o uso de glicocorticóides, como a prednisona e prednisolona, que aumentam o nível de glicose sanguínea pelo aumento da gliconeogênese, diminuindo a captura de glicose pelos tecidos periféricos e inibindo a ligação de insulina a seus receptores, com doses de 0,25 a 2 mg/kg via oral a cada 12 horas, começando com uma dose baixa e aumentando lentamente quando necessário para controlar os sintomas clínicos e levar à normoglicemia. E após o nível de glicose deve ser checado a cada 5 a 7 dias para se certificar quando algum ajustamento for necessário, e deve ser posteriormente checado a cada 2 a 3 meses. A autora ainda informa que os *ferrets* são relativamente resistentes aos efeitos imunossupressivos da prednisolona,

entretanto, alguns *ferrets*, em terapia muito extensa com glicocorticóides, podem ganhar peso na região abdominal e apresentar crescimento lento ou enfraquecido dos pelos em áreas raspadas.

Quesenberry e Carpenter (2012) relatam que a terapia com glicocorticóides começa quando o manejo nutricional não é mais efetivo para controlar os sinais de hipoglicemia. Na mesma referência, os autores citam outras medicações como terapia paliativa, a Somatostatina, que é raramente usada, Fenitoína, um anticonvulsivante que inibe a liberação de insulina, e Propranolol, um beta-bloqueador, que bloqueia a secreção de insulina, usado em humanos para tumores de células beta, mas com seu uso ainda não avaliado em cães e *ferrets*, portanto não sendo recomendado.

Para a autora Chen (2010), o diazóxido pode ser utilizado na terapia medicamentosa, um benzotiazídico antidiurético, inibe diretamente a secreção pancreática de insulina pela diminuição da liberação intracelular de cálcio ionizado, o qual subsequente previne a liberação de insulina por seus grânulos de cálcio. Além disso, pela estimulação da liberação de endorfina, o diazóxido promove gliconeogênese e diminui a captação celular de glicose. Podendo essa medicação ser usada como terapia paliativa inicial em lugar da prednisolona, mas é consideravelmente mais cara. Diazóxido pode também ser utilizado em combinação com prednisolona quando os glicocorticóides sozinhos não conseguem controlar os sintomas clínicos, sendo recomendada uma dose inicial de 5 a 10 mg/kg via oral a cada 12 horas e pode ser gradualmente aumentada até a dose máxima de 30mg/kg a cada 12 horas se doses baixas não controlarem os sintomas clínicos adequadamente. Sendo que seus efeitos adversos incluem anorexia, vômito e diarreia, mas podem ser diminuídos com a administração do medicamento com alimento, devendo essa medicação ser usada com cautela em pacientes com doença renal ou insuficiência cardíaca congestiva devido à retenção de sódio e fluidos.

Chen (2010) ainda cita a droga terapêutica Octreotida, um análogo sintético de longa duração da somatostatina, que inibe a secreção de insulina, glucagon, secretina, gastrina e motilina, entretanto, o uso limitado dessa medicação tem sido reportado em *ferrets* podendo ser útil em pacientes que não respondam a terapia paliativa tradicional, com uma dosagem de 1 a 2 mg/kg a cada 8 a 12 horas aplicação subcutânea. Mas nem todos os insulinomas respondem a Octreotida devido à variada expressão dos receptores de somatostatina e seu uso esporádico não tem produzido bons resultados, além disso, se os receptores da somatostatina não estiverem presentes, a administração do medicamento pode exacerbar a hipoglicemia pela supressão do glucagon.

As terapias acima mencionadas por Chen (2010) manejam os sintomas clínicos e não possuem nenhuma propriedade antineoplásica. Por isso a autora sugere Doxorubicina para o controle antineoplásico medicamentoso, medicamento este que tem sido usado seguramente em *ferrets* como parte dos protocolos de quimioterapia para linfoma, e seu uso para o tratamento de insulinoma pode ser considerado. Sendo a dose proposta de doxorubicina para o tratamento de insulinoma é a aplicação intravenosa de 30 mg/kg a cada 3 semanas.

Também relatado por Chen (2010) há estudos investigatórios em cães, que demonstram que as drogas Estreptozotocina e Alloxan têm efeitos tóxicos direto nas células beta pancreática, mas seu uso em *ferrets* ainda não tem sido avaliado devido a muitos efeitos tóxicos primários, necessitando de estudos futuros.

2.6.3 Tratamento cirúrgico

A terapia cirúrgica é de escolha em animais estabilizados, não sendo normalmente curativa, mas pode parar ou atrasar a progressão do insulinoma. Um ou dois nódulos pancreáticos são normalmente encontrados na cirurgia, mas também há relato de 7 a 9 nódulos. Nodulesctomia, parcial pancreatectomia, ou ambas são realizadas dependendo do número e localização dos nódulos pancreáticos. Complicações pós-operatórias são raras. Alguns *ferrets* manifestam estresse pós-cirúrgico e sinais de infecção por *Helicobacter mustelae* (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

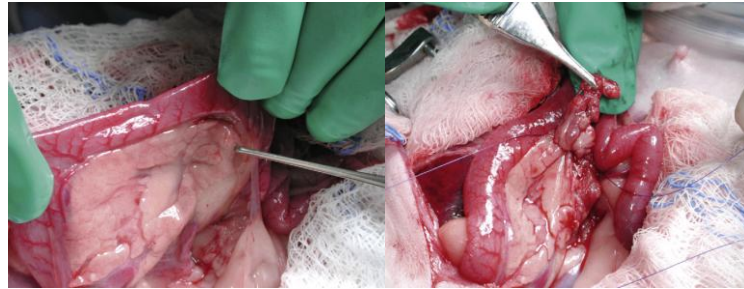
Pelo fato de que muitos nódulos podem ser microscópicos, a nodulesctomia combinada com pancreatectomia parcial, (Figura 3), pode aumentar consideravelmente o tempo de sobrevivência. Complicações como pancreatite ou diabetes iatrogênica são raras após intervenção cirúrgica. A recorrência é tipicamente vista de 7 a 10 meses após a cirurgia. A glicose sanguínea deve ser medida imediatamente após a cirurgia, após 1 mês, e a cada 3 meses após iniciar a terapia para recorrência (MITCHELL; TULLY, 2008).

Alguns pacientes após a cirurgia se tornam hipoglicêmicos e muitos apresentam recorrência dos sinais clínicos devido às metástases. Estudos de casos demonstraram que 52% (26 de 50) *ferrets* permaneceram hipoglicêmicos após a cirurgia, e o intervalo de tempo livre da doença variou de 0 a 23,5 meses (CHEN, 2010).

No pós-cirúrgico se deve recomeçar alimentação habitual após o 3º dia pós cirurgia e caso o tratamento com corticóides tenha sido iniciado antes da cirurgia, deve ser continuado por cerca de 1 semana e em seguida reduzir gradualmente a dose. A glicemia em jejum deve ser determinada 2 semanas após a cirurgia e depois a cada 3 meses. O autor ainda cita que às

vezes há episódios de diabetes pós-cirúrgico, mas que normalmente se resolvem espontaneamente em 10 dias (QUINTON, 2005).

Figura 3- Pancreatectomia parcial em um *ferret*.



Fonte: (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

2.7 Prognóstico

A expectativa de vida é de 3 anos após o diagnóstico, quando associado manejo alimentar, cirurgia e medicamentos (QUINTON, 2005).

Embora seja comum haver recorrência desse tumor no pâncreas, há uma baixa taxa de metástase em outros órgãos, sendo os linfonodos regionais, o fígado e o baço mais comumente afetados (CHEN, 2010).

O prognóstico para *ferrets* com insulinoma é variado, mas é geralmente melhor do que para cães e gatos. O tempo de sobrevida após pancreatectomia é de 668 dias. É comum a recorrência de insulinoma devido a metástases. Não houve diferença no tempo de sobrevivência entre neoplasias benignas e malignas (ANTINOFF; HAHN, 2004).

O tempo médio de sobrevivência com tratamento seguido de diagnóstico de insulinoma é de 16 meses. O prognóstico parece estar associado com a duração dos sinais clínicos antes do diagnóstico e início do tratamento. *Ferrets* com longa duração de hipoglicemia tendem a ter um curto intervalo de doença e diminuição do tempo de sobrevivência.

No entanto, detecção, diagnóstico e tratamento precoce podem fazer diferença no diagnóstico da doença (MITCHELL; TULLY, 2008).

O prognóstico para tempo livre da doença é o mesmo para os *ferrets* diagnosticados com carcinomas e adenomas. A terapia médica é efetiva para o controle dos sinais clínicos por períodos de 6 meses a 1 ano e meio. Em um relato, nodulectomia pancreática combinada com pancreatectomia parcial apresentaram um tempo de sobrevida maior que somente

nodulectomia, entretanto a significância estatística não foi apresentada. Em estudos retrospectivos de *ferrets* com insulinosas, a duração dos sinais clínicos parece ser um indicador de prognóstico negativo (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

3 LINFOMA EM FERRETS (*Mustela putorius furo*)

Linfoma é a 3ª neoplasia mais comum em *ferrets*, se apresentando após o de tumor de adrenal e o insulino. Os linfomas em *ferrets* não são bem caracterizados, diferente do que ocorre nos linfomas de cães e gatos, que são geralmente classificados na maioria das vezes como multicêntrico e gastrointestinal respectivamente (ONUMA *et al.*, 2008).

A distribuição anatômica do linfoma, sua histomorfologia, imunotipo, anormalidades laboratoriais e resposta à quimioterapia são incompletamente definidos, sendo uma doença heterogênea com variável apresentação e envolvimento de órgãos. Em extensas pesquisas, linfoma foi reportado como a neoplasia mais maligna em *ferrets* (AMMERSBACH *et al.*, 2008), o linfoma também é considerado a neoplasia mais comum do ponto de vista de envolvimento de linfonodos periféricos e viscerais, baço, fígado, mediastino, medula óssea e rim (LEWINGTON, 2007).

De acordo com Gupta *et al.* (2010) e Onuma *et al.* (2008), a classificação do linfoma em *ferrets* é dependente do local de origem e sem associação com idade, podendo ser gastrointestinal, mediastínico, cutâneo e extranodal. Segundo Quinton (2005), muitos animais acometidos permanecem assintomáticos por vários meses.

3.1 Epidemiologia

O linfoma pode aparecer em furões de qualquer idade, estando descrito em animais desde os 2 meses (ANTINOFF; HAHN, 2004). Lewington (2007) ainda relata que *ferrets* com idade entre 4 e 6 meses podem desenvolver rapidamente linfomas malignos.

Como já descrito, o linfoma é uma doença comum no *ferret* e os órgãos mais comumente afetados são o baço, o fígado, os linfonodos, os rins e os pulmões (SAUNDERS; THOMSEN, 2006).

Segundo Antinoff e Hahn (2004) e Quesenberry e Carpenter (2012), em termos de sexo ou padrão de cor não foi reconhecida qualquer predisposição para linfoma em *ferrets*.

A incidência da doença nos *ferrets* varia de 11,9% a 29,2%, existindo diversas variantes de linfoma em *ferrets*. Sendo a forma linfocítica a mais comum e ocorre em *ferrets* com mais de 2 anos de idade, os *ferrets* afetados frequentemente apresentam curso crônico da doença, com envolvimento de órgãos viscerais, especialmente o baço, fígado, rins e linfonodos. Enquanto que *ferrets* jovens (com menos de 2 anos de idade) mais comumente apresentam desenvolvimento da variante linfoblástica, que tipicamente envolve o mediastino, timo, baço, fígado e medula óssea. Também há um tipo de linfoma imunoblástico polimórfico que pode ocorrer em todas as idades e possui diferentes graus de envolvimento visceral e linfadenopatia periférica. Outro fato importante relatado é que linfopenia tem sido observado comumente em *ferrets* mais velhos com linfoma, enquanto que linfocitose é mais comum em *ferrets* jovens (GUPTA *et al.*, 2010).

Ammersbach e colaboradores (2008) relatam que o linfoma mediastinal de células T, que se desenvolve a partir do timo, foi descrito em *ferrets* jovens e teve um agressivo curso da doença. Também no mesmo trabalho afirmam que o linfoma gástrico em *ferrets* mais velhos têm sido associado à infecção por *Helicobacter mustelae* e originado por linfócitos B. Citam que histopatologicamente, a maioria dos linfomas em *ferrets* são relatados como difusos, e várias classificações histomorfológicas tem sido relatadas.

3.2 Etiopatogenia

Para Antinoff e Hahn (2004) a etiologia do linfoma é multifatorial, acreditando-se que fatores genéticos e ambientais possam contribuir para o seu aparecimento. Podendo ainda existir, de acordo com os mesmos autores, uma etiologia infecciosa, já que surtos da doença foram descritos em colônias de furões e em furões domésticos.

Linfomas em *ferrets* são classificados como sendo de origem celular B ou T pela detecção de antígenos específicos expressados em células de linfoma (ONUMA *et al.*, 2008).

Segundo Ammersbach (2008), Quesenberry e Carpenter (2012), há suspeita de envolvimento retroviral em linfoma após desenvolvimento de doença linfoproliferativa em alguns *ferrets* seguido de administração de células tumorais. O que também foi enfatizado por Saunders e Thomsen (2006) onde é citado que células cultivadas de *ferrets* afetados demonstraram atividade da transcriptase reversa e partículas retrovírus específicas, afirmando a causa viral para linfoma.

Saunders e Thomsen (2006) ainda relatam que a infecção com *Helicobacter mustelae* tem sido implicado como causa de linfoma gástrico em *ferrets*, e isso pode explicar o envolvimento preferencial pelo estômago.

Nos Estados Unidos se tem sugerido que o linfoma pode ter o seu aparecimento relacionado com o vírus da doença Aleutiana (Parvovírus) e o vírus da Leucemia felina, mas um estudo não encontrou associação entre o Linfoma e os vírus mencionados (LEWINGTON, 2007).

Quesenberry e Carpenter (2012) relatam o linfoma em *ferrets* como um aparecimento de massas sólidas de tecidos tumorais compostos por linfócitos neoplásicos em órgãos viscerais ou em linfonodos do corpo que comumente aparece espontaneamente E para os autores, os linfomas verdadeiros são mais comumente vistos que leucemias, com uma proporção aproximada de 10:1.

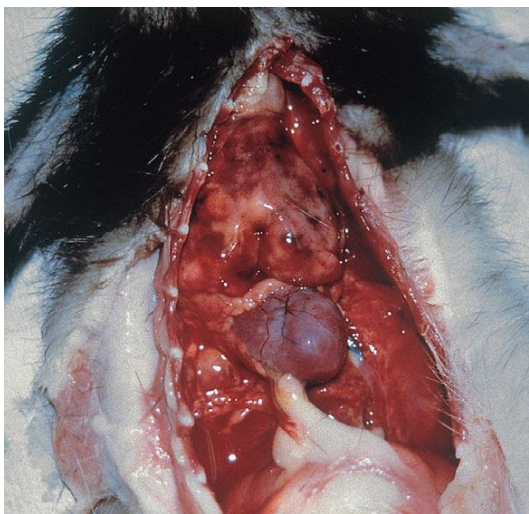
3.3 Sinais clínicos

Saunders (2006) relata que o linfoma pode causar imunossupressão. Outros sinais frequentes em *ferrets* com linfoma é a anemia, devido à superprodução de estrógeno pela adrenal disfuncional pode resultar em supressão da medula óssea, mas raramente ocorre em *ferrets* tratados com Acetato de Leuprolida (AMMERSBACH, 2008).

Antinoff e Hahn (2004) relatam que em *ferrets* mais idosos geralmente ocorre a forma crônica de linfoma, com linfopenia e linfadenopatias mesentérica e periférica, com um curso caracterizado por remissões e exacerbações crônicas. Num estudo efetuado pelos mesmos autores, 33% dos furões apresentavam linfadenopatia periférica, 17% foram afetados pela doença na zona torácica e 71% estavam afetados por linfoma abdominal, independentemente da idade e da apresentação da doença. Quando existem massas mediastínicas (Figura 4) o animal pode apresentar-se dispnéico, por vezes com tosse e em alguns casos pode mesmo ocorrer derrame pleural mesmo na ausência de massas visíveis podem existir alterações pulmonares radiograficamente evidentes (ANTINOFF; HAHN, 2004).

Os sinais clínicos podem ainda ser inespecíficos, como anorexia, perda de peso, letargia, aumento de linfonodos e baço. A presença de linfoma gástrico pode causar uma reação de corpo estranho, com anorexia, vômito, depressão e desidratação. Podendo o linfoma ser palpável (LEWINGTON, 2007).

Figura 4- Linfoma mediastínico.



Fonte: (RICH, 2005 *apud* LEWINGTON, 2007)

O linfoma cutâneo é comumente visto nas patas e extremidades dos *ferrets*, resultando em edema, hiperemia e alopecia. Se não tratadas, essas lesões podem evoluir, aumentando de tamanho e múltiplas lesões poderão se desenvolver. Não há uma apresentação universal dos sinais clínicos para linfoma em *ferrets*, sendo que a apresentação clínica dos *ferrets* com linfoma varia com o órgão afetado, ainda, alguns animais podem ser completamente assintomáticos (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

Muitos animais acometidos permanecem assintomáticos por vários meses. No início podem-se notar inapetência, letargia e fraqueza, alternados com períodos de normalidade. Em seguida, sintomas mais permanentes, associados ou não, são vômitos crônicos, dispnéia mais ou menos grave, infecções respiratórias recorrentes, adenopatias periféricas, icterícia, parestesia dos posteriores, esplenomegalia, hipertrofia dos linfonodos mesentéricos, detectáveis à palpação (QUINTON, 2005).

3.4 Classificação

Quesenberry e Carpenter (2012) afirmam que não há uma classificação esquemática universalmente aceita para *ferrets*, e que os clínicos devem obter o máximo de informações descritivas acerca dos casos. O estadiamento do linfoma é importante, para a monitorização da resposta à terapêutica e para o prognóstico. O esquema de classificação mais usado no linfoma em furões é baseado no sistema de estadiamento clínico para animais domésticos da OMS (ANTINOFF; HAHN, 2004).

Estágio 1- Envolvimento de um só local (linfonodo ou outro local único).

Estágio 2- Dois ou mais locais não contíguos do mesmo lado do diafragma.

Estágio 3- Múltiplos órgãos linfáticos dos dois lados do diafragma (baço, linfonodos).

Estágio 4: Múltiplos locais dos dois lados do diafragma, incluindo tecidos não linfáticos e com envolvimento da medula óssea.

Um sistema de estadiamento secundário, baseado na localização anatômica da doença, poderá ser útil como subclassificação e para fins de monitorização da terapêutica. Este inclui as classificações de linfoma mediastínico, linfoma digestivo, linfoma periférico e linfoma multicêntrico (ANTINOFF; HAHN, 2004).

As técnicas de imunohistoquímica permitem a classificação em linfomas de células B e de células T nos furões, tal como em outras espécies (ANTINOFF; HAHN, 2004).

Além disso, o tamanho das células neoplásicas e a classificação por índice mitótico também constituem a base de outra classificação dos linfomas em furões (ANTINOFF; HAHN, 2004).

3.5 Diagnóstico

De acordo com Quesenberry e Carpenter (2012) os métodos de diagnósticos devem incluir informações sobre a classificação (descrição histológica com o máximo de detalhes possíveis), o estadiamento (classificação da doença) e a fenotipagem (imunohistoquímica para definir a origem celular) do linfoma.

Antinoff e Hahn (2004) citam que para obtermos o diagnóstico de linfoma devemos realizar um exame clínico completo detectando alterações, dependentes do sistema que possa ser afetado, para os autores a presença de linfadenopatia periférica nem sempre é confirmatório de linfoma, uma vez que os furões mais velhos e/ou tendo excesso de peso podem depositar gordura nos linfonodos periféricos mimetizando uma linfadenopatia.

De acordo com os mesmo autores a esplenomegalia e hepatomegalia podem estar presentes no linfoma, e as alterações de análises laboratoriais existirão dependendo do tipo de órgão afetado. No mesmo trabalho ainda há o relato de que se houver envolvimento da medula óssea poderão existir estados leucêmicos com leucocitose ou leucopenia, anomalias das linhas linfocitárias e por vezes eritrocitárias. Sendo que contagens de leucócitos com valores acima de 20000/ μ L estão geralmente associadas a linfoma nesta espécie, embora elevações acima de 3500/ μ L já possam ser consideradas sugestivas. No entanto, aumentos moderados nos

leucócitos deverão ser interpretados com cuidado uma vez que podem ser causados por infecções por *Helicobacter sp.* ou outras doenças gastrointestinais (Antinoff e Hahn, 2004). Quesenberry e Carpenter (2012) relatam que em achados de análises bioquímicas a anemia é a anormalidade laboratorial mais consistente em *ferrets* com linfoma, sendo que todas as anemias reportadas foram não regenerativas. A linfocitose e trombocitopenia são extremamente raras, e neutropenia ocasionalmente identificada. A contagem persistentemente elevada de linfócitos não pode ser usada como uma evidencia para linfoma, como em outras espécies, infecção latente crônica é a causa mais comum de linfocitose. Seguindo ainda os mesmos relatos, a radiografia é útil em *ferret* com suspeita de linfoma, no entanto não é considerado como método de diagnóstico. Podendo auxiliar na identificação de massas, mas a ausência de anormalidades não exclui a possibilidade de linfoma. Os mesmos ainda afirmam que o ultrassom é a ferramenta clinica mais valorosa para a avaliação de *ferrets* com linfoma, e que a citologia e histologia é a única ferramenta confiável para o diagnóstico de linfoma.

Para Mitchell e Tully (2008) a aspiração por agulha fina e biópsia podem ser úteis no diagnóstico definitivo, entretanto Quesenberry e Carpenter (2012) aconselham que se deve evitar estes procedimentos sempre que possível, pois a inflamação crônica do trato gastrointestinal, problema comum em *ferrets* mais velhos, pode produzir alterações reativas quase indistinguíveis de linfoma. Mitchell e Tully (2008) citam ainda que o aspirado torácico de efusão pleural permite a diferenciação entre linfoma, doença cardíaca, piotórax e quilotórax e que uma biópsia de linfonodos periféricos ou nodectomia com subsequente avaliação histopatológica de amostra, particularmente do linfonodo poplíteo, é ideal para o diagnóstico confirmatório. Informação esta onde os autores Quesenberry e Carpenter (2012) também estão de acordo, pois segundo eles, linfonodos periféricos, como o poplíteo e escapular, são menos afetados por inflamação local e a biópsia excisional é facilmente realizada e complicações são raras.

3.6 Tratamento

O tratamento para *ferrets* com linfoma consiste em quimioterapia, remoção cirúrgica do tumor, radioterapia e outras combinações (AMMERSBACH *et al.*, 2008). Entretanto as respostas a terapia são imprevisíveis, onde alguns *ferrets* sobrevivem 2 anos sem tratamento após o diagnóstico, enquanto que outros morrem após 2 semanas de diagnóstico acompanhados com quimioterapia (AMMERSBACH *et al.*, 2008).

3.6.1 Tratamento cirúrgico

De acordo com Mitchell e Tully (2008), a terapia ideal é remoção cirúrgica de qualquer massa sólida combinada com quimioterapia sistemática.

A exérese cirúrgica do tumor isolado favorece o êxito da quimioterapia, sendo que em alguns pacientes é necessário a esplenectomia (QUINTON, 2005).

3.6.2 Tratamento quimioterápico

De acordo com Mitchell e Tully (2008), o tratamento nunca deve ser considerado curativo para o paciente diagnosticado com linfoma. Os autores ainda relatam que *ferrets* jovens com distribuição multicêntrica respondem pouco à quimioterapia e tem curto tempo de sobrevida. *Ferrets* com doença concorrente apresentam alto risco de complicações associadas a quimioterapia. *Ferrets* mais velhos respondem melhor porque a neoplasia tem um crescimento lento. Os pacientes que não são bons candidatos à terapia antineoplásica podem ser tratados com glicocorticóides. Essa terapia pode não ser mielossupressiva e pode destruir células tumorais sensíveis. A dosagem indicada de glicocorticóides é de 0,5 mg/kg VO a cada 12 horas e deve ser aumentada de acordo com a necessidade para controle dos sinais clínicos. Terapia com glicocorticóides não deve ser administrada em *ferrets* assintomáticos, pelo risco de resistência ao tratamento (MITCHELL; TULLY, 2008).

Não ha estudos comparáveis sobre os protocolos de tratamento (QUEENBERRY; CARPENTER, 2012). Os efeitos adversos podem consistir em perda de pelo insignificante para o animal, efeitos gastrointestinais, que podem ser evitados com o uso de medicamentos como metoclopramida, ondasetrona e protetores de mucosa gástrica. E outros efeitos mais adversos podem incluir citopenias, predispondo a infecções secundárias, sendo que qualquer paciente que apresentar neutropenia deve receber antibioticoterapia profilática. No tratamento com radiação o animal é altamente responsivo a terapia, sendo mais eficaz em tumores grandes, mas também pode ser usado em tumores de linfonodos periféricos (QUEENBERRY; CARPENTER, 2012).

3.6.3 Abordagem de recidivas

Fatores de resposta ineficaz a quimioterapia podem ser linfoma em desenvolvimento em um ou mais órgãos abdominais, acometimento isolado de um linfonodo (mais

frequentemente o mandibular), *ferrets* já tratados com corticóides por um período superior à varias semanas (insulinomas) tendo as células tumorais resistência aos corticóides e presença de doença intercorrente (QUINTON, 2005).

A terapêutica utilizada nas recidivas é normalmente baseado na doxorubicina na dose de 1 a 2 mg/kg por via endovenosa em infusão lenta com pré-medicação de difemidramina (1 a 2 mg/kg) 30 minutos antes da administração do tratamento, de forma a prevenir-se reações anafiláticas. Pode ser utilizado outro fármaco a que o paciente não tenha sido exposto ou mesmo a radioterapia (ANTINOFF; HAHN, 2004).

3.6.4 Tratamento de suporte

Como muitos fármacos quimioterapêuticos dependem da multiplicação das células, a falta de nutrientes pode diminuir a eficácia e atrasar a excreção dos medicamentos (ANTINOFF; HAHN, 2004). A caquexia constitui uma síndrome paraneoplásica grave e complexa. O metabolismo dos carboidratos está profundamente alterado e as alterações no metabolismo dos lipídios podem causar imunossupressão. Como algumas células tumorais não conseguem utilizar os lipídios de forma adequada como fonte de energia, uma dieta rica em gorduras e com poucos carboidratos pode resultar em maiores hipóteses de remissão e maior tempo de sobrevivência nos furões com linfoma (ANTINOFF; HAHN, 2004).

A manutenção da quantidade de proteína e dos aminoácidos necessários melhora a resposta imunológica, a função gastrointestinal e a cura das feridas cirúrgicas melhorando as probabilidades de remissão do paciente e adicionalmente, os ácidos graxos ômega-3 demonstraram inibir a tumorgênese em modelos animais (ANTINOFF; HAHN, 2004). A maioria das dietas para furões já é ideal uma vez que possuem um conteúdo elevado de gordura e proteína, suplementos como a vitamina E estão recomendados em pacientes que sejam sujeitos a radioterapia pois têm benefícios para a pele nesta espécie animal (ANTINOFF; HAHN, 2004).

Terapia homeopática e fitoterapia também podem ser usadas, com algum sucesso. Uma combinação com de vitamina C e Pau D'arco (*Tabebuia impetiginosa*) tem sido utilizada. A vitamina C age como antioxidante e estimula o sistema imune, devendo ser administrada 50 a 100 mg/kg VO 2x ao dia. O Pau D'arco age como suporte no sistema imune como um antibiótico natural, podendo ser administrado de 3 a 5 comprimidos VO a cada 12 horas (MITCHELL; TULLY, 2008).

Imunoestimulantes não são recomendados, devido ao efeito contrário a quimioterapia (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

3.7 Prognóstico

Quesenberry e Carpenter (2012) afirmam que a idade do *ferret* não pode ser usada seguramente para determinar tipo, extensão ou prognóstico do linfoma (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

Segundo Onuma e colaboradores (2008) as informações sobre o prognóstico de casos de linfoma são devidas não só a morfologia celular das células afetadas, mas também aos imunofenotipos.

As melhores chances de êxito envolvem pacientes em que a doença se desenvolve no mediastino, baço, pele e linfonodos periféricos sem comprometimento dos linfonodos mediastínicos (QUINTON, 2005).

Antinoff e Hahn (2004) relatam alguns casos tratados com protocolo quimioterapêutico que apresentaram uma taxa de sobrevivência média de 6 meses para os linfomas de alto grau de malignidade e 10,6 meses para os outros tipos de linfoma. Em que, no mesmo relato, alguns animais morreram no espaço de uma semana após o diagnóstico, provavelmente devido ao estado avançado da doença ou por se encontrarem demasiado debilitados para responderem ao tratamento.

Segundo Quesenberry e Carpenter (2012) o linfoma cutâneo (Epiteliotrópico), um linfoma das células T que possui um fenótipo linfocítico maduro e uma profunda afinidade pelas estruturas epiteliais, é o único dentre os linfomas que não apresenta um prognóstico ruim no começo, tendo prolongado tempo de sobrevida (possivelmente mais que 3 a 4 anos), especialmente nos casos em que há extirpação cirúrgica das lesões.

Mitchell e Tully (2008) relatam que a remissão do linfoma pode ocorrer em um período variável de 3 meses a 5 anos.

4 DOENÇA DA ADRENAL EM FERRETS (*Mustela putorius furo*)

O termo geral doença da adrenal em *ferrets* é usado quando não se pode classificar se é hiperplasia, adenoma ou adenocarcinoma, quando a doença se inicia e pelo fato de que em algumas vezes as três estão presentes (LEWINGTON, 2007).

Entre as neoplasias encontradas no *ferret* doméstico (*Mustela putorius furo*) as endócrinas são as mais comuns, com insulinoma e tumor da glândula adrenal compondo grande porcentagem das neoplasias diagnosticadas (CHEN *et al.*, 2010).

A fisiopatologia e os sinais clínicos da doença da adrenal em *ferrets* diferem consideravelmente da Síndrome de Cushing em cães (MIWA *et al.*, 2008).

Ocorre freqüentemente em *ferrets* castrados (BIELINSKA *et al.*, 2006), comumente vista em *ferrets* de idade mais avançada, entretanto tem crescido o número desses animais jovens diagnosticados com a doença (CHEN *et al.*, 2010).

Insulinoma e doença da adrenal são vistas ocorrendo concorrentemente em *ferrets* com idade avançada. Entretanto não existe uma correlação entre essas duas doenças (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

A superprodução de hormônios sexuais (hiperandrogenismo) é a síndrome mais comum, entretanto a grande produção de cortisol (hipercortisolismo) ou aldosterona (hiperaldosteronismo) concomitantemente com hormônios sexuais também tem sido reportada. Doença da adrenal unilateral tem apresentado uma prevalência de 85%, enquanto que a bilateral representa 15% (CHEN *et al.*, 2010).

4.1 Epidemiologia

A doença afeta quase exclusivamente animais castrados, com uma idade média de início dos sintomas de 3 a 5 anos (QUINTON, 2005).

Embora a doença seja mais relatada em fêmeas que em machos, isso pode ser um erro causado pela maior facilidade notar os sinais clínicos na fêmea, portanto, não refletindo a verdadeira incidência da doença (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

4.2 Etiopatogenia

De acordo com Schoemaker *et al.* (2004) o tumor de adrenal nos *ferrets* não tem relação com a pituitária, podendo ser que as lesões na pituitária seja uma consequência da doença e não uma causa.

A prevalência desta condição tem sido atribuída a gonadectomia precoce, pois tumores adrenocorticais são comuns em *ferrets* oriundos dos Estados Unidos, onde esses animais comercializados são castrados ou ovariectomizados antes das 6 semanas de idade. Em contraste com países onde a castração precoce não é rotina, como no Reino Unido, onde a incidência de neoplasias adrenocorticais é acentuadamente baixa. Mas outras hipóteses também sugerem que fatores como: endogamia em criações comerciais e dieta predispoem à neoplasia (BIELINSKA *et al.* 2006).

No estágio embrionário os ovários e a glândula adrenal se desenvolvem na mesma região embrionária e possivelmente algumas células ovarianas são mescladas à glândula adrenal e se tornam parte do córtex desta. Essa informação induz a possibilidade de que castração precoce de fêmeas estimula possíveis células ovarianas da adrenal a agirem irracionalmente (LEWINGTON, 2007).

Uma hipótese que influi na doença da adrenal é o período entre a castração e o aparecimento da doença. Quesenberry e Carpenter (2012) relatam em sua publicação um estudo (HARMS; STOSKPF, 2007 *apud* QUESENBERRY; CARPENTER, 2012) em *ferrets* adultos que mostrou alta incidência de doença da adrenal durante um período de 1 a 7 anos após a cirurgia. Após a castração, hormônios gonadotróficos parecem desempenhar grande papel na patogênese da doença. Essa condição tem sido definida como uma doença resultante da expressão dos receptores para hormônio luteinizante (LH) em células adrenocorticais produtora de esteróides sexuais. Especulou-se que após a castração, o LH e o FSH estimulam persistentemente o córtex da adrenal resultando na perda do *feedback* negativo sobre o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), resultando em hiperplasia adrenocortical. Para apoiar esta hipótese, receptores de LH também são encontrados nas glândulas de *ferrets* normais, podendo evidenciar que a doença da adrenal é mais influenciada pela falta de *feedback* negativo do que pela castração precoce. Outra possível causa é o manejo, porque a influência da luz artificial pode predispor à doença. Os ciclos longos de luz, como os dos *ferrets* que vivem dentro de casa, estimulam a liberação de GnRH e LH que simultaneamente inibem a produção de melatonina. O aumento das concentrações de LH combinado com a

diminuição da melatonina (hormônio antigonadotrófico) estimula receptores do tecido adrenal, levando à doença da adrenal (QUESENBERY; CARPENTER, 2012).

Neoplasias adrenocorticais que surgem em *ferrets* gonadectomizados secretam principalmente androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e/ou estrógeno, e pouco cortisol (WAGNER *et al.*, 2008).

4.3 Sinais clínicos

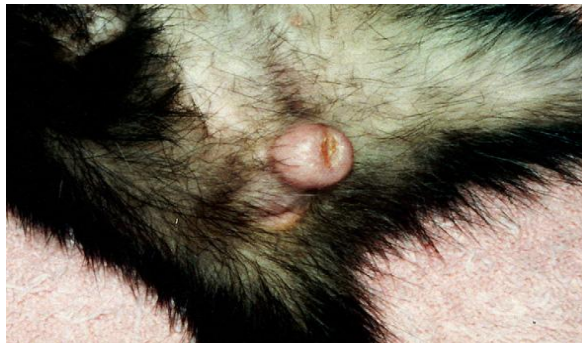
Variados graus de alopecia é o sinal clínico mais comum, com uma incidência de 90%. Secreção vulvar é comumente notada em mais de 70% das fêmeas afetadas. Em machos pode haver obstrução urinária de emergência devido à prostatomegalia (CHEN *et al.*, 2010).

Figura 5- Fêmea com alopecia devido à doença de adrenal.



Fonte: (MITCHELL; TULLY, 2008)

Figura 6- Fêmea de *ferret* americano mostrando alopecia e secreção vulvar



Fonte: (RICH, 2005 *apud* MITCHELL; TULLY, 2008)

A alopecia atinge em ambos os sexos, com mais de 3 anos de idade com uma incidência de 82% . O grau de alopecia não tem relação patogênica com o tumor. Podendo haver prurido em 8% dos casos, e secreção vulvar em fêmeas esterilizadas e em 50% dos casos apresentando possível vaginite (LEWINGTON, 2007).

Perda de pelo sazonal é freqüentemente vista em invernos atrasados ou primaveras adiantadas em *ferrets* saudáveis, e a progressão da perda de pelo se assemelha a doença da adrenal (MIWA *et al.*, 2008) onde os pelos voltam a crescer após 2 a 3 ciclos sazonais (MITCHELL; TULLY, 2008).

Conforme relatado, pode haver prurido em 40% dos *ferrets* afetados, com ou sem perda de pelos, podendo não responder ao tratamento com anti-histamínicos ou esteróides. Como sinais clínicos também pode haver letargia, atrofia muscular e forte odor.

Pode haver aumento das glândulas mamárias em fêmeas e infreqüentemente agressão sexual entre os machos.

Figura 7- Alopecia abdominal, aumento das glândulas mamárias e vulva em uma fêmea com doença da adrenal.



Fonte: (SIMONE-FREILICHER, 2008).

Ferrets cronicamente afetados podem apresentar doenças secundárias, como toxicidade de medula óssea em fêmeas (e alguns machos) (descrito como hiperestrogenismo) (MITCHELL; TULLY, 2008).

Quesenberry e Carpenter (2012) citam que muitos *ferrets* com doença da adrenal tem esplenomegalia, e um exame histopatológico usualmente mostra hematopoiese extramedular, e infreqüentemente neoplasias incluindo linfoma e hemangiossarcoma, causadores da esplenomegalia.

4.4 Diagnóstico

Histórico, sinais clínicos e terapia hormonal não responsiva podem servir como base no diagnóstico presuntivo na maioria dos casos. Teste de elevação dos hormônios sexuais (estradiol, androstenediona, e 17-hidroxiprogesterona) pode prover uma melhor sensibilidade para identificar a doença do que somente testando um hormônio sexual. Diagnóstico definitivo consiste em histopatologia de amostras obtidas em adrenalectomia ou biópsia cirúrgica. O aumento das adrenais pode ser detectado por palpação, sendo a glândula esquerda a mais comumente afetada e mais facilmente palpável (SIMONE-FREILICHER, 2008).

A radiografia geralmente não auxilia no diagnóstico dessa doença, exceto em caso de calcificação secundária (QUINTON, 2005). Segundo Mitchell e Tully (2008), radiografias pode também diferenciar de doenças adicionais, como a prostatomegalia ou esplenomegalia.

Foram realizadas algumas pesquisas, a fim de se descobrir a expressão de fatores de transcrição em tumores de adrenal em *ferrets*. Os resultados do estudo concluíram que o fator GATA-4 pode ser usado como um marcador de anaplasia em neoplasias adrenocorticais. A imunoreatividade nuclear por GATA-4 foi evidente em 86% (19/22) em carcinomas adrenocorticais em *ferrets*, e proeminentes em áreas exibindo diferenciação mixóide. Em células adrenocorticais normais não havia a expressão de GATA-4. Dois marcadores para tumores adrenocorticais em camundongos gonadectomizados, inibina e LH, foram co-expressos com GATA-4 em alguns tumores de *ferrets*. Foi proposto também que Imunohistoquímica com o uso de GATA-4 pode servir como ferramenta de diagnóstico para detecção de metástases adrenocorticais e diferenciação de tumores potencialmente agressivos de variantes benignas (PETERSON, 2004).

O ultrassom é útil para diagnóstico de suporte para doença da adrenal, permitindo ao clínico identificar anormalidades na forma, tamanho ou espessura da glândula. É importante saber, no entanto, que adrenais vistas como normais em ultrassom, não excluem a doença (MITCHELL; TULLY, 2008), podendo o ultrassom variar de igual, ou melhor, valor de diagnóstico que a medição dos valores hormonais no *ferret* (SIMONE-FREILICHER, 2008).

Resultados de contagem sanguínea completa são usualmente desnecessários. Raramente doença adrenocortical é associada com anemia não regenerativa. Se a doença é severa ou prolongada, pancitopenia pode raramente estar presente. Essas mudanças mimetizam aquelas ocorridas em *ferrets* com hiperestrogenismo indutor de toxicidade de medula óssea. Em *ferrets* com anemia e pancitopenia, um hematócrito menor que 15% indica um grave prognóstico. Nos resultados bioquímicos a ALT apresenta ocasionalmente alta, mas a sua associação com a doença é desconhecida. A urinálise não é útil como diagnóstico (QUESENBERRY; CARPENTER, 2012).

4.5 Diagnóstico Diferencial

Quesenberry e Carpenter (2012) relataram que ovário remanescente pode ser diagnóstico diferencial, visto que as fêmeas podem apresentar aumento da vulva e alopecia, mas esses sinais clínicos tendem a aparecer em idades mais precoces (primeiro cio no primeiro ano de vida), diferente do que ocorre na doença da adrenal, onde costumam aparecer aos 3- 4 anos de idade. Afirmam ainda que diversos métodos de diagnóstico podem ser usados para diferenciar essas duas condições, um método, gonadotrofina coriônica humana (HCG), 100 UI IM, administrada e após repetida em 7 a 10 dias apresenta o resultado de que se o *ferret* é intacto (não castrado) ou se houver ovário remanescente, a vulva geralmente diminuirá de tamanho. Descrito ainda pelos autores há alternativamente, métodos diagnósticos de imagem, como ultrassom abdominal indicando animais castrados, ou medição das concentrações de hormônios esteroidais, como os andrógenos androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona e 17-hidroxiprogesterona. Mas relatam que se somente o estradiol estiver elevado, não há como diferenciar animais não castrados de animais enfermos.

Os teratomas, mesmo raros, devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de tumores adrenais em *ferrets* (WILLIAMS *et al.*, 2001).

4.6 Tratamento

Segundo Chen (2010), a maioria das terapias médicas para hiperadrenocorticismo são objetivadas no controle dos sinais clínicos através da manipulação dos efeitos hormonais. É importante reconhecer que a maioria das medicações não trata a neoplasia e que em muitos

casos essas continuam a crescer. Opções médicas são boas alternativas para candidatos não cirúrgicos ou aqueles em que houve retorno dos sinais clínicos após adrenalectomia.

Chen (2010) cita o Acetato de Leuprolida, um agonista de longa duração do GnRH, usado no tratamento de câncer testicular e de próstata em homens e endometriose em mulheres. Quando administrado em níveis suficientemente elevados por um longo período interfere nos receptores de GnRH na pituitária e diminui a regulação da liberação de gonadotrofinas folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). A dosagem recomendada varia de 100 a 200 mg/kg via intramuscular a cada 4 a 8 semanas e deve ser adaptada dependendo de como cada animal responde ao hormônio. A melhora dos sinais clínicos, como diminuição da secreção vulvar, do prurido e da agressão é notada em 2 semanas. A resolução da disúria normalmente é notada em poucos dias. Crescimento de pelos ocorre em 4 a 8 semanas. O tempo médio de recorrência dos sinais clínicos após a administração de uma dose de Acetato de Leuprolida (100mg intramuscular) é em torno de 3 meses (variação de 1,5 a 8 meses). Mas esse medicamento não é curativo para neoplasia da adrenal, há informações conflitantes sobre o quanto o tamanho tumor é ou não afetado. Segundo Mitchell e Tully (2008), as injeções de Acetato de Leuprolida devem continuar a serem administradas em intervalos regulares para prevenção de retorno dos sintomas. O uso da droga pode ser limitado para alguns clientes devido ao alto custo, e a resposta que é variável. As diferenças de resposta podem variar de acordo com o tipo de processo da doença: hiperplasia versus adenoma ou adrenocarcinoma, não bem avaliados ainda. Adicionalmente, a segurança do uso do fármaco e sua eficácia ainda não foram determinadas. Schoemaker *et al.* (2004) confirma que o tratamento com agonista de GnRH (Acetato de Leuprolida) apresenta efeitos benéficos.

Chen (2010) relata o uso do Acetato de Deslorelina, um análogo sintético da gonadorelina (GnRH). Sua ação consiste em estimular a secreção de LH e FSH dessensibilizando a pituitária pela baixa regulação de receptores de GnRH, o que efetivamente interrompe a liberação de gonadotrofinas. Os *ferrets* que receberam um implante de 3 mg apresentaram melhora dos sinais clínicos em 2 semanas, e concentrações plasmáticas hormonais mantiveram-se baixas até a recidiva dos sinais clínicos 8,5 a 20,5 meses após o tratamento (média de 13,7 meses). Embora esse medicamento seja efetivo para controlar os sinais clínicos de doença da adrenal, como o Acetato de Leuprolida, o Acetato de Deslorelina não detém o crescimento tumoral ou metástases.

A autora Chen (2010) relembra que a melatonina apresenta-se em baixos níveis em *ferrets* expostos a fotoperíodos prolongados (maiores que 8 horas). Consequentemente, a suplementação oral desse hormônio antigonadotrófico, em doses diárias únicas de 0,5mg,

melhora temporariamente os sinais clínicos e diminui os níveis hormonais dos andrógenos. Entretanto, a recorrência dos sinais clínicos e níveis elevados de andrógenos são notados após 8 meses, a dose recomendada varia de 0,5 a 1 mg uma vez ao dia, 8 a 9 horas após o nascer do sol. Quesenberry e Carpenter (2012) complementam que a Melatonina, em um estudo, não interrompeu a progressão da doença da adrenal ou inibiu o contínuo crescimento das glândulas afetadas, sendo que a administração oral não é prática em pets *ferrets*, mas implantes de melatoninas estão disponíveis.

Bicalutamida e Flutamida são citados para o tratamento da doença, são bloqueadores dos receptores de andrógenos usados para tratar hiperplasia de próstata e câncer de próstata em homens, apresentando em *ferrets* benefícios em casos prostáticos e de agressividade. Além destes medicamentos, também é utilizada para o tratamento medicamentoso a Anastrozola, uma droga para tratamento do câncer de mama em humanos, inibindo a síntese de estradiol e estrógeno pela inibição da enzima catalítica aromatase. Essa droga pode ser útil em *ferret* com estradiol em níveis elevados (CHEN, 2010). Quesenberry e Carpenter (2012) afirmam que essa droga apresenta pouco ou nenhum efeito no sistema nervoso, autônomo ou função neuromuscular, e que com essa droga, as concentrações plasmáticas de estradiol decresceram em aproximadamente 80%.

Quando Chen (2010) trabalhou com Finasterida, um antiandrógeno, usado em homens para o tratamento de hiperplasia benigna de próstata, câncer de próstata e calvície, preveniu a conversão de testosterona à diidrotestosterona, e tem sido utilizado em *ferrets* em combinação com acetato de Leuprolida sem apresentar efeitos adversos. O Mitotano, citado pela mesma autora, tem sido usado como quimioterápico, mas apresenta pouca eficácia, dependendo do tipo de tumor envolvido, não sendo específico para a zona reticular da adrenal. Essa droga pode ser especialmente prejudicial se o *ferret* apresentar concomitantemente insulinoma, pelo fato do medicamento diminuir o nível de cortisol circulante e propiciar um episódio hipoglicêmico. Doses reportadas consistem em 50 mg a cada 24 horas por semana, seguido pela dose de manutenção de 50 mg a cada 48 a 72 horas. A resolução dos sinais clínicos é altamente variável, e com frequência há recidiva dos sinais clínicos após se descontinuar a droga.

Relatos de bibliografias, como a de Mitchell e Tully (2008), demonstram que o Mitotano não é indicado no tratamento, pois, como em cães, os *ferrets* não respondem ao fármaco. Em seu trabalho, Lewington (2007) também discute sobre a importância do Mitotano na terapêutica da doença, afirmando que o Mitotano pode ser utilizado como droga de eleição

com sucesso para adenomas corticais, mas sem efeitos sob adenocarcinoma adrenocortical, sendo que a resposta ao Mitotano é crescimento dos pelo e redução do inchaço vulvar.

Assim, é sugerido que o Mitotano possa ser utilizado em *ferrets* mais velhos, que tem risco cirúrgico, ambas as glândulas afetadas ou onde os proprietários não podem ou querem realizar a cirurgia. Sendo que o maior problema do seu uso é o alto custo e sua forma em tablete, que dificulta sua administração. Complementando o tratamento o autor relata que o Mitotano pode ser usado em conjunto com Acetato de Leuprolida 50mg/kg via oral por 4 dias em uma semana (LEWINGTON, 2007).

Discutindo ainda sobre a terapia com Mitotano, Quesenberry e Carpenter (2012), afirmaram que o Mitotano, efetivo em cães para o tratamento de hiperadrenocorticismo dependente da pituitária, não é efetivo para *ferrets*, pois esta forma de hiperadrenocorticismo não é reconhecida no mustelídeo, o que explicaria o porquê do Mitotano raramente apresentar sucesso terapêutico em *ferrets*. Adicionalmente, como relatado anteriormente, esta droga pode resultar em severo risco de vida por hipoglicemia em *ferrets*, portanto não sendo recomendada.

Quesenberry e Carpenter (2012) relembram que as medicações (prednisona e diazóxido) usadas no controle de sinais clínicos de insulinoma parecem não interferir com a terapia da doença da adrenal, e se a adrenalectomia é feita, tumores das células beta-pancreáticas podem ser extirpados simultaneamente. Relatam também que a terapia medicamentosa tem sido preferencial pelo fato de ser mais econômica e pelo risco da doença atingir *ferrets* com idade mais avançada.

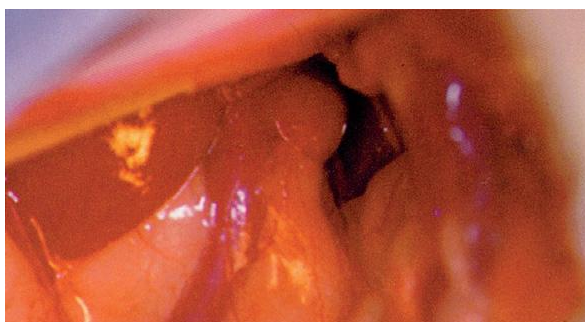
Os mesmos autores afirmam a existência de outras drogas para o tratamento de doença da adrenal, como o Cetoconazol, que devido a sua habilidade como inibidor das etapas da biossíntese de esteróides, é usado no tratamento de doenças adrenocorticais em outras espécies, entretanto, não demonstra ser efetivo em *ferrets*.

Até o presente, a cirurgia é o melhor tratamento pelo fato de que tumores na glândula adrenal raramente fazem metástase e a remoção das glândulas é curativa na maior parte dos casos (MIWA *et al.*, 2008).

Simone- Freilicher (2008) também recomenda como tratamento de escolha a excisão cirúrgica da glândula afetada (Figura 8), permitindo assim a visualização direta de doenças que podem ser concomitantes, como o linfoma e insulinoma. Devendo o *ferret*, antes da cirurgia, estar em um jejum de aproximadamente 4 horas, sendo a glicose sanguínea monitorada neste tempo, e *ferrets* com insulinoma devem receber administração intravenosa de dextrose em fluidos. O tratamento pós-cirúrgico deve consistir em analgesia e cuidados de

suporte por 2 a 3 dias. Glicocorticoide pós-cirúrgico em adrenalectomia unilateral normalmente não é necessário, pelo fato de que a secreção excessiva de cortisol não faz parte da síndrome. Devido ao fato de grande porcentagem de recidiva, a adrenalectomia total é preferível, esse animais submetidos devem receber dose pós-cirúrgica de prednisona (0,1 a 0,5 mg/kg a cada 12 a 24 horas). Adrenalectomia subtotal ou parcial apresentam um prognóstico favorável quando não há invasão da veia cava. E em adrenalectomia bilateral subtotal se tem reportado uma mortalidade de 2% a 13%. Complementado, a recorrência após adrenalectomia unilateral é de 17%. Os sinais clínicos normalmente se resolvem com 2 a 4 semanas após a cirurgia, e podem recorrer após 11 a 24 meses.

Figura 8- Glândula adrenal direita aumentada em um *ferret*.



Fonte: (SIMONE-FREILICHER, 2008).

Devido ao fato de que *ferrets* mais velhos tem grande porcentagem de risco para linfoma, é aconselhada a remoção de um baço suspeito no momento da adrenalectomia (LEWINGTON, 2007).

4.7 Prognóstico

Metástases não são comuns, e estudos revelam que o tempo de sobrevivência não é significativamente afetado pelo tipo de tumor, mas sim se a doença se apresenta uni ou bilateralmente. A recidiva da doença após adrenalectomia é possível (CHEN, 2010).

A remoção da glândula adrenal esquerda é um procedimento simples, no entanto, a remoção da glândula direita requer uma técnica de procedimento difícil pela relação com a veia cava. Assim sendo, o lado afetado da glândula adrenal também determina o prognóstico do caso (MIWA et al., 2008).

O prognóstico de *ferrets* com doença da adrenal associada à alopecia é favorável, mesmo sem tratamento. Entretanto, quando doença da adrenal leva a maiores complicações, como aplasia de medula óssea, obstrução uretral, ou metástase, o prognóstico se torna de reservado à desfavorável e o tratamento não é indicado (MITCHELL; TULLY, 2008).

Quesenberry e Carpenter (2012) relatam que raramente carcinomas podem fazer metástases nos pulmões e que feocromocitomas são incomuns em *ferrets*. E que o prognóstico com o tratamento cirúrgico é bom dependendo do cirurgião, pois segundo um estudo com 130 *ferrets* que foram tratados cirurgicamente para a doença da adrenal, a taxa de sobrevivência de 1 a 2 anos foi de 98% e 88% respectivamente. Na maioria dos *ferrets*, os sinais clínicos associados se resolvem após a remoção da glândula adrenal.

Os autores informam que pode haver recorrência da doença da glândula adrenal por metástases, especialmente quando nem todo o tecido adrenal foi removido no tratamento cirúrgico, e em alguns casos pode se desenvolver tumor adrenocortical da glândula adrenal remanescente. Foi relatada em um estudo, a recorrência dos sinais clínicos após adrenalectomia bilateral se desenvolveu em 15% dos casos, com uma média de longo prazo de 30 meses.

Sobre o prognóstico para tratamento médico, a referência bibliográfica relata ser indefinido, devido a muitos resultados de tratamento médico equivocados, sendo que se os efeitos da doença são somente cosméticos (alopecia), o prognóstico é bom. Os autores ainda afirmam que os piores prognósticos são quando há doença prostática, supressão da medula óssea ou metástases.

5 CONCLUSÕES

Com a crescente importação de *ferrets* e o aumento de atendimentos na clínica de animais exóticos, as enfermidades relacionadas a essas espécies ganham cada vez mais importância, e também notoriedade em pesquisas relacionadas a doenças que atingem esses animais, não havendo publicações brasileiras sobre as neoplasias em *ferrets* descritas na monografia.

A etiopatogenia das doenças descritas acima, em *ferrets* importados para o Brasil, está relacionada a origem ambiental, genética, e no caso especial da doença da adrenal, também à castração precoce.

O diagnóstico depende de um bom preparo do clínico que atende *pets* exóticos, de bons equipamentos, e alguns poucos laboratórios que, no caso da doença da adrenal, realizam as provas específicas, como a dosagem sérica de esteróides sexuais em *ferrets*.

O tratamento destinado aos animais afetados dependerá do agravamento da enfermidade, da sua localização, da idade dos animais, da disponibilidade financeira do proprietário e do preparo de profissionais médicos veterinários. Sendo assim, cada vez mais necessário o conhecimento aprofundado sobre a clínica de animais exóticos e publicações nacionais.

REFERÊNCIAS

- AMMERSBACH, M. *et al.* Laboratory findings, histopathology, and immunophenotype of lymphoma in domestic ferrets. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 45, n. 5, p. 663-673, Sept. 2008.
- ANTINOFF, N; HAHN, K. Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v.7, n.3, p. 579-625, Sept. 2004.
- BIELINSKA, M. *et al.* Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 43, n.2, p. 97-117, mar. 2006.
- BIELINSKA, M. *et al.* Origin and molecular pathology of adrenocortical neoplasms. **Veterinary Pathology**, Washington, v.46, n.2, p. 194- 210, Mar. 2009.
- CHEN, S. Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v.13, n. 3, p. 439-452, Sept. 2010.
- GUPTA, A. *et al.* Malignant b-cell lymphoma with mott cell differentiation in a ferret (*Mustela Putorius Furo*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 22, n. 3, p. 469- 473, May 2010.
- LEWINGTON, J. H. **Ferret Husbandry, Medicine and Surgery**. 2nd ed. London: Elsevier, 2007, 515 p.
- MITCHELL, M.; TULLY, T. **Manual of Exotic Pet Practice**. Philadelphia: Elsevier, 2008. 560 p.
- MIWA, Y. *et al.* Adrenal diseases in ferrets in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 70, n. 12, p. 1323-1326, Dec. 2008.
- MIWA, Y. *et al.* Neoplastic Diseases in Ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 71, n. 4, p. 397-402, Apr. 2009.
- MIWA, Y.; UCHIDA K.; NAKAYAMA H.; SASAKI N. Neuroblastoma of the adrenal gland in a ferret. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 72, n. 9, p. 1229- 1232, Sept. 2010.
- ONUMA, M. *et al.* Cytomorphological and immunohistochemical features of lymphoma in ferrets. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 70. n. 9, p. 893-898, Sept. 2008.
- PETERSON II, R. A; KIUPEL, M; CAPEN, C. C. Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Pathology**, Washington, v. 40, n. 2, p. 136- 142, Mar. 2003.

PETERSON II, R. *et al.* Transcription factor GATA-4 is a marker of anaplasia in adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Pathology**, Washington, v. 41, n. 4, p. 446- 449, Jul. 2004.

PHAIR, K. A. *et al.* Diabetic ketoacidosis with concurrent pancreatitis, pancreatic β islet cell tumor and adrenal disease in an obese ferret (*Mustela putorius furo*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, Memphis, v.50, n. 4, p. 531- 535, Jul. 2011.

QUESENBERRY, K. E; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. 600p.

QUINTON, J. F. **Novos animais de estimação: pequenos mamíferos**. Paris: Roca, 2005. p.332

ROSENTHAL, K. L. *et al.* Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia in ferrets: 50 cases (1987-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Shaumburg, v.203, n. 2, p. 271-275, Jul. 1993.

SAUNDERS, G.; THOMSEN, B. Lymphoma and *Mycobacterium avium* infection in a ferret (*Mustela putorius furo*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 18, n. 5, p. 513- 515, Sept. 2006.

SCHOEMAKER, N.J.*et al.* Morphology of the pituitary gland in ferrets (*Mustela putorius furo*) with hyperadrenocorticism. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 130, n. 4, p. 255–265, May 2004.

SCHOEMAKER, N. J. *et al.* Urinary glucocorticoid excretion in the diagnosis of hyperadrenocorticism in ferrets. **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 27, n. 1, p. 13- 24, Jul. 2004.

SCHOEMAKER, N.J.; KUIJTEN, A.M.; GALAC, S. Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*). **Domestic Animal Endocrinology**, Stoneham, v. 34, n. 3, p. 278-283, Apr. 2008.

SIMONE-FREILICHER, E. Adrenal gland disease in ferrets. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v. 11, n. 1, p. 125-137, Jan. 2008.

VIEIRA, M. M. F. S. L. **Linfoma canino e em espécies exóticas**. 2008. 111 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

WAGNER, S. *et al.* Cytochrome *b5* expression in gonadectomy-induced adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Pathology**, Washington, v. 45, n. 4, p. 439–442, Jul. 2008.

WILLIAMS, B. H. *et al.* Adrenal teratoma in four domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). **Veterinary Pathology**, Washington, v. 38, n. 3, p. 328-331, May 2001.