

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E AMBIENTAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSO
NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

CRISTINA RAUEN RIBAS

**OCORRÊNCIA DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICA EM CÃES, COM
BASE NAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E
PATOLÓGICAS**

*(Occurrence Of Paraneoplastic Syndromes In Dogs, With Base In The Clinical,
Laboratory's and Pathological Alterations)*

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2009

CRISTINA RAUEN RIBAS

**OCORRÊNCIA DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICA EM CÃES, COM
BASE NAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E
PATOLÓGICAS**

*(Occurrence Of Paraneoplastic Syndromes In Dogs, With Base In The Clinical,
Laboratory's and Pathological Alterations)*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Área de concentração: Patologia Animal e Comparada, Cirurgia e Clínica, do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk

Co-orientador: Prof. Dr. Peterson Triches Dornbusch.

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2009

AGRADECIMENTOS

A Deus,
por me dar força, coragem e sabedoria, para enfrentar os desafios de um Curso de Mestrado,
por me ensinar, a ouvir, compreender e desenvolver estudos e trabalhos de pesquisa,
por colocar em meu caminho pessoas, que acreditaram em meus sonhos e me mostraram que os mesmo eram possíveis.

A Família, meu pais e minha irmã,
o amor, a atenção, a compreensão e a confiança que depositaram em mim todos os dias de minha vida,
por estarem ao meu lado em todos os momentos, fossem eles alegres ou tristes,
por me entenderem e me mostrarem o caminho da realização pessoal e profissional,
sempre com valores éticos, morais e cristãos.

Ao meu Noivo,
pelo amor, companheirismo, respeito,
pela paciência, dedicação, confiança
e por todo apoio.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk e Prof. Dr. Peterson Triches Dornbusch,
pela dedicação, amizade, competência, sabedoria,
pela sábia orientação da escolha do tema de dissertação,
e por toda presença e paciência, com que me conduziram ao resultado deste projeto de pesquisa, contribuindo para a obtenção do título de mestre.

Aos Prof. Dra. Silvana Maris Cirio e Prof. Marconi Rodrigues de Faria,
pela ajuda e colaboração.

A Denise Maria Werneck de Carvalho,
pela correção ortográfica,
por sua presteza, dedicação e amizade.

E a todos os professores, colegas do mestrado, residentes, funcionários e alunos que contribuíram para a conclusão deste projeto de mestrado.

SUMÁRIO

RESUMO GERAL DA DISSERTAÇÃO	VII
ABSTRACT GENERAL OF THE DISSERTATION.....	VIII
CAPÍTULO 1.....	9
SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM CÃES - REVISÃO.....	9
(PARANEOPLASTIC SYNDROME IN DOGS).....	9
RESUMO	10
PALAVRAS-CHAVE: CANINA. SÍNDROME PARANEOPLÁSICA.	10
ABSTRACT.....	10
KEYWORDS: CANINE. PARANEOPLASTIC SYNDROME.	10
1 INTRODUÇÃO	11
1.1. SÍNDROME PARANEOPLÁSICA DE ANOREXIA-CAQUEXIA OU ANOREXIA-CAQUEXIA DO CÂNCER	11
1.2. FEBRE PARANEOPLÁSICA DO CÂNCER	14
1.3. ULCERAÇÃO GASTROINTESTINAL PARANEOPLÁSICA.....	14
1.4. OSTEOPATIA HIPERTRÓFICA PARANEOPLÁSICA.....	14
1.5. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS PARANEOPLÁSICAS EM CÃES	15
1.6. ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS PARANEOPLÁSICAS.....	17
1.7. ALTERAÇÕES PARANEOPLÁSICAS HORMONAIS	18
1.8. ALTERAÇÕES PARANEOPLÁSICAS DA COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA	20
1.9. IMUNOSSUPRESSÃO PARANEOPLÁSICAS	22
1.10. ALTERAÇÕES PARANEOPLÁSICAS DA URINÁLISE.....	22
1.11. ALTERAÇÕES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS.....	22
1.12. ALTERAÇÕES PARANEOPLÁSICAS NEUROLÓGICAS	24
1.13. PROCESSOS METASTÁTICOS OU PARANEOPLÁSICOS	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS.....	28
CAPÍTULO 2.....	35
ALTERAÇÕES CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS, CITOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS E ESTADIAMENTO DE CÃES COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS.....	35
(CLINICAL, EPIDEMIC, CYTOLOGIC, HISTOLOGIC AND ESTADIAMENTO ALTERATIONS OF DOGS WITH MAMMARY NEOPLASIAS)	35
RESUMO	36
PALAVRAS-CHAVE: SÍNDROME PARANEOPLÁSICA, ONCOLOGIA, NEOPLASIAS MAMÁRIAS.	36
ABSTRACT.....	37
KEY-WORDS: PARANEOPLASTIC SYNDROME, ONCOLOGY, MAMMARY NEOPLASIAS.	37
INTRODUÇÃO.....	37
MATERIAIS E MÉTODOS	38
RESULTADOS	40
DISCUSSÃO	48
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS.....	53
CAPÍTULO 3.....	58
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS INDICATIVAS DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS	58
(LABORATORY'S ALTERATIONS INDICATIVE OF PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN DOGS WITH MAMMARY NEOPLASIAS).....	58
RESUMO	59
PALAVRAS-CHAVE: BIOQUÍMICOS. CADELAS. COAGULOGRAMA. HEMOGASOMETRIA. HEMOGRAMA. NEOPLASIAS MAMÁRIAS.	59
URINÁLISE.....	59
ABSTRACT.....	60

KEY-WORDS: BIOCHEMICAL. BLOOD COUNT. COAGULOGRAMA. FEMALE DOGS. HEMOGASOMETRY. MAMMARY NEOPLASIAS.	
URINALISE	60
INTRODUÇÃO.....	60
MATERIAIS E MÉTODOS	62
RESULTADOS	64
DISCUSSÃO	77
CONCLUSÃO	80
REFERÊNCIAS.....	81
CAPÍTULO 4.....	85
ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS INDICATIVAS DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES COM MASTOCITOMA CUTÂNEO.....	85
(CLINICAL AND LABORATORY'S ALTERATIONS INDICATIVE OF PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN DOGS WITH CUTANEOUS MASTOCITOMA)	85
RESUMO	86
PALAVRAS-CHAVE: BIOQUÍMICOS SÉRICOS. CÃES. COAGULOGRAMA. HEMOGASOMETRIA. HEMOGRAMA. MASTOCITOMA. URINALISE.	86
ABSTRACT.....	87
KEY-WORDS: BIOCHEMICAL. BLOOD COUNT. COAGULOGRAM. DOGS. HEMOGASOMETRY. MAST CELL TUMOR. URINALISE.....	87
INTRODUÇÃO.....	87
MATERIAIS E MÉTODOS	89
RESULTADOS	92
DISCUSSÃO	102
CONCLUSÃO	107
REFERÊNCIAS.....	107

RESUMO GERAL DA DISSERTAÇÃO

RESUMO

Atualmente a sobrevida dos animais de companhia vem aumentando, também em relação ao número de pacientes geriátricos atendidos na rotina clínica-hospitalar veterinária. Devido a esta ascensão, torna-se necessário estabelecer novas condutas de abordagens clínicas, laboratoriais e patológicas, buscando conhecer alterações clínicas e metabólicas associadas às principais neoplasias encontradas na rotina médica; podendo assim, instituir mais rapidamente, um protocolo terapêutico eficaz e adequado, melhorando o prognóstico e aumentando a sobrevida. Muitas descrições sobre comportamento, genômica, predisposições, prevenções, diagnósticos imagenológicos, diagnósticos patológicos, estadiamentos e terapêutica oncológica são encontradas facilmente na literatura, enquanto que, critérios diagnósticos laboratoriais de alterações hematológicas, bioquímicas, hemogasométricas, e de exames, como urinálise e coagulograma, raramente estão compreendidos nas fontes literárias, gerando um falso negativo na ocorrência clínica de síndromes paraneoplásicas. A síndrome paraneoplásica compreende as alterações clínicas e/ou metabólicas que acompanham os processos tumorais, neoplásicos, ou seja, representam uma série de efeitos combinados e promovidos distantemente da origem tumoral, primária ou metastática, em outros focos anatômicos, podendo se apresentar com malignidade variável, de maior ou menor intensidade, cuja incidência e diagnóstico na medicina veterinária são pouco estudados. Esta pesquisa avaliou a casuística oncológica encontrada no primeiro semestre de 2009, na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia da PUCPR, com um total de setenta cães no estudo, dos quais foram selecionados os grupos histológicos de maior incidência, para então realizar o cruzamento de dados laboratoriais comparativos, para diagnóstico e classificação da ocorrência de síndromes paraneoplásicas associada a cada um deles. Os cães foram divididos em: Grupo neoplasia mamária, com trinta e seis animais (51,43%), e Grupo mastocitoma cutâneo, com dez animais (14,28%), os quais compreenderam alterações paraneoplásicas nos exames hematológicos, bioquímicos séricos, na coagulação sanguínea, na hemogasometria, e no sistema metabólico; não houve alterações significativas na urinálise, no sistema neurológico e no sistema endócrino, em ambos os grupos. Conclui-se que as síndromes paraneoplásicas estão presentes na rotina veterinária, mas que, nem sempre são diagnosticadas, devido a não realização de exames complementares adequados.

Palavras-Chave: Síndromes Paraneoplásicas.Cães.Alterações Clínico-Laboratoriais.

ABSTRACT GENERAL OF THE DISSERTATION

ABSTRACT

Now the survival time of the company animals is increasing, also in relation to the number of patient geriatric assisted in the routine clinic-hospitalar veterinary. Due to this ascension, she becomes necessary to establish new conducts of clinical, laboratory's and pathological approaches looking for to know clinical and metabolic alterations associated to the main neoplasias found in the medical routine; being able to like this, to institute more quickly, an effective and appropriate therapeutic protocol, improving the prognostic and increasing the survival time. A lot of descriptions about behavior, genomic, predispositions, preventions, imaginologic diagnoses, pathological diagnoses, estadiamentos and oncologic therapeutics are found easily in the literature, while, criteria laboratory's diagnoses of hematological, biochemistries, hemogasometrics, alterations and of exams, as urinalise and coagulograma, they are rarely understood in the literary sources, generating a false negative in the clinical occurrence of paraneoplastic syndromes. The paraneoplastic syndrome understands the clinical and/or metabolic alterations that they accompany the tumorais, neoplasics processes in other words, they represent a series of combined effects and promoted distantly of the origin tumoral, primary or metastatic, in other anatomical focuses, could come with variable malice, of adult or smaller intensity, whose incidence and diagnosis in the veterinary medicine are little studied. This research evaluated the oncologic casuistry found in the first semester of 2009, in the UHAC-PUCPR, with a total of seventy dogs in the study, of which the histological groups of larger incidence were selected, for then to accomplish the crossing of data laboratory's comparative, for diagnosis and classification of the occurrence of paraneoplastic syndromes associated to each one of them. The dogs were divided in: Group mammary neoplasia, with thirty six animals (51,43%), and I Group cutaneous mast cell tumor, with ten animals (14,28%), which understood paraneoplastic alterations in the hematological, biochemical séricos, in the sanguine coagulation, in the hemogasometria, and in the metabolic system exams; there were not significant alterations in the urinalise, in the neurological system and in the endocrine system, in both groups. It is ended that the paraneoplastic syndromes are present in the veterinary routine, but that, not always they are diagnosed, due to no accomplishment of appropriate complemental exams.

Key-words: Paraneoplastic Syndromes. Dogs. Clinical and Laboratory's Alterations.

CAPÍTULO 1

SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM CÃES - Revisão

(Paraneoplastic Syndrome In Dogs)

SÍNDROME PARANEOPLÁSICA EM CÃES - Revisão (*Paraneoplastic Syndrome In Dogs*)

Cristina Rauen Ribas¹ Peterson Triches Dornbusch² Marconi Rodrigues de Faria³
Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk⁴ Silvana Maris Cirio⁵ Jesséa de Fátima
França Loenert⁶

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Bolsista Capes – CNPq, Médica Veterinária, ribas-cr@bol.com.br;

² Doutor em Clínica e Cirurgia Equina – UFPR; Med. Vet., petriches@gmail.com;

³ Mestre em Semiologia Clínica e Dermatologia de Pequenos Animais – PUCPR; Med. Vet., marconi.farias@pucpr.br;

⁴ Doutor em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais e Equinos – UFPR; Med. Vet., fwouk@ufpr.br;

⁵ Doutora em Anatomia Patológica Veterinária – PUCPR; Med. Vet., silvana.cirio@pucpr.br;

⁶ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Med. Vet., seia.celo@hotmail.com;

Resumo

Esta revisão tem como objetivo salientar os sistemas acometidos por síndrome paraneoplásicas e descrever as principais alterações associadas ao câncer. Para isso foram utilizadas fontes bibliográficas, livros e artigos de oncologia, nos quais se verificam informações comparativas entre o homem e a espécie canina, baseando-se apenas em síndromes paraneoplásicas verdadeiras. Com isso conclui-se que devido ao elevado custo dos exames complementares de triagem diagnóstica, a dificuldade diagnóstica paraneoplásica e o desconhecimento das alterações paraneoplásicas, pouco se sabe sobre esta síndrome e sua incidência, ocorrendo um falso negativo na casuística Hospitalar Veterinária.

Palavras-chave: canina. síndrome paraneoplásica.

Abstract

This revision has as objective points out the systems attacked by paraneoplastic syndrome and to describe the main alterations associated to the cancer. For that bibliographical sources, books and articles of oncology were used, us which comparative information are verified between the man and the canine species, just basing on true paraneoplastic syndromes. With that it is ended that due to the high cost of the complemental exams of selection diagnostic, the difficulty paraneoplastic diagnostic and the ignorance of the paraneoplastic alterations, little it is known about this syndrome and her incidence, happening a false negative in the casuistry Veterinary Hospitalar.

Keywords: canine. Paraneoplastic Syndrome.

1 Introdução

A síndrome paraneoplásica apresenta uma incidência equivalente a 75% dos pacientes oncológicos humanos. No entanto este estudo é pouco difundido na veterinária, a ponto de gerar sobre ou sub-estimativas (RODIGHERI et al., 2008).

Ela compreende alterações em diferentes sistemas, envolvendo: febre, caquexia e ulceração gastrointestinal, osteopatia hipertrófica, hipercalcemia, hipoglicemia e hipergamaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitose neutrofílica e trombocitopenia, alopecia, eritema e dermatofibrose nodular, miastenia gravis e neuropatia periférica, e glomerulonefropatias (RAMOS et al., 2008). Por isso, o reconhecimento e a classificação precoce do tipo biológico de neoplasia e de suas alterações concomitantes são fundamentais para o sucesso do tratamento e para a melhora da qualidade de vida do paciente oncológico (FORGA et al., 2005).

A presente revisão tem como objetivo salientar os sistemas acometidos por síndrome paraneoplásicas e descrever suas principais alterações.

1.1. Síndrome Paraneoplásica de Anorexia-Caquexia ou Anorexia-Caquexia do Câncer

O homem apresenta uma incidência de desnutrição entre 30-90%, com um risco de desnutrição equivalente a 8,1 vezes maior em pacientes oncológicos do que em pacientes não oncológicos, cujas neoplasias de cabeça, pescoço e trato digestivo superior, apresentam um risco de desnutrição de 15,7 vezes maior que as demais neoplasias (SILVA, 2006; WAITZBERG, BAXTER, 2004).

A desnutrição severa com intensa mobilização de gordura, acompanhada de perda de peso associada à anorexia e astenia, denomina-se caquexia. A caquexia, mobilização proporcional de gordura e músculo esquelético de 1:1, com perda progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, alterações imunológicas e metabólicas, normalmente está associada à anorexia (CARCIOFI, BRUNETTO, 2009; BERGMAN, 2007; DAVIS et al., 2004; GARÓFOLO et al., 2002; INUI, 2002; SILVA, 2006; TEIXEIRA, 2002).

A caquexia é responsável por mais de 20% de mortes em pacientes oncológicos humanos, estando presente em 80% dos casos de neoplasias avançadas, e ainda podendo causar, uma perda equivalente a 60% do peso ideal, em que, 15% representa uma perda significativa preocupante e, 30% não são

compatíveis com a vida (ARGILÉS¹ et al., 2003; ARGILÉS² et al., 2003; BRUERA et al., 2003; COSTA et al., 2002; INUI, 2002; SILVA, 2006; TISDALE, 2002; TISDALE, 2003; YOUNES, NOGUCHI, 2000). Em pacientes oncológicos caninos, existe muita divergência entre os autores, mas alguns sugerem que a caquexia do câncer seja mais grave nos cães do que no homem, embora ela seja facilmente tratada com estimulantes de apetite (RAMOS et al., 2008; BERGMAN, 2007). Sua incidência na espécie canina tende a ser menor que 25% (BERGMAN, 2007). Segundo Michel et al. (2004) apenas 4% dos cães apresentam caquexia do câncer. E segundo Carciofi e Brunetto (2009), a caquexia do câncer é a principal síndrome paraneoplásica que afeta pequenos animais, embora possua etiologia desconhecida.

Em pacientes idosos e em crianças, a caquexia do câncer mostra-se mais severa e freqüente, assim como em pacientes com neoplasias pancreáticas, neoplasias malignas gastrointestinais e neoplasias pulmonares. Enquanto que neoplasias mamárias, leucemias, sarcomas e linfomas apresentam um risco menor (CONTINENTE et al., 2002; INUI, 2002; MORLEY, 2002; OCKENGA et al., 2002; SAMUELS et al., 2000; SILVA, 2006; TISDALE, 2002; TISDALE, 2003). Em cães, a caquexia do câncer pode estar associada a diversos tipos biológicos de neoplasias (BERGMAN, 2007).

No homem, os principais sinais clínicos, são atrofia do músculo esquelético, atrofia dos órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia no exame bioquímico sérico, resultantes da síntese e do catabolismo protéico (SILVA, 2006). Nos cães, os sinais clínicos compreendem a perda de peso precoce, perda tecidual acelerada, anorexia, depauperação da musculatura esquelética, miopatia, perda acelerada de gordura, atrofia de vísceras e náusea, além de sinais hematológicos e bioquímicos como: anemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose, devido à mediação de citocinas pró-inflamatórias, alterações neuroendócrinas axiais e fatores catabólicos derivados da neoplasia, resultando em alterações no metabolismo de gorduras, carboidratos e proteínas. Também, devido à baixa percepção de sabor e olfato, saciedade precoce à ingestão de alimentos, resposta inadequada a peptídeos orexígenos, e até ao aumento de triptofano cerebral e a produção de citocinas (CARCIOFI, BRUNETTO, 2009).

A caquexia em pequenos animais pode ser classificada em primária e secundária. Na primária, a presença tumoral ocasiona alterações metabólicas e inflamatórias, resultando em um consumo progressivo e normalmente irreversível de

proteína visceral, musculatura esquelética e tecido adiposo. Na secundária, ocorre a obstrução do trato gastrointestinal pela presença tumoral, a qual provoca a diminuição da ingestão e absorção de nutrientes, anorexia associada à terapêutica e a ressecções viscerais extensas. Ambas podem ser subdivididas em três fases clínicas: a pré-clínica, a clínica e a fase final. A pré-clínica caracterizada apenas por alterações bioquímicas como: hiperlactacidemia, hiperinsulinemia e alterações de aminoácidos e lipídeos sangüíneos, a clínica caracterizada por anorexia, letargia e início da perda de peso corporal e a fase final, caracterizada por perda de peso severa e alterações bioquímicas de equilíbrio nitrogenado negativo.

No homem, a suplementação de alimentos com ácidos graxos poliinsaturados ricos em ômega-3 é essencial para a recuperação do quadro de caquexia do câncer devido à sua ação antiinflamatória. O óleo de peixe, por exemplo, melhora o peso corporal, diminui a anorexia e o volume tumoral, além de aumentar a sobrevida e prevenir a caquexia (SILVA, 2006). Segundo Silva e Naves (2001), uma dieta rica em frutas e hortaliças em quantidade fisiológicas de antioxidantes, vitaminas C, vitaminas E, e os carotenóides podem retardar ou prevenir o desenvolvimento de neoplasias devido à inibição da oxidação de macromoléculas. E, segundo Sgarbieri e Pacheco (1999), os alimentos funcionais são capazes de suprimir necessidades nutricionais e ainda atuar na modulação de processos metabólicos, podem melhorar as condições de saúde e até mesmo prevenir o desenvolvimento precoce de doenças, os organossulfurados combatem o câncer, os fenólicos reagem contra radicais livres e substâncias carcinogênicas, protegendo contra vários tipos de câncer e possuindo ação tumoral redutora. Os limonóides inibem o desenvolvimento de tumores, os indólicos possuem ação antimutagênica e previnem o câncer, e os oligossacarídeos possuem efeito anti-câncer, auxiliando na manutenção do equilíbrio do estado nutricional e, conseqüentemente no protocolo terapêutico. Em cães não há estudos a respeito.

O homem com câncer é considerado como um paciente de alto requerimento energético, o qual pode fácil e rapidamente deteriorar seu estado nutricional e complicar ainda mais seu estado clínico. Assim, determina-se que o paciente canceroso necessita de um requerimento energético equivalente a 30-35 kcal/kg/dia; além do requerimento protéico de 1,2 a 2,0 g/kg/dia; mantendo uma relação de energia e nitrogênio de 150:1, cuja proporção poderá encontrar-se entre 80:1 a 100:1 em casos de estresse severo (FUCHS et al., 2008). O cão tem seu

requerimento energético equilibrado, através do controle da manutenção energética necessária (NEM) do paciente, e da energia metabolizável do alimento (EM) a ele, oferecido; sendo que cada animal deve ser avaliado individualmente e sua dieta diária reajustada quando necessário, de acordo com o estado nutricional e a fase clínica oncológica (CARCIOFI, BRUNETTO, 2009).

1.2. Febre Paraneoplásica do Câncer

A febre paraneoplásica do câncer ocorre devido ao excesso de produção de citocinas, IL-1, IL-6, TNF-alfa, interferon, pelas células neoplásicas e seus macrófagos ativados, causando febre cíclica e intermitente, normalmente associada aos linfomas e hemangiossarcomas, mas também podendo acompanhar neoplasias do sistema nervoso central, neoplasias hepáticas, sarcomas ósseos, leucemias e carcinoma de adrenal (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009; MORRIS, DOBSON, 2007).

A febre paraneoplásica pode acompanhar uma variedade de tumores no homem e em pequenos animais. Mas, em cães, sua incidência é desconhecida. No entanto, pacientes cancerosos com neutropenia e febre representam uma emergência médica (BERGMAN, 2007).

1.3. Ulceração Gastrointestinal Paraneoplásica

A ulceração gastrointestinal, em cães, é a mais comum síndrome paraneoplásica associada ao mastocitoma, devido ao excesso de histamina encontrada nos receptores gástricos H₂ estimulados pelos mastócitos, levando a um aumento da secreção de ácido gástrico. Pode, também, estar associada ao gastrinoma. E é caracterizada por vômito, letargia, anorexia, perda sangüínea e dor abdominal (BERGMAN, 2007).

1.4. Osteopatia Hipertrófica Paraneoplásica

A osteopatia hipertrófica é uma síndrome paraneoplásica incomum capaz de afetar diversas espécies animais, principalmente os cães. Normalmente ocorre com frequência de 15% na espécie canina, em consequência de neoplasias torácicas pulmonares e, raramente esta relacionada a neoplasias de órgãos abdominais

(COSTA et al., 2008; MORRIS, DOBSON, 2007). No homem, ocorre com frequência de 5-10% das neoplasias intra-torácicas, como o carcinoma broncogênico e os tumores pleurais (GOULART, SMALETZ, 2008).

Caracteriza-se, na espécie canina, por: lesão de hiperosteólise periosteal progressiva, localizada em porção distal de ossos dos membros; dor e intolerância à movimentação dos membros, com dor mais intensa em membros pélvicos; claudicação, intolerância ao exercício, tosse, dispnéia, e alterações na auscultação cardiorrespiratória (COSTA et al., 2008; MORRIS, DOBSON, 2007). E no homem, por: periostite em ossos longos, artrite simétrica e progressiva, normalmente em região de articulações metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos, com dor mais intensa em membros pélvicos. A dor é aliviada com a elevação dos membros (GOULART, SMALETZ, 2008).

No homem, altos níveis de fosfatase alcalina e cálcio sérico indicam casos de osteopatia hipertrófica (UEHARA et al., 1998). Já em cães, o aumento sérico da enzima fosfatase alcalina pode acompanhar diferentes processos neoplásicos e, não necessariamente, representará casos de osteopatia hipertrófica (MANGIERI, 2009).

Os tipos histológicos de neoplasias associadas à osteopatia hipertrófica, em cães são: neoplasias em paredes torácicas, neoplasias pulmonares primárias e secundárias, tumores esofágicos como carcinoma esofágico, carcinoma hepático, carcinoma pancreático, carcinoma renal, carcinoma de células de transição da pelve renal, nefroblastoma, rabdomyossarcoma vesical, carcinoma prostático, sertoliomas, e, algumas vezes, envolve casos não neoplásicos (BERGMAN, 2007; GRILLO et al., 2007; MANGIERI, 2009).

1.5. Alterações Hematológicas Paraneoplásicas em Cães

As alterações paraneoplásicas hematológicas comumente envolvem: a anemia, a policitemia, a leucopenia, a leucocitose e a eosinofilia (BERGMAN, 2007; DALECK et al., 2009; DUARTE et al., 2006; FARO et al., 2008; KRÜGER, 2007; MANGIERI, 2009; MORRIS, DOBSON, 2007; TILLEY, SMITH JR, 2003).

A anemia do câncer ocorre com base no seqüestro de ferro pelos macrófagos e no bloqueio da sua reutilização, na atividade de eritropoetina que, mesmo em concentrações normais a elevadas, não supre as necessidades do paciente devido à falha na síntese de ácido ribonucléico mensageiro em eritropoetina induzida pelas

citocinas, TNF-alfa, IL-1, IL-6 e fator de crescimento transformador-beta, que ocasiona a produção de anticorpos anti-eritropoetina, capazes de bloquear sua atividade e inibir a formação de colônias eritróides pelo TNF-alfa, causando menor divisão, diferenciação e maturação de células vermelhas. E ainda, com o aumento gradativo de IL-1, o tempo de vida útil dos eritrócitos diminui, causando hemólise seletiva dos eritrócitos jovens no sistema reticuloendotelial (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009).

A anemia hemolítica, além das alterações citadas da anemia do câncer, inclui alteração morfológica ou fragmentação do eritrócito durante o percurso percorrido em um vaso sangüíneo anormal.

Os sinais clínicos da anemia do câncer e da anemia hemolítica são: fadiga, debilidade, taquicardia, dispnéia e intolerância ao exercício (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009). Os sinais da anemia hemolítica imunomediada são: mucosas hipocoradas ou ictéricas, icterícia difusa, anorexia, letargia, agitação, febre, dispnéia, hemoglobinúria, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009).

As neoplasias associadas à anemia hemolítica microangiopática e aderências de imunocomplexos ou imunoglobulinas na superfície dos eritrócitos, pela anemia hemolítica imunomediada, são: o hemangiossarcoma, as neoplasias linfóides, como o linfoma, o carcinoma inflamatório agudo mamário e o carcinoma tireóideo avançado (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009).

O linfoma, em cães, normalmente associa-se a quadros anêmicos devido à depressão da eritropoiese, podendo ocasionar anemia hipoplásica; anemia mielotísica em casos de infiltração tumoral para medula óssea; anemia hemolítica auto-imune; anemia hemorrágica e anemia das doenças crônicas (FIGHERA et al., 2002).

Em casos de mastocitoma canino comumente observa-se anemia associada à perda sangüínea, devido à ulceração gastrointestinal ou secundária ao hiperesplenismo (BERGMAN, 2007; DALECK et al., 2009; MORRIS, DOBSON, 2007; TILLEY, SMITH JR, 2003).

A policitemia ou eritrocitose, uma síndrome paraneoplásica incomum, ocorre devido às alterações no metabolismo da eritropoetina ou da hiperprodução de fatores eritropoéticos pela célula neoplásica. Normalmente, esta associada aos hemangioblastomas cerebelares, fibrossarcoma nasal, aos tumores pulmonares, aos

linfomas, aos tumores hepáticos como hepatoma, aos tumores renais como o carcinoma renal, ao mioma uterino, ao leiomioma uterino e ao tumor venéreo transmissível. Caracterizada por sinais de polidipsia, poliúria, eritema da pele e de membranas mucosas, anorexia, vômito, diarreia, fraqueza, convulsões, vasos retinianos dilatados e tortuosos, além de trombocitose, hematopoiese extra-medular e esplenomegalia (BERGMAN, 2007; DUARTE et al., 2006; FARO et al., 2008; KRÜGER, 2007; MANGIERI, 2009).

A leucopenia ocorre devido à mielossupressão por causa dos fatores de liberação das células neoplásicas, ou induzida pela ação de quimioterápicos como ciclofosfamida, vincristina e prednisona ou, pela disseminação tumoral na medula óssea (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009).

A leucocitose ocorre devido à produção e estimulação de citocinas pelas células neoplásicas. A leucocitose neutrofílica está associada ao carcinoma de glândulas salivares, ao linfoma, ao tumor pulmonar primário, ao fibrossarcoma, ao fibrossarcoma metastático, e ao carcinoma renal. A leucocitose eosinofílica está associada ao adenocarcinoma mamário, ao mastocitoma e ao fibrossarcoma (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009).

A eosinofilia paraneoplásica raramente é descrita na veterinária, mas, em cães, está associada a tumores mamários, fibrossarcoma e, também, ao mastocitoma metastático difuso, combinado à produção de fatores quimiotáticos e interleucina-5 pelos mastócitos (BERGMAN, 2007; DALECK et al., 2009; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009; MORRIS, DOBSON, 2007; TILLEY, SMITH JR, 2003).

1.6. Alterações Bioquímicas Paraneoplásicas

A hipoglicemia paraneoplásica, em cães, associa-se aos: melanoma oral, tumores de glândulas salivares, como o adenocarcinoma de glândulas salivares, carcinoma pulmonar, tumores hepáticos, hepatoma e carcinoma hepatocelular, tumores pancreáticos de células não beta, insulinoma, carcinoma mamário, carcinoma de adrenal, tumores plasmocitários, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, hemangiossarcoma, leiomioma, leiomiossarcoma, ocasionados por alterações metabólicas da glicose, excesso de perda, secreção de peptídeos semelhantes à insulina, alteração da sensibilidade dos receptores insulínicos, aumento da insulina ligada à proteína M, inibição de hormônios contra-reguladores, caracterizadas por

sinais de desorientação, fraqueza, paresia, reflexos anormais, incoordenação muscular, cegueira, convulsões, coma, tremores musculares, taquicardia e vômitos (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009).

A hipercalcemia, em pequenos animais, pode estar associada a neoplasias como o mieloma múltiplo, o linfoma, as metástases esqueléticas extensas de tumores de tecidos moles, e, mais raramente, aos tumores ósseos primários (MORRIS, DOBSON; 2007). No homem, em neoplasias como o carcinoma espinocelular, a hipercalcemia pode vir sem estar correlacionada com lesões ósseas metastáticas (UEHARA et al., 1998).

A hipergamaglobulinemia, na espécie canina, é conhecida como a síndrome paraneoplásica da hiperviscosidade sangüínea, e está normalmente associada ao mieloma múltiplo, ao linfoma, a leucemia linfocítica e raramente ao plasmocitoma. É caracterizada por aumento de IgM ou IgA, embora também possa aumentar IgG, apresentando sinais de: distensão venosa retiniana, descolamento retiniano, hemorragia retiniana, distensão vascular, estase circulatória, insuficiência cardíaca congestiva decorrente de prévia alteração miocárdica-valvar, mudanças na conduta neurológica, letargia, estupor, ataxia, depressão, demência, síndrome vestibular, convulsões, pressão cefálica contra objetos, indicando dor de cabeça, falha na agregação plaquetária, com rara trombocitopenia, e bloqueio do fator VIII, ocorrendo sinais de petéquias e equimoses em pele e gengivas, e hemorragias retiniana, gástrica e epistaxe (BERGMAN, 2007; CARDOSO et al., 2004; MANGIERI, 2009).

Em casos de alteração bioquímica como hipergamaglobulinemia, associada à uveíte, suspeita-se de síndrome paraneoplásica correlacionada ao linfoma canino, sendo muitas vezes, este sinal, responsável pelo diagnóstico definitivo da neoplasia (RAMOS et al., 2008).

1.7. Alterações Paraneoplásicas Hormonais

As síndromes paraneoplásica, no homem, podem envolver alterações como: a hipercalcemia maligna, a hiponatremia, a síndrome de Cushing ectópico, a acromegalia ectópica, a hipoglicemia, a ginecomastia paraneoplásica e outras alterações hormonais, como a alteração de calcitonina e somatostatina (DÍAZ et al., 2008; FORGA et al., 2005; PALAPATTU et al, 2002).

Em cães, a hiponatremia pela secreção inadequada de hormônio antidiurético, ainda não está bem esclarecida na medicina veterinária como uma síndrome paraneoplásica, embora seja associada ao carcinoma de pulmão, neoplasias sólidas, linfomas e leucemias, caracterizadas por sinais de náuseas, vômitos, anorexia e fadiga (MANGIERI, 2009).

No homem, a hipoglicemia ocorre por tumores distintos, como: grandes tumores na pleura, carcinoma hepático, tumores de células mesenquimais do abdômen, carcinoma de adrenal, e raramente associados a tumores gastrointestinais, geniturinários e linfomas ou mesmo por células neoplásicas isoladas (DÍAZ et al., 2008).

Os principais hormônios afetados por processos neoplásicos, no homem, são: os fatores hipercalcemiantes, peptídeo correlacionado ao hormônio paratireoideano PTHrP e 1,25 (OH)₂ vitamina D; o hormônio paratireoideano (PTH); a vasopresina; o hormônio corticotrófico (CRH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual em cães está correlacionado a neoplasias pulmonares primárias; o hormônio estimulador de liberação de hormônio de crescimento (GHRH), o hormônio de crescimento (GH) e o lactógeno placentário (hPL); o fator de crescimento similar a insulina tipo II (IGF-II); a gonadotrofina coriônica (HCG); a calcitonina; a somatostatina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP); cada um deles sendo responsável por alterações hormonais paraneoplásicas diferentes, podendo, ou não, estar correlacionada a tipos histológicos de neoplasias (BERGMAN, 2007; FORGA et al., 2005; MANGIERI, 2009).

A hipercalcemia maligna, no homem, equivale à metade dos casos de hiperparatireoidismo primário e é a mais comum das síndromes paraneoplásica associadas às neoplasias malignas com 20-30% dos casos oncológicos. Sua sintomatologia é baseada em uma apresentação rápida e aguda que pode levar à letargia, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, poliúria, polidipsia e obstrução ou constipação intestinal. No caso de hipercalcemia maligna prolongada, ou até crônica, os sinais são: desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, úlceras peptídicas, pancreatites e coma (FORGA et al., 2005).

Ao diagnosticar-se hipercalcemia maligna paraneoplásica no homem, o paciente apresenta um prognóstico clínico reservado e uma sobrevida de 4-8 semanas, contado do início do diagnóstico da hipercalcemia, com exceção apenas

para as neoplasias histologicamente confirmadas para carcinoma mamário e mieloma múltiplo. Em pacientes avaliados com hipercalcemia maligna, os exames laboratoriais apresentam, também, hipofosfatemia devido à reabsorção óssea e renal de cálcio, PTH < 20pg/ml e PTHrP elevado desencadeados pela produção tumoral e, 1,25 (OH)₂ vitamina D normalmente diminuídos - mas, podendo se encontrar elevado nos casos de linfoma. Nem sempre o excesso de reabsorção óssea que ocorre, no mieloma múltiplo e, em algumas neoplasias mamárias, explica a hipercalcemia; em 80-90% dos pacientes a mesma é explicada por fatores humorais PTHrP; e, 1,25 (OH)₂ vitamina D – nos linfomas, correlacionada a falta de regulação da síntese deste fator hipercalcemiante em tecidos extra-renais, gerando além da hipercalcemia e aumento deste fator, a hipercalcúria. Em carcinoma pulmonar e carcinoma renal a hipercalcemia se dá por fatores humorais ou, também, por hipercalcemia osteolítica local (causada pela ativação dos osteoclastos) associada às metástases ósseas, importante nos casos de carcinoma mamário, atuando juntamente com os fatores humorais, neste caso (FORGA et al., 2005).

Em cães, a hipercalcemia maligna é muito comum e está relacionada ao linfoma, mieloma múltiplo, carcinoma nasal, carcinoma de células escamosas, melanoma, carcinoma tireóideo, tumores paratireóides, carcinoma broncogênico pulmonar, timoma, carcinoma pancreático, tumores mamários, carcinoma renal, carcinoma ovariano, carcinoma de bexiga, carcinoma prostático, seminoma, tumor de células de Leydig, adenocarcinoma apócrino dos sacos anais e outros (ANDERSON et al., 1999; BERGMAN, 2007; LOBO e SILVA et al., 2005; MANGIERI, 2009).

Em cães com linfoma, a hipercalcemia paraneoplásica pode induzir a hipercalcúria, provocando alterações nos túbulos renais e até mesmo o desenvolvimento de urolitíase (FIGHERA et al., 2002).

Em pequenos animais ao invés de hipercalcemia, ocorre hipocalcemia nos casos de: carcinoma pancreático e carcinoma hepático (MANGIERI, 2009).

1.8. Alterações Paraneoplásicas da Coagulação Sangüínea

As síndromes paraneoplásicas envolvendo distúrbios de coagulação, em pequenos animais, associam-se normalmente a trombocitopenia e raramente a trombocitose (MANGIERI, 2009).

A trombocitopenia corresponde a neoplasias linfoproliferativas como o linfoma, neoplasias de grande tamanho, hemangiossarcoma e a neoplasias produtoras de estrógenos como o sertolioma; por consequência de imunossupressão, exérese cirúrgica da neoplasia, transfusão sangüínea, tratamento quimioterápico, com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009). A trombocitopenia imunomediada paraneoplásica pode estar associada ao mastocitoma (SCOTT et al., 1996).

A trombocitose, entretanto, associa-se ao carcinoma gástrico, de cólon, de pulmão e as doenças mieloproliferativas (MANGIERI, 2009).

Ocorrem também casos de coagulação intravascular disseminada ou CID, comumente silenciosa, caracterizada por excesso de trombina e formação de plasmina, causando o consumo de plaquetas, fatores de coagulação e inibidores, e hiperfibrinólise secundária, relacionada às células neoplásicas que produzem tromboplastina, proteases específicas e fator tecidual através da ação dos monócitos e macrófagos, em resposta a antígenos neoplásicos; e que depositam plaquetas e fibrina (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009; MARUYAMA et al., 2004). Mas, também, podem ser relacionadas ao excesso de microtrombos, que provocam maior consumo de plaquetas e fatores de coagulação, isquemia tecidual e correspondente a necrose subsequente, dano endotelial com maior depósito de fibrina e plaquetas e à anemia hemolítica microangiopática (MANGIERI, 2009), associados, freqüentemente, a tumores que causam trombocitopenia, trombocitose, CID, disfunção plaquetária, mudanças na agregação plaquetária, ou até hiperheparinemia; como o carcinoma nasal, o carcinoma de tireóide, os tumores pulmonares primários, os carcinomas intra-abdominais, o carcinoma inflamatório infiltrativo agudo mamário, o mastocitoma e o hemangiossarcoma (ANDERSON et al., 1999; BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009). A incidência de CID em cães com tumores malignos é de, aproximadamente, 10% (BERGMAN, 2007; MARUYAMA et al., 2004). Mas em cães com tumores malignos sólidos como: hemangiossarcoma, carcinoma de glândula mamária e adenocarcinoma pulmonar, a incidência de CID é de 12,2%, ou seja, significativamente maior do que em cães com outros tumores malignos (MARUYAMA et al., 2004).

1.9. Imunossupressão Paraneoplásicas

A imunossupressão pode ser considerada paraneoplásica quando ocorre a produção de bloqueadores de anticorpos ou linfócitos pela neoplasia, e sua gravidade é diretamente proporcional ao tamanho tumoral. Normalmente, está associada a neoplasias como melanoma, osteossarcoma e tumor venéreo transmissível (MANGIERI, 2009).

1.10. Alterações Paraneoplásicas da Urinálise

Na medicina, no exame de urinálise, 6-10% dos pacientes com câncer apresentam glomerulonefrite e proteinúria, caracterizando glomerulonefrite paraneoplásica, normalmente associada ao carcinoma de pulmão e ao carcinoma do trato gastrointestinal. Na medicina veterinária, a glomerulonefrite paraneoplásica é incomum, porém, a glomerulonefrite de imunocomplexos tem sido relatada em cães com policitemia vera e em um cão com leucemia linfocítica (BERGMAN, 2007).

1.11. Alterações Paraneoplásicas Cutâneas

A síndrome paraneoplásica cutânea, no homem, normalmente aparece antes do diagnóstico da neoplasia primária, e, possivelmente, esta correlacionada com alterações moleculares no DNA de futuras células potencialmente cancerígenas (AZULAY et al., 2000).

As Síndromes Paraneoplásicas, no homem, podem apresentar-se de forma cutânea papuloescamosa, estando associada a neoplasias de órgãos internos, e tendo a evolução do seu quadro de acordo com o tratamento do tumor. Conforme o tratamento do paciente oncológico, as lesões dermatológicas podem diminuir, desaparecer e até mesmo reincidir quando houver recorrência tumoral. A paquidermatoglifia adquirida ainda não possui uma etiopatogenia definida, mas apresenta-se como uma ceratodermia palmoplantar de espessamento aveludado, com acantose, hiperkeratose e, possível, deposição perivascular de mucina na derme (RIBAS et al., 2007). Segundo Ribas et al. (2007), 94% dos pacientes com paquidermatoglifia adquirida não familiar apresentavam o tipo histológico tumoral classificado como carcinoma; 53% carcinoma pulmonar e 35% carcinoma gástrico.

Os Síndromas de Sweet podem sugerir forma paraneoplásica em 15% dos casos, quando 85% deles representam doenças mielo ou linfoproliferativas, como leucemias mieloblásticas agudas em 50%, linfomas em 11%, síndromas mielodisplásicas em 9% e, os demais 15%, divididos entre tumores sólidos e genitourinários. Suas alterações dérmicas variam de placas e nódulos, às lesões vesico-bolhosas, ulceradas e dolorosas em região de tronco, membros pélvicos e mucosa oral em casos de neoplasias hematológicas; além de alterações de hipohemoglobinemia, trombocitopenia, apirexia, raramente neutropenia com agranulocitose, embora associada a altos graus de malignidade (COELHO et al., 2007).

Em cães, as síndromes paraneoplásicas cutâneas associadas a neoplasias pancreáticas são raras. No entanto, Farias et al. (2008) relatou o caso de um cão com necrose epidérmica metabólica (NEM) decorrente de um glucagonoma no qual o diagnóstico se deu por avaliação dos sinais clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímico, os quais obtiveram resultado positivo para sinaptofisina (SY38) e cromogranina (LK2H10). Os sinais clínicos freqüentes da NEM são lesões erosivas ou ulceradas, escamosas; crostas ceratóticas espessas – em regiões articulares, mucocutâneas e de proeminências ósseas; os coxins, por exercerem contato contínuo – apresentam-se ceratóticos, edemaciados, crostosos e fissurados. Tal quadro tende a regredir quatro meses após a exérese do tumor primário, sendo que em humanos, a ocorrência de metástase hepática chega a 75% dos casos, o que reduz o número de pacientes operados para 30% dos casos. Por isso, observou-se que a suplementação dietética (com zinco, aminoácidos e ácidos graxos) tanto em cães, quanto no homem, tende a amenizar as lesões dermatológicas.

Existem alterações cutâneas paraneoplásicas com predisposição racial. O Pastor Alemão pode desenvolver dermatofibrose nodular associada a neoplasias renais, leiomioma uterino múltiplo e carcinoma pancreático caracterizado por: nódulos cutâneos múltiplos pré-câncer, em região de membros (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009). Segundo Langohr et al. (2002), a síndrome paraneoplásica da dermatofibrose nodular, associada ao cistoadenocarcinoma renal, em machos da raça Pastor Alemão, é rara, hereditária e autossômica dominante, podendo estar relacionada com mutações nos genes supressores tumorais e vir a ocasionar lesões nodulares de até 5,0 cm de diâmetro, raramente alopecicas, hiperpigmentadas e

ulceradas, localizadas em membros, cabeça, pescoço, região ventral do tronco, e em região de dígitos e interdígito, onde pode provocar claudicações. Também ocorrem alterações cutâneas paraneoplásicas com abrangência geral da espécie canina como o pênfigo foliáceo que apresenta vesículas intra-epidérmicas e erosões em pele e mucosa oral, associado ao linfoma, tumor de células de Sertoli e ao carcinoma mamário, o eritema cutâneo multiforme correlacionado ao carcinoma de pulmão e ao feocromocitoma e a dermatite esfoliativa associada ao timoma, caracterizada por eritema, dermatite descamativa não pruriginosa em regiões de cabeça, abdome e membros (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009).

1.12. Alterações Paraneoplásicas Neurológicas

As síndromes paraneoplásicas no homem possuem fisiopatologia desconhecida, mas acredita-se que sejam alterações imunomediadas, podendo representar quadros de susceptibilidade genética relacionada à alta porcentagem de anticorpos sistêmicos, cuja ação pode ser causadora da resposta imune, ou simplesmente de marcador tumoral (BARDY et al., 2000).

Em um estudo com duração de três anos com mulheres apresentando carcinoma de ovário, houve somente 3% de casos de síndromes paraneoplásicas, dentre degeneração cerebelar paraneoplásica subaguda, opsoclônus e encefalite límbica. Outras neoplasias também podem apresentar degeneração cerebelar paraneoplásica subaguda, como carcinoma mamário, carcinoma de pulmão de pequenas células e linfoma, no homem, caracterizadas por sinais e sintomas de náusea, vômito, desmaios, disfagia, tonteira, ataxia, disartria e alterações visuais; por destruição de grande parte das células de Purkinje e astrogliose, com possível desmielinização do cerebelo e de colunas posteriores a medula; podendo estar associadas a anticorpos como Anti-Hu ou ANNA-1, Anti-Yo ou PCA-1, Anti-Ri ou ANNA-2, Ani-CV2, CRMP5 e proteínas Anti-Ma (BARDY et al., 2000; DALMAU, ROSENFELD, 2008).

Casos de opsoclônus-myoclonus são comuns e envolvem neoplasias como neuroblastoma, em aproximadamente 50% dos casos em crianças, e câncer de pulmão de pequenas células, câncer de mama e ovário em adultos, caracterizados por sinais e sintomas de arritmia, confusão mental, ataxia cerebelar, tremor,

encefalopatia e mioclonia, podendo estar associadas a anticorpos como Anti-Ri ou ANNA-2 (DALMAU, ROSENFELD, 2008).

Na encefalite límbica humana, as neoplasias envolvidas são câncer de pulmão de pequenas células, neoplasias de células testiculares germinativas, timoma, teratoma e linfoma de Hodgkin's, os quais podem ser reconhecidos por sinais e sintomas de: distúrbios do sono, apreensão, alucinações, perda da memória curta que pode progredir para a demência, podendo estar associadas a anticorpos como Anti-Hu ou ANNA-1, proteínas Anti-Ma e Anti-anfifisina (DALMAU, ROSENFELD, 2008).

As neuropatias, como síndromes paraneoplásicas, ao contrário da medicina, não são tão freqüentes em animais, mas podem envolver o sistema nervoso central como por exemplo: na encefalite límbica, na degeneração cerebelar, na mielinólise pontinocentral e na mielopatia necrotizante subaguda e/ou o sistema nervoso periférico como por exemplo: na neuropatia sensorimotora, na neuropatia sensorial subaguda e na miastenia gravis (RODIGHERI et al., 2008).

Normalmente, a ocorrência destas neuropatias esta associada a um tipo histológico de neoplasia, tanto em pequenos animais, quanto no homem, como: o carcinoma broncogênico, o carcinoma mamário e o linfoma (RODIGHERI et al., 2008).

Nos cães, o carcinoma broncogênico representa 59%, o adenocarcinoma mamário 48%, o melanoma 47%, o insulinooma 39%, o osteossarcoma 39% e o mastocitoma 32% dos casos de neuropatias paraneoplásicas, com sinais clínicos de fraqueza, intolerância ao exercício, hipotonia muscular, paresia ou paralisia de membros torácicos e/ou pélvicos, atrofia muscular neurogênica e reflexos espinhais reduzidos ou ausentes (RODIGHERI et al., 2008), e freqüentemente causam alterações nas fibras neuronais, como desmielinização, vasculite e degeneração axonal (BERGMAN, 2007; RODIGHERI et al., 2008).

Segundo Bergman (2007) e Mangieri (2009) as alterações neurológicas paraneoplásicas em cães normalmente são as polineuropatias, raras, e a miastenia gravis, congênitas ou adquiridas. As neoplasias associadas ao primeiro caso são adenocarcinoma de tireóide, carcinoma de tireóide, neoplasias pulmonares primárias, linfoma, leucemia, mieloma múltiplo, hemangiossarcoma, carcinoma pancreático, insulinooma, mastocitomas, melanoma, tumores mamários, leiomiossarcoma e adenocarcinoma prostático correlacionados à desmielinização

axonal ou até mesmo degeneração axonal. As neoplasias associadas ao segundo caso são timomas, carcinomas de ducto biliar e osteossarcomas os quais ocasionam a formação de anticorpos contra os receptores nicotínicos da placa neuromuscular.

A miastenia gravis apresenta sinais de fraqueza muscular intermitente, intolerância a exercícios, disfagia e megaesôfago, possivelmente secundário a pneumonia aspirativa, podendo, no homem, comprometer os músculos, extra-ocular e bulbar (BERGMAN, 2007; GOULART, SMALETZ, 2008).

1.13. Processos Metastáticos ou Paraneoplásicos

Todo e qualquer paciente oncológico pode sofrer disseminação de células neoplásicas pela circulação sanguínea, linfática, aérea e transpleural, devendo-se, então, realizar o exame radiográfico, método diagnóstico rápido, simples, não invasivo, de resultado imediato e de baixo custo e exames laboratoriais e patológicos, capazes de auxiliar no diagnóstico, na terapêutica, no prognóstico e na estimativa segura do tempo de sobrevivência do animal (SOAVE et al., 2008).

Na avaliação radiográfica de qualquer paciente neoplásico deve-se observar o pulmão em suas três incidências: ventro-dorsal, lateral direita e lateral esquerda, para poder visualizar alguma massa solitária, nódulos múltiplos, consolidação de lobos pulmonares e padrões reticulonodulares difusos de todos os lobos; por exemplo. Segundo radiologistas, conforme o padrão radiográfico encontrado, é possível ter uma idéia de qual neoplasia esta sendo apresentada pelo paciente embora não se possa utilizá-la como método patológico de avaliação neoplásica, ou seja, dever-se-á sempre realizar exames citológicos e histopatológicos de cada neoplasia. Conforme sua descrição, pode-se dizer que pequenos nódulos miliares múltiplos, normalmente caracterizam metástases de adenocarcinoma mamário, o que padrões intersticiais difusos representam o carcinoma de célula bronquiolar, linfoma ou mastocitomas, que padrões reticulonodulares indicam linfoma e que grandes radiopacidades em formato de “bala de canhão” caracterizam metástases decorrentes de osteossarcomas (KEALY, MACALLISTER, 2005; MORRIS, DOBSON, 2007). Além disso, alguns autores acreditam que os cães desenvolvem, com maior frequência, neoplasias no pulmão direito em lobo caudal; enquanto que os gatos desenvolvem mais comumente neoplasias no pulmão esquerdo, embora concordem que ambos os pulmões possam ser acometidos na mesma proporção (SALES et al.,

2005). Além do diagnóstico radiográfico, em alguns casos é possível realizar a ultrasonografia torácica para visualização de tumores pulmonares, quando estes estiverem intimamente ligados à parede torácica, ou diafragma, ou ainda se houver efusão pleural (MORRIS, DOBSON, 2007).

As micrometástases, focos iniciais de metástases menores que 0,5 cm, não são diagnosticados radiograficamente devido às possíveis sobreposições com o parênquima pulmonar e/ou demais tecidos, pouco contraste entre a área neoplásica e o parênquima pulmonar, possíveis focos de atelectasia pulmonar, entre outros. Por isso, o método radiográfico não é totalmente eficaz e não pode ser utilizado como método único para descartar a hipótese de micrometástases. Em um paciente que foi radiografado deve-se fazer, por exemplo, uma tomografia computadorizada do pulmão, para se ter certeza de que o pulmão não foi acometido por algum processo neoplásico (XAVIER et al., s.d.).

Em casos de ultra-sonografia abdominal para observação hepática, esplênica, renal, gastrointestinal, adrenal e linfóide; deve-se tomar o cuidado na conclusão diagnóstica, pois às vezes alterações hepáticas compatíveis com hepatite crônicas e processos metastáticos podem significar alterações de congestão venosa paraneoplásica, as quais só poderão ser diferenciadas histopatologicamente e poderão estar freqüentemente associadas a neoplasias mamárias e a neoplasias ósseas como o osteossarcoma (MANGIERI, 2009).

Considerações Finais

Conclui-se que as síndromes paraneoplásicas são dificilmente caracterizadas, tanto na medicina, quanto na medicina veterinária, devido a uma série de fatores, como baixa incidência de pacientes apresentando a síndrome, dificuldade para estabelecer diagnóstico definitivo, ocorrência de estabilização ou remissão espontânea, ausência de modelos experimentais e patogênese desconhecida. Por isso, na maioria das vezes são relatadas síndromes paraneoplásicas cutâneas na medicina veterinária, devido à facilidade de identificação de um possível problema por parte do proprietário.

Além disso, por se tratar de uma síndrome pouco conhecida, de amplitude variada, muitas vezes a realização de exames complementares de triagem torna-se

inviável, devido ao alto custo, acarretando maior número de ocorrências de falso negativo correlacionados a síndromes paraneoplásicas.

Referências

ANDERSON, G.M.; LANE, I.; FISCHER, J.; LOPEZ, A. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. **Canadian Veterinary Journal**, v.40, p.341-342, may, 1999.

ARGILÉS¹, J.M.; BUSQUETS, S.; LOPEZ-SORIANO, F.J. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.6, n.4, p.401-407, 2003.

ARGILÉS², J.M.; MOORE-CARRASCO, R.; FUSTER, G.; BUSQUETS, S.; LOPEZ-SORIANO, F.J. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.35, n.4, p.405-9, 2003.

AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R.; ABULAFIA, L.A. Sinais malignos na pele *versus* síndromes paraneoplásicas cutâneas: revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro**, v.75, n.5, p.621-630, setembro/outubro, 2000.

BARDY, F.B.; CAGY, M.; POMPEU FILHO, F.; LAMARCA, J.E.; RABINOVITZ, M.; GODOY, J.M. Degeneração Cerebelar Subaguda Paraneoplásica. Relato de Caso. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, Rio de Janeiro, v.58, n.3-A, p.764-768, 2000.

BERGMAN, P.J. Chapter 5: Paraneoplastic Syndromes. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**, Philadelphia, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.77-89, 2007.

BRUERA, E.; STRASSER, F.; PALMER, J.L.; WILLEY, J.; CALDER, K.; AMYOTTE, G.; et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia / cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Oncology**, v.21, n.1, p.129-34, 2003.

CARCIOFI, A. C.; BRUNETTO, M.A. Capítulo 38: Alterações Metabólicas e Manejo Nutricional do Paciente com Câncer. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.572-595, 2009.

CARDOSO, M.J.L.; MACHADO, L.H.A.; MOUTINHO, F.Q.; PADOVANI, C.R. Linfoma Canino – Achados Clínico-Patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.25-29, 2004.

COELHO, S.; GONÇALO, M.; CORTESÃO, E.; LEITÃO, S.; FIGUEIREDO, A. Síndrome de Sweet associado a doença mieloproliferativa. Casos Clínicos. **Medicina Cutânea Ibérica Latina Americana**, Coimbra, v.35, n.4, p.185-188, 2007.

CONTINENTE, A.J.C.; PLUVINS, C.C.; MARTINEZ, C.V. Nutrición y neoplasias digestivas. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.17, supl. 1, p.53-63, 2002.

COSTA, F.S.; MACHADO, F.M.; PEREIRA, B.J.; VESCOVI, L.A.; MAIO, F.G.; ALVES, A. Osteopatia Hipertrófica – relato em cão jovem. **PUBVET, publicações em medicina veterinária e zootecnia**, v.2, n.17, abril, 2008.

COSTA, L.J.M.; VARELLA, P.C.S.; GIGLIO, A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. **Revista Paulista de Medicina**, v.120, n.4, p.113-120, 2002.

DALECK, C.R.; ROCHA, N.S.; FURLANI, J.M.; CESAR, J.R.F. Capítulo 16: Mastocitoma. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.282-292, 2009.

DALMAU, J.; ROSENFELD, M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS. **Lancet Neurology**, Philadelphia, v.7, n.4, p.327-340, abril, 2008.

DAVIS, M.P.; DREICER, R.; WALSH, D.; LAGMAN, R.; LEGRAND, S.B. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. **Journal of Clinical Oncology**, v.22, n.8, p.1510-1517, 2004.

DÍAZ, R.; APARICIO, J.; MENDIZÁBAL, A.; FAUS, M.; FLEITAS, T.; APARISI, F.; MARTÍN, M. Paraneoplastic Hyperinsulinism and secondary hypoglycaemia in a patient with advanced colon cancer: A rare association. **World Journal of Gastroenterology**, v.14, n.12, p.1952-1954, march, 2008.

DUARTE, R.; NIERO, R.; DORETTO, J.S.; MANZAN, R.M.; KOGIKA, M.M. Eritrocitose associada ao tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v.58, n.6, p.1018-1023, 2006.

FARIAS, M. R. de; CAVALCANTE, C.Z.; WERNER, J.; ROCHA, N.S.; SILLAS, T. Síndrome do Glucagonoma em cão. Caso Clínico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São José dos Pinhais, v.83, n.2, p. 146-150, 2008.

FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, Á.E.; DE NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica de cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo Experimental. **ARS Veterinária Jaboticabal**, São Paulo, v.24, n.1, p.001-008, 2008.

FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M. de; BARROS, C.S.L. de Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.5, p.895-899, 2002.

FORGA, L.; ANDA, E.; ESTEBAN, J.P.M. de Síndromes hormonales paraneoplásicas. Paraneoplastic hormone syndromes. **Anales Del Sistema Sanitario De Navarra**, Pamplona, v. 28, n. 2, p. 213-226, 2005.

FUCHS, V.; BARBOSA, V.; MENDONZA, J.; VARGAS, A.; AMANCIO, O.; HERNÁNDEZ-CUÉLLAR, A.; ARANA-RIVERA, E. Original. Evaluación del impacto de um tratamiento nutricional intensivo sobre El estado nutricional de pacientes com câncer de cabeza y cuello em estágio III y IV. **Nutrición Hospitalaria**, México, v.23, n.2, p.134-140, 2008.

GARÓFOLO, A.; ARAGÃO, K.S.M.; MAIA, O.S.; LOPEZ, F.A.; PETRILLI, A.S. Aceitação da suplementação oral e resposta sobre o estado nutricional em crianças

e adolescentes desnutridos com câncer. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.17, n.1, p.1-8, 2002.

GOULART, L.S.S. de A.; SMALETZ, O. Síndromes reumáticas paraneoplásicas. **Einsten**, São Paulo, v.6, supl.1, p.98-101, 2008.

GRILLO, T.P.; BRANDÃO, C.V.S.; MAMPRIM, M.J.; JESUS, C.M.N. de; SANTOS, T.C.; MINTO, B.W. Hypertrophic osteopathy associated with renal pelvis transitional cell carcinoma in a dog. Case Report. **The Canadian Veterinary Journal**, v.48, p.745-747, july, 2007.

INUI, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. **CA Cancer Journal of Clinical**, v.52, p. 72-91, 2002.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. Capítulo 3: O tórax. IN: **Radiologia e Ultrasonografia do cão e do Gato**. Editora Manole. Barueri: SP, p.178 e 179, 2005.

KRÜGER, R.D. **Policitemia em cães e gatos**. Porto Alegre, 2007. 57p. Monografia (Especialização em Análises Clínicas Veterinárias), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

LANGOHR, I.M.; IRIGOYEN, L.F.; SALLES, M.W.S.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.S.L. de Cistoadenocarcinoma renal e dermatofibrose nodular em cães Pastor Almeão: 4 casos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.4, p.621-626, 2002.

LOBO e SILVA, M.A.M.; MANZAN, R.M.; DORETTO, J.S.; TAVARES, A.B.M.M.; CAVALCANTI, J.N. Níveis de Cálcio sérico de cadelas portadoras de tumor de mama. **Boletim de Medicina Veterinária**, UNIPINHAL, Espírito Santo do Pinhal, SP, v.1, n.1, p.33-39, janeiro/dezembro, 2005.

MANGIERI, J. Capítulo 14: Síndromes Paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.238-249, 2009.

MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.66, n.5, p.573-575, 2004.

MICHEL, K.E.; SORENMO, K. SHOFER, F.S. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, p.692-695, 2004.

MORLEY, J.E. Pathophysiology of anorexia. **Clinics in Geriatric Medicine**, v.18, n.4, p.661-73, 2002.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Capítulo 4: Pele. IN:___**Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p. 49-67, 2007.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Capítulo 6: Sistema Esquelético. IN:___**Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p. 79-93, 2007.

OCKENGA, J.; PIRLICH, M.; GASTELL, S.; LOCHS, H. Tumoranorexie - tumorkachexie bei gastrointestinalen tumoren: standards und visionen. **Z Gastroenterol**, v.40, n.11, p.929-36, 2002.

PALAPATTU, G.S.; KRISTO, B.; RAJFER, J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: The many faces of renal cell carcinoma. **Reviews in Urology**, v.4, n.4, p.163-170, 2002.

RAMOS, R. dos S.; MACHADO, L.H. de A.; CONCEIÇÃO, L.C. da; HECKLER, M.C.T. Estudo da Prevalência das Principais Síndromes Paraneoplásicas de 14 Cães com Linfoma – Relato de Casos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.38-39, 2008.

RIBAS, C. R. **Estudo Retrospectivo do Carcinoma Espinocelular em Cães e Gatos Atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia – PUCPR entre o período de junho de 2001 e março de 2007**. São José dos Pinhais, 2007.

84 f. Monografia (Especialização em Oncologia) – Setor de Ciências Agrárias e Ambientais, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

RIBAS, J.; ALMEIDA, M.F. de; PEIXOTO, L. de F.A. de A.; LIMA, W. de C. Dermatologia comparativa: paquidermatogliafria adquirida associada a carcinoma gástrico avançado. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Manaus, v. 82, n. 6, p. 582-583, 2007.

RODIGHERI, S. M.; DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; FERNANDES, S.C.; DE NARDI, A.B.; CESAR, J.R.F.; CASTRO, J.H.T. de Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.3, p.819-822, mai-jun, 2008.

SALES, J. P.; PONTES, J.V.; CARVALHO, A.P. Neoplasias primárias do pulmão em canídeos a propósito de três casos submetidos à cirurgia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias (RPCV)**, Lisboa, v.100, n.553-554, p.95-102, 2005.

SAMUELS, S.E.; KNOWLES, A.L.; TILIGNAC, T.; DEBITON, E.; MADELMONT, J.C.; ATTAIX, D. Protein metabolism in the small intestine during cancer cachexia and chemotherapy in mice. **Cancer Research**, v.60, p.4968-74, 2000.

SGARBIERI, V.C.; PACHECO, M.T.B. Revisão: Alimentos Funcionais Fisiológicos. **Brazilian Journal of Food Technology**, São Paulo, v.2, n.1-2, p.7-19, 1999.

SILVA, C.R. de M.; NAVES, M.M.V. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. Revisão. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.14, n.2, p.135-143, maio-agosto, 2001.

SILVA, M. P. N. da Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Maceió, v.52, n.1, p.59-77, 2006.

SOAVE, T.; SOUSA, D.P. de; MORENO, K.; BELONI, S.N.E.; GONZÁLES, J.R.M.; GROTTI, C.C.B.; REIS, A.C.F. dos A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.29, n.2, p.399-406, abr./jun., 2008.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Capítulo 19: Tumores Neoplásicos e Não-Neoplásicos. IN: **__Dermatologia de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro, Interlivros, Quinta edição, p. 928, 936 e 988-995, 1996.

TEIXEIRA, M.H. Benefícios de uma dieta quimicamente definida com baixo teor de resíduos para pacientes com tumor de canal anal submetidos à radioquimioterapia associada. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Maceió, v.48, n.3, p.405-415, 2002.

TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K.; Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Mastocitoma. IN: **__Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina**. São Paulo, Manole, Segunda Edição, p.936-937, 2003.

TISDALE, M.J. Cachexia in cancer patients. **Nature Reviews Cancer**, v.2, n.11, p.862-71, 2002.

TISDALE, M.J. The 'Cancer Cachetic Factor'. **Supportive Care in Cancer**, v.11, n.2, p.73-8, 2003.

UEHARA, C.; JAMNIK, S.; SANTORO, I. L. Câncer de Pulmão. Simpósio: Doenças Pulmonares – Capítulo IX. **Medicina**, Ribeirão Preto, 31: p.266-276, abr./jun., 1998.

WAITZBERG, D.L.; BAXTER, Y.C. Custos do tratamento de pacientes recebendo terapia nutricional: da prescrição à alta. **Revista Nutrição em Pauta**, São Paulo, v.12, n.67, p.18-30, 2004.

XAVIER, F. da S.; SPADER, M.B.; FERREIRA, L. das N.; SILVA, F.da S. e; MORAES, E.S.; BITTENCOURT, C.S.G.P.; CARAPETO, L.P. Estudo Retrospectivo das Neoplasias Pulmonares Diagnosticadas no Setor de Radiodiagnóstico do HCV-UFPel no período de fevereiro de 2003 a agosto de 2006. Pelotas, s.d.

YOUNES, R.N.; NOGUCHI, Y. Pathophysiology of cancer cachexia. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, v.55, n.5, p.181-93, 2000.

CAPÍTULO 2

**ALTERAÇÕES CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS,
CITOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS E ESTADIAMENTO DE
CÃES COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS**

(Clinical, Epidemic, Cytologic, Histologic And Estadiamento
Alterations of Dogs with Mammary Neoplasias)

Alterações Clínicas, Epidemiológicas, Citológicas, Histológicas e Estadiamento de Cães com Neoplasias Mamárias

(Clinical, Epidemic, Cytologic, Histologic And Estadiamento Alterations of Dogs with Mammary Neoplasias)

Cristina Rauen Ribas¹ Peterson Triches Dornbusch² Marconi Rodrigues de Faria³
Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk⁴ Silvana Maris Cirio⁵

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Bolsista Capes – CNPq, Médica Veterinária, ribas-cr@bol.com.br;

² Doutor em Clínica e Cirurgia Equina – UFPR; Med. Vet., petriches@gmail.com;

³ Mestre em Semiologia Clínica e Dermatologia de Pequenos Animais – PUCPR; Med. Vet., marconi.farias@pucpr.br;

⁴ Doutor em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais e Equinos – UFPR; Med. Vet., fwouk@ufpr.br;

⁵ Doutora em Anatomia Patológica Veterinária – PUCPR; Med. Vet., silvana.cirio@pucpr.br;

Resumo

As neoplasias de glândulas mamárias são comumente encontradas na rotina da clínica médica de pequenos animais, sendo superadas apenas por neoplasias de pele. Neste estudo, do total de 70 cães avaliados, 36 desenvolveram neoplasias mamárias, 10 desenvolveram mastocitoma cutâneo e 24 desenvolveram outras neoplasias. A epidemiologia das neoplasias mamárias baseia-se principalmente no acometimento de cadelas não castradas ou castradas após váriosaios, na faixa etária geriátrica, sem qualquer predisposição racial. Etiologicamente desenvolve-se a partir da produção de estrógeno e progesterona em progressão geométrica a cada ciclo estral apresentado durante a vida da cadela. O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos, citológicos, histopatológicos e o estadiamento de 36 cadelas acometidas com neoplasias mamárias. Neste estudo, observou-se que 88,88% das cadelas avaliadas não eram castradas e que a média de idade total foi equivalente a 9,9 anos, sem diferença entre porte e idade, acometendo animais obesos, e com maior acometimento de cadelas sem raça definida, as quais compreendem o maior número de animais atendidos na Unidade Hospitalar estudada. Conclui-se que a incidência de neoplasias mamárias, neste estudo, foi equivalente a 51%, de todos os pacientes portadores de neoplasias atendidos no Serviço de Oncologia estudado, estando o adenocarcinoma presente em quase metade das massas tumorais avaliadas, caracterizando grande importância casuística na clínica de pequenos animais.

Palavras-chave: síndrome paraneoplásica, oncologia, neoplasias mamárias.

Abstract

The neoplasias of mammary glands are commonly found in the routine of the medical clinic of small animals, being just overcome by skin neoplasias. In this study, of the total of 70 appraised dogs, 36 developed mammary neoplasias, 10 developed cutaneous mast cell tumor and 24 developed other neoplasias. The epidemiology of the mammary neoplasias bases mainly on the attack of female dogs not castrated or castrated after several ruts, in the geriatric age group, without any racial predisposition. Etiologically she grows starting from the estrogen and progesterone production in geometric progression to each estral cycle presented during the female dog's life. The objective of this study was to analyze the clinical, epidemic, cytological, histopathologic and the estadiamento aspects of 36 female dogs attacked with mammary neoplasias. In this study, it was observed that 88,88% of the appraised female dogs were not castrated and that the average of total age was equivalent to 9,9 years, without difference between load and age, attacking obese animals, and with larger attack of female dogs without defined race, which understand the largest number of animals assisted in the Hospitalar Unit studied. It is ended that the incidence of mammary neoplasias, in this study, was equivalent to 51%, of all the patients neoplasias bearers assisted in the Service of Oncology studied, being the present adenocarcinoma in almost half of the masses appraised tumorais, characterizing great casuistical importance in the clinic of small animals.

Key-words: paraneoplastic syndrome, oncology, mammary neoplasias.

Introdução

A neoplasia mamária, ou câncer de mama, como é denominado na medicina, representa uma grande importância no estudo oncológico comparativo, já que ocorre com frequência em mulheres e cadelas, e os tumores apresentam relativa semelhança (ARAÚJO et al., 2007; CARVALHO et al., 2008). Sua incidência vem aumentando mundialmente, e, no Brasil, no ano de 2006, o carcinoma mamário foi o mais incidente com risco de aproximadamente 52 mulheres acometidas para cada 100.000 avaliadas (NASTRI et al., 2008; VIEIRA et al., 2008).

Na veterinária, o câncer de mama representa uma das mais frequentes neoplasias na espécie canina, afetando principalmente as fêmeas, com uma incidência de 25-50% dos casos, correspondendo à metade das neoplasias múltiplas malignas (DALECK et al., 1998; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; QUEIROGA, LOPES, 2002; RIBAS, 2007; SCHAFFER et al., 1998; TILLEY, SMITH JR., 2003).

Segundo Schaffer et al. (1998), as neoplasias mamárias raramente ocorrem antes dos 25 anos nas mulheres e antes dos 5 anos nas cadelas, sendo mais prevalente depois da menopausa nas mulheres, e, entre 10-11 anos, nas cadelas.

A neoplasia mamária é uma neoplasia originária da glândula mamária, composta de ductos epiteliais e alvéolos circunscritos por células mioepiteliais, envoltas por tecido conjuntivo estromal. Etiologicamente, apresenta alta correlação com a produção de hormônios, como estrógeno, progesterona e hormônio do crescimento, haja vista que animais castrados precocemente, antes do primeiro cio, apresentem baixa incidência tumoral (DE NARDI et al., 2009; LANA et al., 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; SCHAFER et al., 1998; TILLEY, SMITH JR., 2003).

Ocorre comumente em animais geriátricos, com média de 7 a 12 anos de idade, não castrados ou castrados após vários ciclos estrais, acometendo diferentes raças principalmente Poodles, Daschund, Pastores Alemães, Cocker Spaniels e cães sem raça definida. Raramente acomete machos, apresentando risco de 1%, ou menos, em relação às fêmeas, ou seja, um macho para cada 99 fêmeas (DE NARDI et al., 2009; LANA et al., 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; TAYLOR et al., 1976).

Na medicina, o gene p53 de supressão tumoral é o mais freqüentemente mutado, mas, em cães com neoplasias mamárias, esta mutação varia de 15 a 30% (PINTO, 2009). Sabe-se, também, que, nas mulheres, os tumores variam de tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando tumores pequenos no início da menstruação e na menopausa; e que, nas cadelas, o estrógeno aumenta a proliferação celular dos tumores mamários em maior quantidade comparado a progesterona (FONSECA, DALECK, 2000).

O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos, citológicos, histopatológicos e o estadiamento de 36 cadelas avaliadas com neoplasias mamárias.

Materiais e Métodos

Do total de 70 cães atendidos em um serviço de Oncologia Veterinária, no primeiro semestre de 2009, na região metropolitana de Curitiba, foram selecionadas 36 cadelas, de diferentes raças e idades, portadoras de neoplasias mamárias.

Os animais foram divididos quanto ao peso, em três grupos: pequeno porte até dez quilos, médio porte de 11 a 25 quilos e, grande porte acima de 25 quilos.

Foi avaliado ainda, o escore corporal em quatro graus: Grau 4 – obeso, Grau 3 – acima do peso, Grau 2 – peso ideal, Grau 1 – caquético ou abaixo do peso (MULLER et al., 2008).

As cadelas foram examinadas logo após a chegada, encontrando-se em jejum hídrico e alimentar, para realização dos exames clínico e laboratoriais. Avaliaram-se o histórico clínico e oncológico, o tempo de evolução até a consulta, a frequência respiratória (FR), a frequência cardíaca (FC), o estado de hidratação, a coloração de mucosas, o tempo de preenchimento capilar (TPC), os linfonodos superficiais, a temperatura retal (TR), e o estado de alerta, além dos sistemas cardiovasculares, respiratórios, tegumentares, gastrointestinais, urinários, reprodutivos, neurológicos e ortopédicos.

No sistema respiratório, verificou-se a presença de secreção nasal, epistaxe, hemoptise, tosse, espirro, cianose, síncope, dor torácica, aumento ou diminuição de sons broncovesiculares, crepitações, sibilos e estridores pulmonares e outras alterações relevantes, como posição ortopnéica.

No sistema tegumentar averiguou-se, às glândulas mamárias, conforme o quadro 1.

Avaliação das Glândulas Mamárias Acometidas por Processos Neoplásicos					
Número de Glândulas Mamárias Acometidas	Apenas uma mama				
	Algumas mamas				
	Todas as mamas				
Número de Cadeias Mamárias Acometidas	Cadeia Mamária Direita			Cadeia Mamária Esquerda	
	M1/M2/M3/M4/M5			M1/M2/M3/M4/M5	
Apresentação das Massas	Placa	Nódulo	Tumor	Miliares	
Tamanho	Diâmetro de cada massa				
Presença de	Calor	Eritema	Dor à palpação	Crostas	Exulceração
Presença de Prurido	Leve – esporádico		Moderado – freqüente		Intenso – contínuo
Consistência da Massa	Firme		Flutuante		Variável
Presença de Exsudação	Sanguinolenta		Purulenta		Sanguino-purulenta
Abrangência da Massa	Epidermal	Epidermo-dermal	Dermo-subcutânea		Subcutânea
Acometimento de Linfonodos	Submandibulares	Pré-escapulares	Axilares	Inguinais	Poplíteos

Quadro 1. Avaliação das glândulas mamárias acometidas por tumores das cadelas estudadas, M1= glândulas mamárias torácicas craniais, M2= glândulas mamárias torácicas caudais, M3= glândulas mamárias abdominais craniais, M4= glândulas mamárias abdominais caudais e M5= glândulas mamárias inguinais.

Na avaliação radiográfica averiguou-se a presença de metástases ou massas pulmonares, com três incidências: ventro-dorsal, lateral direita e lateral esquerda. Foram realizados, ainda, exames ultra-sonográficos para a pesquisa de massas na cavidade abdominal.

Todas as massas foram avaliadas por meio de exame citológico realizado por técnica de aspiração por agulha fina de insulina, segundo a técnica descrita por BASSO et al., 2008.

O exame histopatológico foi realizado em todas as cadelas, como método diagnóstico definitivo.

O estadiamento dos animais estudados com neoplasias mamárias seguiu a classificação de De Nardi et al. (2009), Lana et al. (2007) e Pinto (2009), conforme descrito no quadro 2.

Estadiamento		Apresentação Tumoral		Tempo de Sobrevida	Taxa de Recorrência
Estádios	I	T ₁ , N ₀ , M ₀	T ₁ : tumor < 3 cm ø	500 dias	24%
	II	T ₂ , N ₀ , M ₀	T ₂ : tumor entre 3 e 5 cm ø	420 dias	68%
	III	T ₃ , N ₀ , M ₀	T ₃ : tumor > 5 cm ø	210 dias	90%
	IV	Qualquer T, N ₁ , M ₀	N ₁ : Linfonodo regional com envolvimento neoplásico	90 dias	----
	V	Qualquer T, Qualquer N, M ₁	M ₁ : presença de metástases à distância	----	----

Quadro 2. Classificação do estadiamento clínico das neoplasias mamárias das cadelas estudadas, segundo a literatura.

Os protocolos terapêuticos não foram avaliados nesta pesquisa. Porém todos os animais foram tratados por procedimentos cirúrgicos, como: mastectomia total ou parcial, e lumpectomia.

O método estatístico compreendeu o teste ANOVA e Bonferroni, com significância de $p < 0,05$.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, protocolo número, 411.

Resultados

As 36 cadelas compreenderam uma incidência de 51,43% de neoplasias mamárias, sendo acometidas em diferentes raças, conforme o gráfico 1.

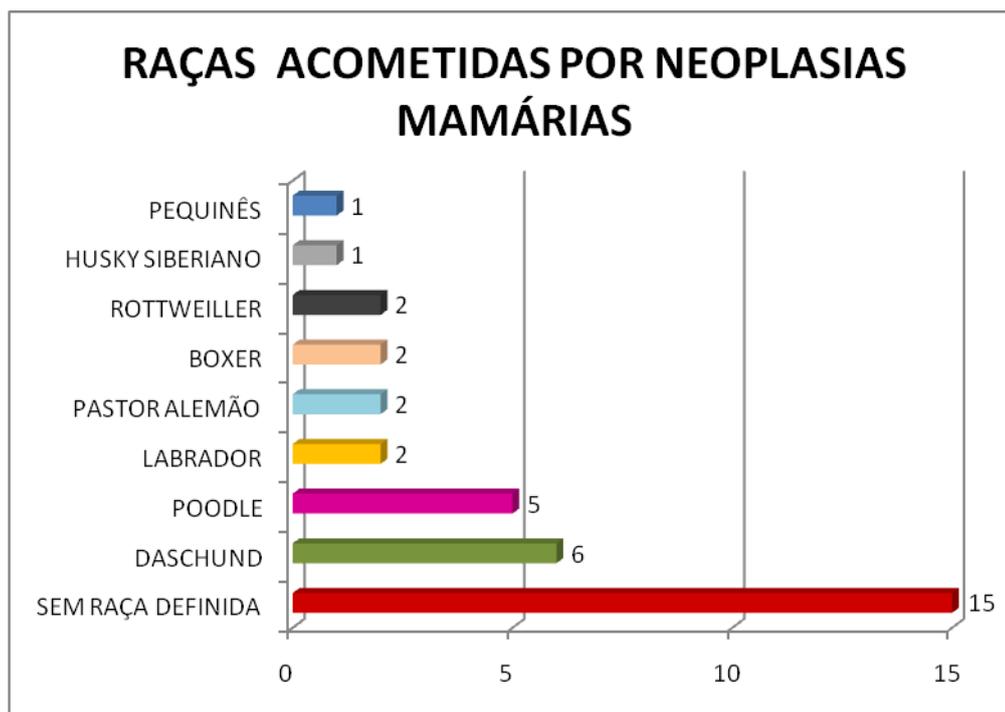


Gráfico 1. Raças de 36 cadelas acometidas por neoplasias mamárias, avaliadas neste estudo.

A idade média das cadelas estudadas foi de $9,91 \pm 2,59$ anos, não havendo diferença significativa entre pequeno, médio e grande porte (Tabela 1 e Gráfico 2). Animais de pequeno porte representaram 47,62% de malignidade, animais de médio porte representaram 38,1% e de grande porte representaram 14,28%, tendo a soma dos animais de médio e grande porte resultado em 52,38%. O peso médio foi equivalente a $16,19 \pm 9,83$ kg e a mediana do escore corporal foi igual a 3 (Tabela 1 e gráfico 3).

Tabela 1. Idade, peso, escore corporal, superfície corporal, evolução tumoral, tempo de fumante passivo e cadelas sem contato com fumante, em média, desvio padrão e número total de cadelas estudadas com neoplasias mamárias.

Dados	Idade (anos)	Peso (kg)	Escore corporal (1-4)	Superfície corporal (m ²)	Evolução tumoral (meses)	Tempo de Fumante Passivo (meses)	Cadelas Sem Contato com Fumante
Média	9,90	16,19	3,19	0,61	7,57	114	--
Desvio Padrão	2,59	9,83	0,67	0,26	7,95	40	--
Total de Cadelas	36	36	36	36	36	15	21

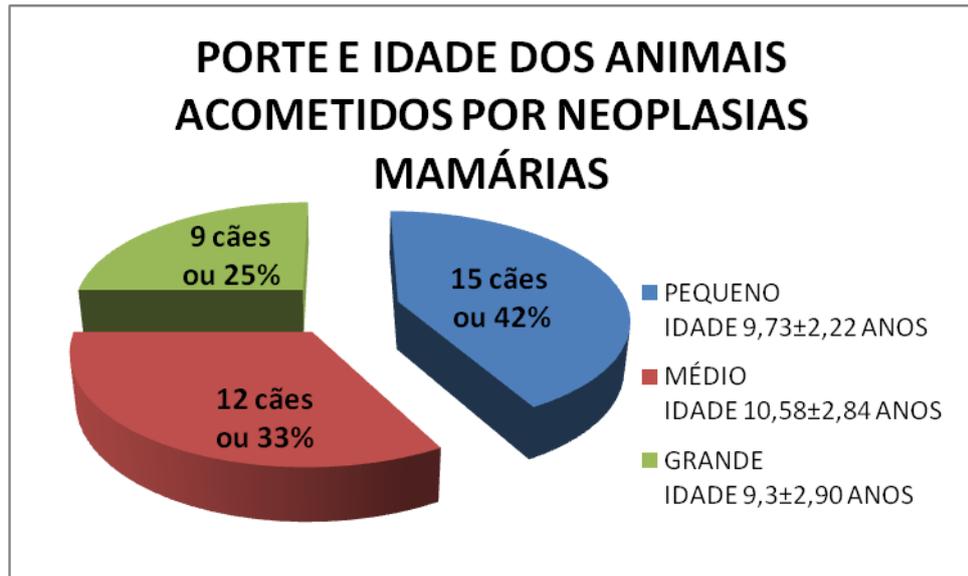


Gráfico 2. Porte e Idade das cadelas acometidas por neoplasias mamárias, com média e desvio padrão da idade em anos.

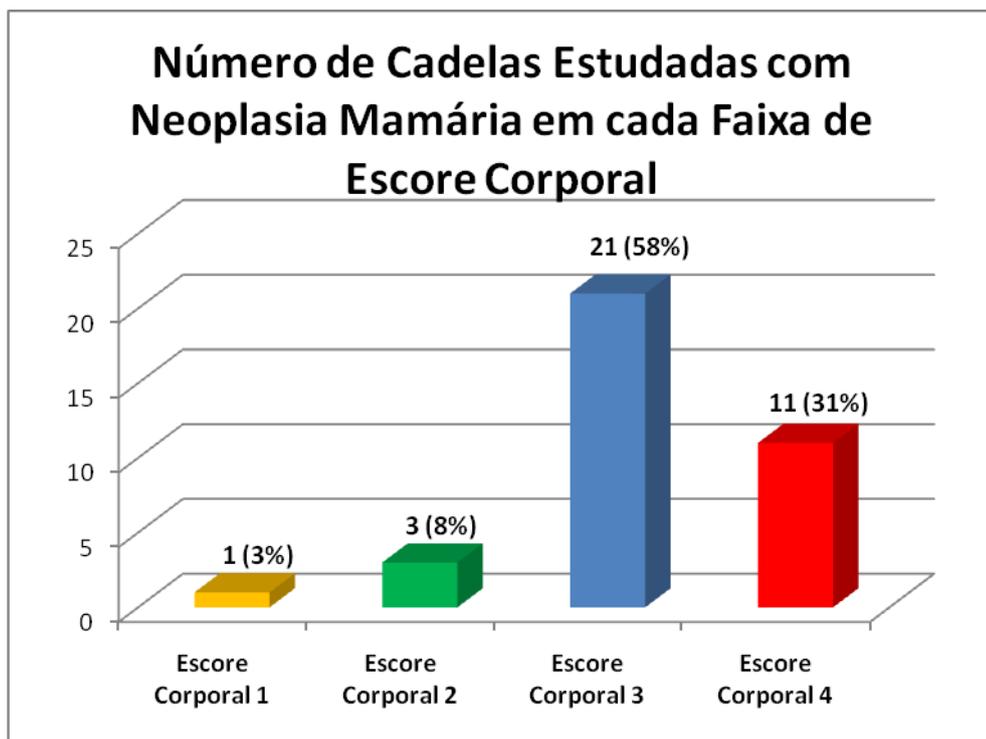


Gráfico 3. Número de cadelas com neoplasia mamária estudadas em cada faixa de escore corporal.

Todos os animais foram trazidos pelo proprietário à Unidade Hospitalar devido à queixa de presença tumoral em mamas, sendo que, em alguns, o conteúdo obtido na anamnese forneceu informações relevantes à questão endócrina envolvida nestas neoplasias mamárias (Gráfico 4 e 5).

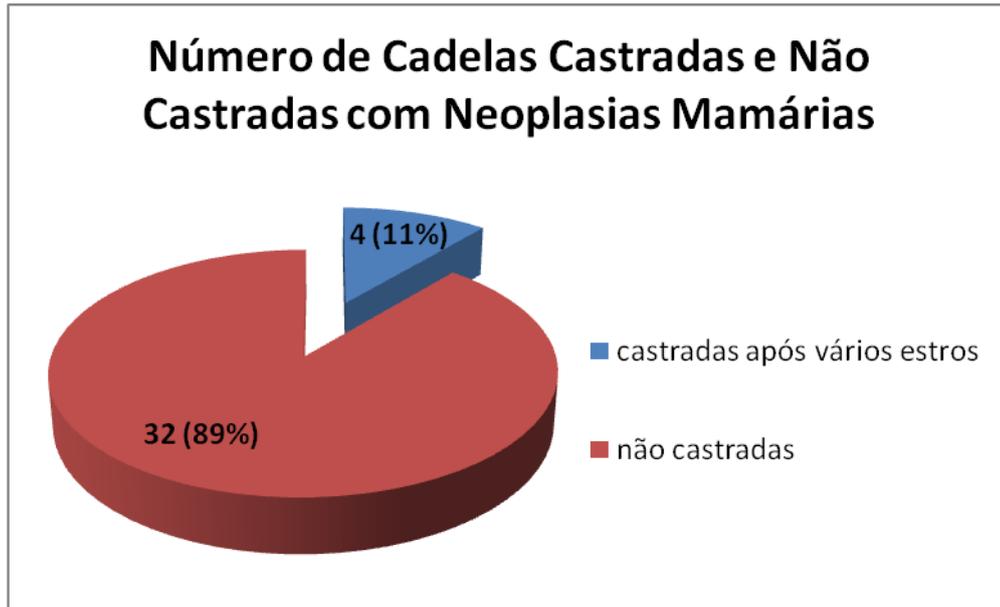


Gráfico 4. Número de cadelas com neoplasias mamárias não castradas e castradas após vários estros.

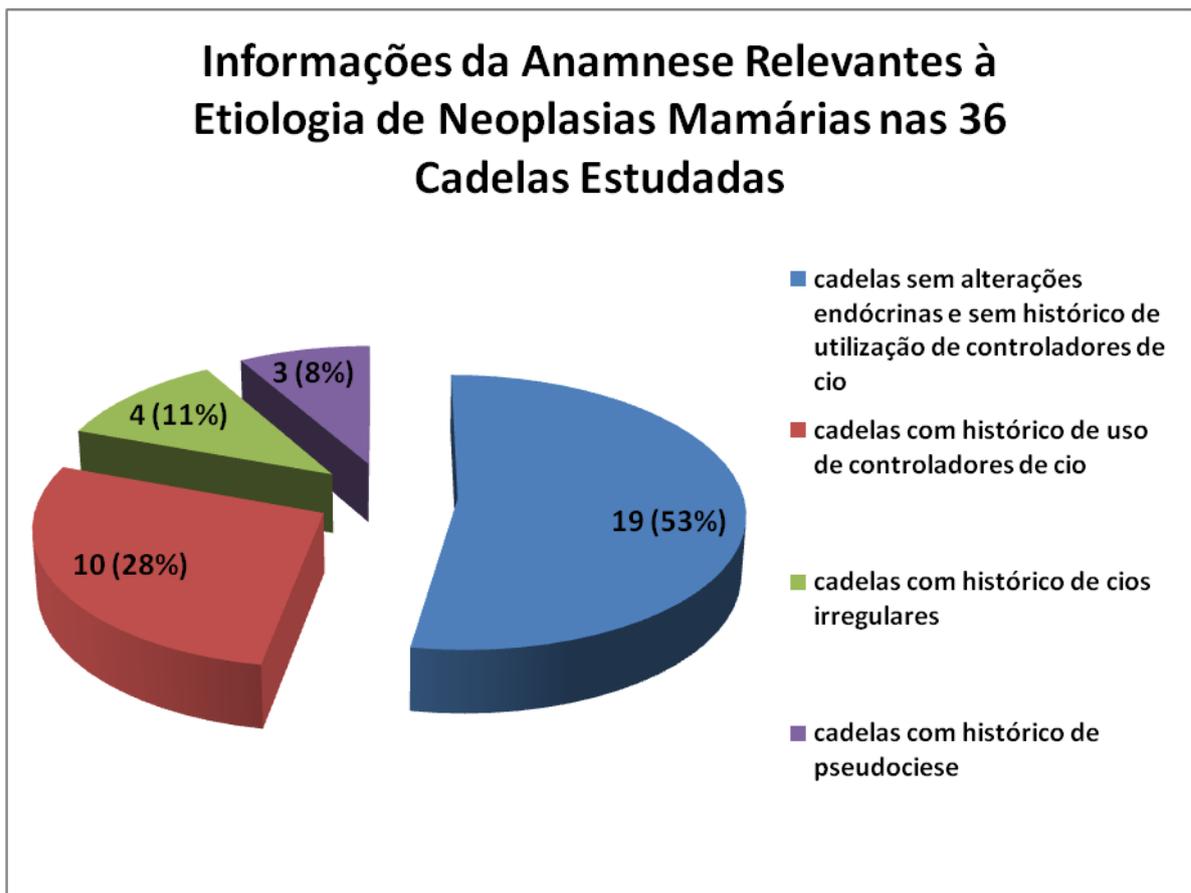


Gráfico 5. Informações da anamnese relevantes à etiologia de neoplasias mamárias nas 36 cadelas estudadas.

O histórico clínico dos animais com neoplasias mamárias encontra-se no quadro 3.

Histórico dos Animais com Neoplasias Mamárias		
Sinais Presentes		Número de Animais
Apatia e cansaço		28
Tosse	Não Produtiva	8
	Produtiva	1
Perda de Peso		8
Claudicação	Membros Pélvicos	6
	Membros Torácicos	2
Poliúria e Polidipsia		7
Diarréia	Com Perda de Peso	3
	Sem Perda de Peso	4
Vômito	Sem Perda de Peso	3
Dor Torácica Bilateral		3
Mudança no Som do Latido		3
Edema de Membros Pélvicos		2
Anorexia	Com Perda de Peso	1
	Sem Perda de Peso	1
Oligúria e Oligodipsia		1

Quadro 3. Alterações presentes no histórico das cadelas com neoplasias mamárias, as quais obtiveram um tempo médio de evolução até a consulta igual a $2,77 \pm 3,9$ meses.

O tempo médio de evolução das massas, até a consulta, foi equivalente a $7,57 \pm 7,94$ meses, sendo que sete cães apresentavam histórico de neoplasia anterior. Destes sete, três apresentavam quadros recidivantes e, dois, histórico familiar de neoplasias mamárias.

As alterações do exame físico encontram-se relatadas na tabela 2.

Tabela 2. Alterações presentes no exame físico das 36 cadelas estudadas com neoplasias mamárias.

<i>Alterações Físicas</i>		<i>Número de Animais</i>
<u><i>Exame Físico Geral:</i></u>		
Linfoadenomegalia	Total de Animais	20
	Submandibulares	9
	Poplíteos	8
	Inguinais	4
	Todos os Linfonodos Superficiais	2
Desidratação	Leve (4-5%)	5
	Moderada (6-8%)	2
	Hipertermia	5
Mucosas	Congestas	5
	Hipocoradas	4
Aumento do Tempo de Preenchimento Capilar		4
Pulso Hipocinético		3
Caquexia		2
Hipotermia		1
<u><i>Exame Clínico Respiratório:</i></u>		
Aumento de Som Broncovesicular		11
Taquipnéia		10
Crepitação Pulmonar		9
Dispnéia	Inspiratória	4
	Expiratória	1
Sibilo ou Estridor Pulmonar		2
Posição Ortopnéica		1
<u><i>Exame Clínico Abdominal:</i></u>		
Abaulamento e Desconforto Abdominal		5
Esplenomegalia		3
<u><i>Exame Clínico Cardíaco:</i></u>		
Arritmia		6
Abafamento Cardíaco		3
Sopro Sistólico de Mitral		2

De acordo com o exame das mamas, percebe-se que houve acometimento desde uma glândula isolada até o acometimento total de ambas as cadeias mamárias (Gráfico 6 e Tabela 3). O número médio de mamas afetadas foi de $5,33 \pm 3,14$ mamas por animal, com tamanho das massas variando entre diversos nódulos pequenos ou apenas um nódulo de 0,5 cm e, tumores de até 16 cm.

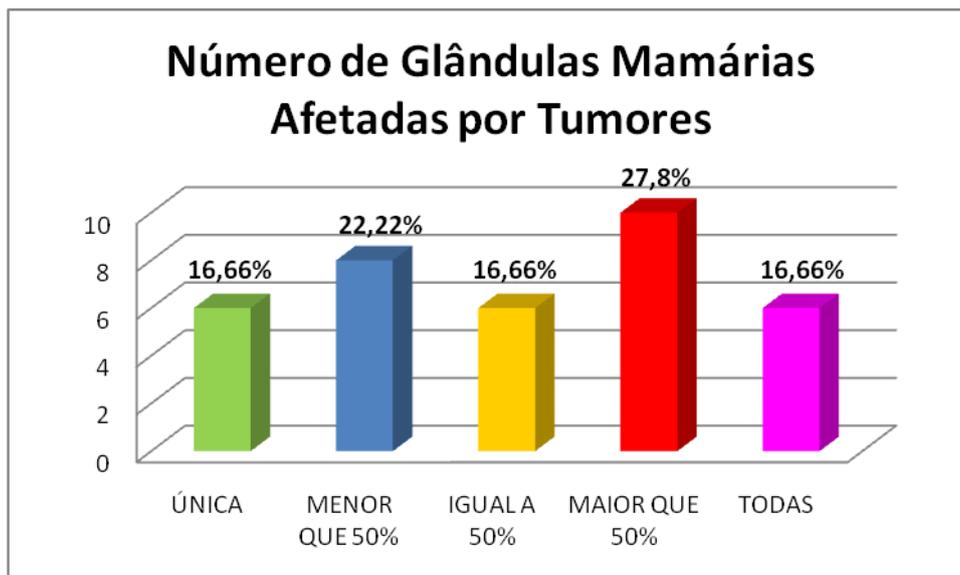


Gráfico 6. Número de glândulas mamárias acometidas por tumores, detectadas ao exame clínico de 36 cadelas estudadas.

Tabela 3. Número de tumores, detectados ao exame clínico de 36 cadelas estudadas, de acordo com a localização das mamas.

Acometimento de mamas	Mama inguinal	Mama abdominal caudal	Mama abdominal cranial	Mama torácica caudal	Mama torácica cranial	Total
Unilateral Direita	2	3	3	3	1	12
Unilateral Esquerda	4	6	4	5	3	22
Bilateral	24	21	18	10	6	79
Total	30	30	25	18	10	113

Ao exame radiográfico, verificou-se que três animais apresentavam metástases pulmonares em padrão intersticial nodular multicêntrico, apenas em lobos pulmonares, com massas bilaterais e nódulos de diversos tamanhos.

Ao exame ultra-sonográfico, verificou-se que dois animais apresentavam nodulações hepáticas, sugerindo metástase ou massa hepática. Um deles também apresentava nodulações esplênicas, e outros dois animais, apresentavam esplenomegalia.

O exame citológico dos tumores mamários, em onze animais, com total de 30 tumores, obteve resultado inconclusivo, ou por baixa celularidade, ou por excesso de sangue na lâmina.

Os resultados diagnósticos das neoplasias mamárias foram classificados e avaliados conforme a maior e menor ocorrências nos cães estudados e estão demonstrados no gráfico 7, no quadro 4 e na tabela 4.

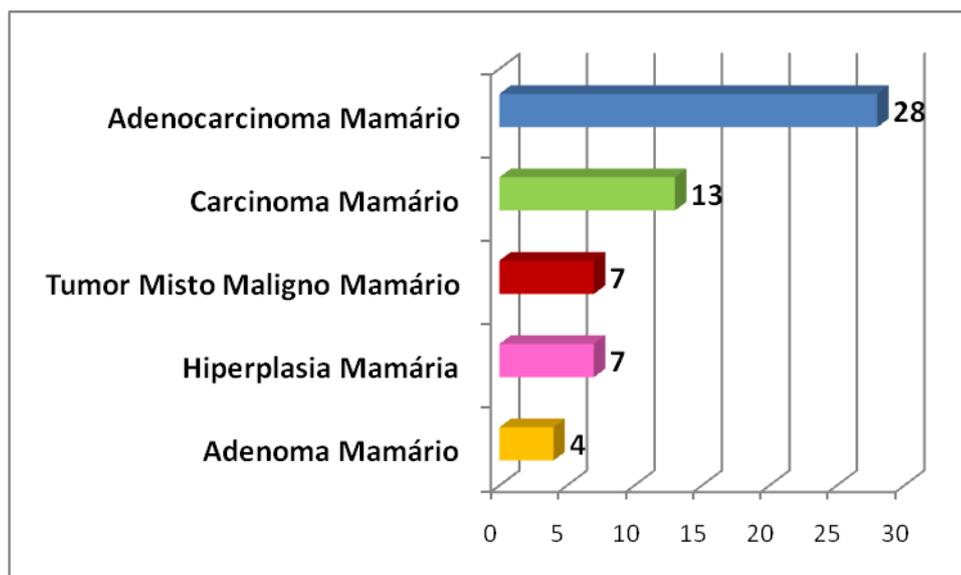


Gráfico 7. Resultados dos exames histopatológicos de 59 tumores mamários de cadelas, retirados cirurgicamente.

Estadiamento, Número de Animais e Biologia Tumoral das Neoplasias Mamárias Estudadas		
Estádios (I-V)	Número de Animais	Tipo Histológico do Tumor (Número de Cadelas)
Estádio I	4	Adenoma (2)
		Adenocarcinoma (2)
Estádio II	8	Adenocarcinoma + Carcinoma (4)
		Adenocarcinoma (2)
		Adenocarcinoma + Hiperplasia (1)
		Adenocarcinoma + Cistoadenoma + Hiperplasia (1)
Estádio III	3	Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno + Hiperplasia (1)
		Adenocarcinoma + Hemangiossarcoma + Hiperplasia (1)
		Tumor Misto Maligno + Carcinoma (1)
Estádio IV	17	Adenocarcinoma (7)
		Carcinoma (2)
		Adenocarcinoma + Carcinoma (2)
		Adenocarcinoma + Carcinoma + Hemangiossarcoma + Hemangioma (1)
		Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno (1)
		Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno + Hiperplasia (1)
		Adenocarcinoma + Hiperplasia (1)
		Tumor Misto Maligno + Hiperplasia (1)
		Adenoma (1)
		Carcinoma (1)
Estádio V	4	Adenocarcinoma + Carcinoma (1)
		Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno (1)
		Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno + Carcinoma (1)
		Adenocarcinoma + Tumor Misto Maligno + Carcinoma (1)

Quadro 4. Estadiamento, número de animais e biologia tumoral das cadelas com neoplasias mamárias estudadas.

Tabela 4. Sistema de Estadiamento e Biologia Tumoral dos 36 animais estudados com neoplasias mamárias.

Estadiamento	Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV	Estádio V
Adenoma	2	1	0	1	0
Adenocarcinoma	2	8	2	13	3
Tumor Misto	0	0	2	3	2
Carcinoma	0	4	1	5	3
Hiperplasia	0	2	2	3	0
*Outros	0	1 ^C	2 ^{L,H}	4 ^{2C,H,h}	0
Total de Animais	4	8	3	17	4

*Outros: Carcinoma de Células Escamosas^C, Lipoma^L, Hemangiossarcoma^H, Hemangioma^h.

O gráfico 8, demonstra o tempo de evolução das cadelas com neoplasias mamárias.

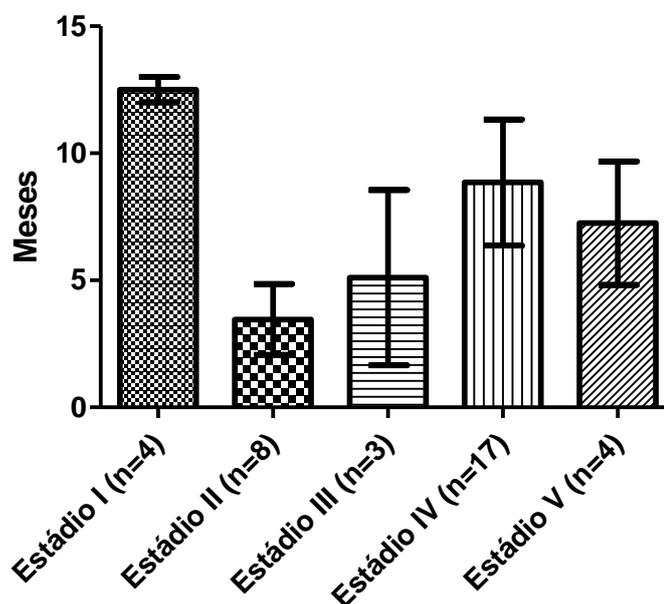


Gráfico 8. Tempo de evolução das diferentes neoplasias mamárias estudadas, de acordo com o estadiamento de 36 pacientes, onde não houve diferença significativa entre os grupos, com $p < 0,05$.

Discussão

Segundo Kelsey et al. (1998), a incidência do câncer de mama em cadelas é de 51%, como verificado neste estudo.

Conforme, Brodey et al. (1983), Daleck et al. (1998), De Nardi et al. (2009), Giles et al. (1978), Lana et al. (2007), Oliveira et al. (2003), Pinto (2009) e Silva (2006), as neoplasias mamárias etiológicamente desenvolvem-se devido à influência hormonal, acometendo fêmeas não castradas, castradas após váriosaios, com histórico de utilização de progestágenos e distúrbios endócrinos, comoaios irregulares e pseudociese, como encontrado nos animais avaliados.

Neste estudo, houve maior acometimento de neoplasias mamárias em fêmeas não castradas, conforme citado por Queiroga e Lopes (2002), Schneider et al. (1969), enquanto que, o restante dos animais, castrados após váriosaios, encontram-se de acordo com Lana et al. (2007) e Schafer et al. (1998). O desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas castradas antes do primeiro aestro, não foi constatado, neste estudo, pois segundo Fonseca e Daleck (2000), este

é o único método preventivo efetivo. Além disso, 27,77% das fêmeas estudadas foram expostas à utilização de controladores de estro à base de progestágenos, tendo a maioria delas apresentado desenvolvimento tardio de neoplasias mamárias e, apenas uma, neoplasia benigna isolada, assim como relatado por De Nardi et al. (2009), Giles et al. (1978), Lana et al. (2007) e Morris, Dobson (2007), diferente do citado por Fonseca e Daleck (2000) os quais afirmam que o uso de hormônios à base de estrógenos e progestágenos, em baixa concentração, com o objetivo de controlar o cio em fêmeas, não está correlacionado ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. Todas as cadelas avaliadas, neste estudo, com pseudociese, desenvolveram neoplasias mamárias malignas, estando de acordo com Oliveira et al. (2003), embora não haja correlação entre a ocorrência de pseudociese e o aumento da incidência do desenvolvimento de neoplasias mamárias, assim como descrito por De Nardi et al. (2009).

Conforme descrito por De Nardi et al. (2009), Lana et al. (2007), Pinto (2009) e Silva et al. (2007), animais obesos, que recebem dietas nutricionais com alto teor de gordura, tem maior risco de desenvolver neoplasias mamárias, e ainda, cães obesos, aos 12 meses de idade, compõem o grupo de risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias, benignas e/ou malignas. Este estudo verificou que 89% das cadelas estudadas com neoplasias mamárias apresentavam-se obesas ou acima do peso no momento da consulta, e que 91,66% delas consumiam uma dieta com alto teor de gordura, concordando com os fatores predisponentes do desenvolvimento das neoplasias mamárias citados pelos autores. No entanto, o estudo não pode correlacionar a obesidade aos 12 meses de idade com o desenvolvimento dos tumores mamários, conforme sugerido por Lana et al. (2007) e Pinto (2009).

O maior acometimento compreendeu animais sem raça definida, os quais correspondem a maioria da casuística nesta Unidade Hospitalar, devido ao padrão sócio-econômico da população desta região, além das raças: Daschund, Poodle e Pastor Alemão também encontradas neste estudo, sendo as mais afetadas, depois dos mestiços, e também uma pequena ocorrência de outras raças não citadas pela literatura (DE NARDI et al., 2009; LANA et al., 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; TAYLOR et al., 1976).

A idade das cadelas estudadas, acometidas por neoplasias mamárias, variou de 5 a 16 anos de idade, mantendo a média dentro dos valores citados por De Nardi

et al. (2009), Lana et al. (2007), Morris e Dobson (2007), Pinto (2009) e Taylor et al. (1976).

As neoplasias mamárias, neste estudo, apresentaram diversos aspectos, tamanhos e variedade histológica, além de, proporção de malignidade (80,65%) e benignidade (19,35%) de 4:1, conforme citado por Oliveira et al. (2003), diferente do citado por Morris e Dobson (2007) e, Tilley e Smith Jr. (2003), os quais afirmam que a mesma gira em torno de 1:1, embora estejam baseadas em análise oncológica de possíveis neoplasias malignas, as quais são mais comumente enviadas para exames histopatológicos. Das neoplasias malignas estudadas, 58,33% delas representaram animais com estadiamento IV ou V.

A malignidade das neoplasias mamárias para cadelas de grande porte com estadiamento IV e V estudadas compreendeu o mesmo valor citado por De Nardi et al. (2009), Itoh et al. (2005) e Lana et al. (2007). No entanto, o valor por eles encontrado para animais de pequeno porte, divergiu do estudo, que obteve resultado superior e apresentou-se de acordo com Sontas et al. (2009), os quais afirmam que tumores mamários malignos ocorrem comumente em fêmeas de pequeno porte, acometendo principalmente as glândulas mamárias inguinais, como ocorreu, neste estudo, em 61,53% dos casos avaliados de estágio IV e V. Ainda em relação às fêmeas de pequeno porte, observou-se, neste estudo, que 53,33% delas desenvolveram tumores menores que 3 cm, sendo que 75% eram de natureza invasiva, classificados em estágio IV, ao contrário do citado por Itoh et al. (2005), o qual relata que tumores deste tamanho não são invasivos e possuem classificação de estádios II. Dentre as cadelas de pequeno porte, 46,66% delas apresentaram tumores com tamanho superior a 3 cm, variando de 4 a 10 cm, e, 38,88% das cadelas de outros portes também apresentaram neoplasias maiores que 3 cm, variando de 4 a 16 cm, o que segundo Silva et al. (2007), representa um prognóstico ruim, com 80% de recorrência em um período de 2 anos.

A localização dos tumores encontrados nas 113 glândulas mamárias estudadas indicou que 26,55% delas apresentaram neoplasias mamárias localizadas em glândulas inguinais, representadas por 24 fêmeas, do total de 36 cadelas avaliadas com uma ocorrência de 66,66%. Com isso, os resultados discordam do descrito por Queiroga e Lopes (2002) que apontaram um acometimento por tumores nesta região equivalente a 60%, devido ao maior volume destas glândulas, e concordam com Morris e Dobson (2007), os quais afirmam que as glândulas

mamárias inguinais são mais comumente afetadas do que os demais pares de glândulas. Além disso, as glândulas mamárias inguinais e abdominais caudais foram afetadas em 75% dos casos estudados de neoplasias mamárias, o que, segundo Pinto (2009), provavelmente está correlacionado ao maior volume glandular.

A ocorrência de tumores mamários anteriores e o tratamento cirúrgico destas devem ser observados segundo Stratmann et al. (2008), pois 58% dos cães desenvolvem neoplasias mamárias após mastectomia regional de tumores simples, em glândula mamária ipsilateral. Entretanto, apenas 8,33% dos cães avaliados, neste estudo, apresentavam este histórico, o que não representou importância significativa.

A ocorrência de neoplasias mamárias únicas e múltiplas, neste estudo, foi de respectivamente 16,66% e 83,33%, ou seja, superior ao valor referente para as neoplasias múltiplas conforme descrito por Morris e Dobson (2007), Pinto (2009) e Tilley e Smith Jr. (2003), os quais afirmam que as mesmas equivalem a 50%. Estes dados podem demonstrar a demora dos proprietários em procurar o atendimento veterinário, proporcionando o desenvolvimento de neoplasias múltiplas.

A incidência de neoplasias mamárias em cães, no presente estudo, foi equivalente ao valor citado pela literatura. O adenocarcinoma mamário, o carcinoma mamário, o tumor misto maligno mamário e o carcinoma inflamatório mamário, apresentaram, neste estudo, ocorrências semelhantes às citadas pela literatura, nesta mesma ordem de importância (COUTINHO, 2008; DALECK et al., 1998; GOMES et al., 2006; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; SILVA, 2006; TILLEY, SMITH JR., 2003). Ao contrário do encontrado na medicina, conforme Nazário et al. (2007), cuja neoplasia mamária mais comum em mulheres é o fibroadenoma, também conhecido como tumor misto benigno mamário, constituído de tecido conjuntivo e epitelial em diferentes proporções, que neste estudo, só se apresentou de forma maligna como a terceira neoplasia mamária mais ocorrente em cadelas. O carcinoma inflamatório foi acometido por animais da raça Poodle, Daschund e Mestiço, e não da raça Dobermann que é a mais comum, segundo Gomes et al. (2006), provavelmente pelo fato desta raça quase não apresentar criatórios na região metropolitana de Curitiba ou ter diminuído o número de criadores no Brasil todo. Neste estudo não foram encontrados casos de sarcomas mamários nas cadelas estudadas. Segundo Voorwald et al., 2008, raramente ocorrem sarcomas

mamários (15%) e, quando ocorrem, normalmente representam fibrossarcomas e osteossarcomas, e raramente correspondem a condrossarcomas mamários.

No exame de radiografia torácica observou-se metástase pulmonar bilateral em três animais com adenocarcinoma mamário, em padrão intersticial nodular multicêntrico, diferente do citado que é em padrão intersticial nodular miliar múltiplo (KEALY, MACALLISTER, 2005; MORRIS, DOBSON, 2007; SALES et al., 2005; SOAVE et al., 2008). O local de maior ocorrência de metástase em cães, segundo Morris e Dobson (2007) e Sales et al. (2005) é o pulmão, sendo a metástase pulmonar mais freqüente que as neoplasias pulmonares primárias. Neste estudo, a incidência de metástase em parênquima pulmonar associada às neoplasias mamárias foi de aproximadamente 8% das cadelas avaliadas, o que, segundo De Nardi et al. (2009), é inferior ao esperado, que equivale a 25% dos animais com neoplasias mamárias, com metástase em linfonodos regionais e/ou em parênquima pulmonar no momento da consulta, e segundo Soave et al. (2008), semelhante ao encontrado na década de 80, mas inferior ao observado hoje, entre 25 e 50%. Neste estudo, as metástases pulmonares foram conseqüências de adenocarcinomas e carcinomas, adenocarcinomas e tumores mistos malignos e, a associação destes três tipos histológicos, assim como citado por Souza et al. (2001), observando-se que de uma ocorrência de 1,6% de metástases pulmonares, 75% representaram tumores mistos mamários.

Neste estudo, a citologia aspirativa não compreendeu um método isolado adequado para o diagnóstico de neoplasias mamárias, devido a variação morfológica em diferentes áreas do tumor. Além disso, segundo Brito et al. (2008), as punções citopatológicas podem apresentar resultados inconclusivos, quando realizadas em locais de infecção secundária, e, então, só indicarão quadro neoplásico no exame histopatológico, assim como ocorreu neste estudo em que 27% das citologias aspirativas dos tumores mamários resultaram em diagnóstico inconclusivo, por excesso de sangue ou baixa celularidade, e, ainda, como as neoplasias mamárias possuem grande variação morfológica em diferentes áreas do tumor, e a citologia aspirativa é um teste de baixa sensibilidade e boa especificidade diagnóstica, não sendo capaz de diferenciar carcinoma, de adenocarcinoma, nem de tumor misto mamário, mas podendo diferenciar adenomas de carcinomas (MAGALHÃES et al., 2001; ZUCCARI et al., 2001).

O exame histopatológico foi inferior ao número de tumores diagnosticados clinicamente e citologicamente, devido a influência exercida por 11 cadelas, perfazendo um total de 54 tumores mamários em consequência do não-retorno dos proprietários de 7 animais para intervenção cirúrgica e por outras quatro cadelas que passaram por intervenção cirúrgica de conforto com base no quadro clínico oncológico avançado.

O estadiamento é o método utilizado para classificar o estágio tumoral do desenvolvimento neoplásico no animal, por meio da avaliação do tamanho do tumor primário, do comprometimento dos linfonodos regionais e da presença de metástases à distância. Neste estudo, das 36 cadelas avaliadas, a maioria delas, 47%, apresentaram estágio IV, sendo que 76% eram adenocarcinoma mamário. O tempo de evolução dos tumores mamários, até o momento da consulta, com relação à gravidade do quadro tumoral, frente aos estádios de classificação tumoral, apresentou uma média geral de 7,6 meses, não havendo diferença significativa entre os grupos de estádios e o tempo de evolução.

Apesar de o estadiamento ser indispensável nos estudos em seres humanos, em cães, não se encontrou informações que permitissem comparar os resultados da pesquisa com os demais autores.

Conclusão

Conclui-se que a incidência de neoplasias mamárias, neste estudo, foi equivalente a 51%, de todos os pacientes portadores de neoplasias atendidos, estando o adenocarcinoma presente em quase a metade das massas tumorais avaliadas e na maioria das cadelas, acometendo fêmeas, principalmente sem raça definida, sem diferença entre os portes, preferencialmente cadelas acima do peso ou obesas e com idade média de 9,9 anos, caracterizando grande importância casuística na clínica de pequenos animais.

Referências

ARAÚJO, L. H. de L.; et al. Metástase Gástrica de Cancêr de Mama: Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.53, n.3, p.365-368, 2007.

BASSO, K.M.; VENTURA, R.F.A.; SOUZA, R.C.S. de; MACHADO, W.D.V.; CALDERON, C. Implantação do diagnóstico citopatológico na clínica oncológica de pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, Norte do Paraná, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.9-11, 2008.

BRITO, M. de F.; SEPPA, G.S.; TEIXEIRA, L.G.; ROCHA, T.G.; FRANÇA, T. do N.; HESS, T. M.; PEIXOTO, P.V. Mammary adenocarcinoma in a mare. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.2, p.556-560, mar-abr, 2008.

BRODEY, R.S.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ROSZEL, J.R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.19, p.61-90, 1983.

CARVALHO, T.B.; BORGES, A.P.B.; GANNS, C.M.C.; FONTES, E.P.B.; SENA, M.P.T. de; LANG, A. Neoplasia mamária em cadelas: expressão de proteínas de estresse (HSP 72). **Veterinária e Zootecnia**, Viçosa, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.19-22, 2008.

COUTINHO, R.F. **Adenocarcinoma mamário em Rato Branco (*Rattus norvegicus*)**. Rio de Janeiro, 2008. 24f. Monografia (Especialização em Animais Selvagens e Exóticos do Qualittas) – Curso de Clínica Médica e Cirúrgica de Animais Selvagens e Exóticos do Qualittas, Universidade Castelo Branco.

DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, Á.E.; MARTINS, M.I.M. Aspectos Clínicos e Cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.95-100, 1998.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; FERNANDES, S.C. Capítulo 25: Neoplasias Mamárias. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.372-383, 2009.

FONSECA, C.S.; DALECK, C.R. Neoplasias Mamárias em Cadelas: Influência Hormonal e Efeitos da Ovário-histerectomia como Terapia Adjuvante. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.30, n.4, p.731-735, 2000.

GILES, R.C.; KWAPIEN, R.P.; GEIL, R.G.; CASEY, H.W. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. **Journal of the National Cancer Institute**, v.60, n.6, p.1351-1364, june, 1978.

GOMES, C.; VOLL, J.; FERREIRA, K.C.R. da S.; FERREIRA, R.R.; OLIVEIRA, L.O. de; CONTESINI, E.A.; OLIVEIRA, R.T. de Carcinoma inflamatório mamário canino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.2, p.171-174, 2006.

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.67, n.3; p.345-347, 2005.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. Capítulo 3: O tórax. IN: **Radiologia e Ultrasonografia do cão e do Gato**. Editora Manole. Barueri: SP, p.178 e 179, 2005.

KELSEY, J.L.; MOORE, A.S.; GLICKMAN, L.T. Epidemiologic Studies of Risk Factors for Cancer in Pet Dogs. **Epidemiologic Reviews**, v.20, n.2., p.204-217, 1998.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Chapter 26: Tumors of the Mamary Gland. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Canada, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.619-636, 2007.

MAGALHÃES, A.M.; RAMADINHA, R.R.; BARROS, C.S.L.; PEIXOTO, P.V. Estudo Comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Santa Maria, v.21, n.1, p.23-32, jan./mar., 2001.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Capítulo 12: Glândula Mamária. IN: **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p. 185-191, 2007.

MULLER, D.C. de M.; SCHOSSLER, J.E.; PINHEIRO, M. Adaptação do Índice de Massa Corporal Humano para Cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.4, p.1038-1043, julho, 2008.

NASTRI, C.O.; MARTINS, W. de P.; REIS, F.J.C. dos; FERRIANI, R.A.; Câncer de Mama e Disfunção Endotelial. Artigo de Revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.54, n.5, p.467-470, 2008.

NAZÁRIO, A.C.P.; VIEIRA JÚNIOR, L.A.S.; MACHADO, J.M.; KEMP, C. Múltiplos Fibroadenomas bilaterais após transplante renal e imussupressão por com ciclosporina A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.29, n.7, p.368-371, 2007.

OLIVEIRA, L.O.; OLIVEIRA, R.T.; LORETTI, A.P.; RODRIGUES, R.; DRIEMEIER, D. Aspectos epidemiológicas da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Rio Grande do Sul, v.31, n.2, p.105-110, 2003.

PINTO, R.M.M. de O. **Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas**. Lisboa, 2009. 90f. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores Mamários Caninos – Novas Perspectivas. **Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Oeiras, p.183-190, outubro, 2002.

RIBAS, C. R. **Estudo Retrospectivo do Carcinoma Espinocelular em Cães e Gatos Atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia – PUCPR entre o período de junho de 2001 e março de 2007**. São José dos Pinhais, 2007. 84 f. Monografia (Especialização em Oncologia) – Setor de Ciências Agrárias e Ambientais, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

SALES, J. P.; PONTES, J.V.; CARVALHO, A.P. Neoplasias primárias do pulmão em canídeos a propósito de três casos submetidos a cirurgia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias (RPCV)**, Lisboa, v.100, n.553-554, p.95-102, 2005.

SCHAFFER, K.A.; SCHRADER, K.R.; GRIFFITH, W.C.; MUGGENBRUG, B.A.; TIERNEY, L.A.; LECHNER, J.F.; JANOVITZ, E.B.; HAHN, F.F. A Canine model of familial mammary gland neoplasia. Natural Disease. **Veterinary Pathology**, v.35, n.3, p.168-177, 1998.

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. Factors influencing canine mammary development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v.43, n.6, p.1249-1261, 1969.

SILVA, J.R.S. da **Mastectomia em Cadelas - Variações da Técnica Segundo a drenagem Linfática da Cadeia Mamária - Revisão de Literatura**. Rio de Janeiro, 2006. 45f. Monografia (Pós-Graduação "Latu-sensu" em Clínica Cirúrgica em Pequenos Animais) – Universidade Catelo Branco.

SILVA, L.S. da; ATAYDE, I.B.; SILVA, M.S. de B. e; ALVES, L.M. Adenocarcinoma mamário associado à melanoma em cadela. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.4, p. s1325-s1326, 2007.

SOAVE, T.; SOUSA, D.P. de; MORENO, K.; BELONI, S.N.E.; GONZÁLES, J.R.M.; GROTTI, C.C.B.; REIS, A.C.F. dos A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.29, n.2, p.399-406, abr./jun., 2008.

SONTAS, B.H.; OZYOGURTCU, H.; GUREL, A.; EKICI, H. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. **Archives of Medicine Veterinary**, v.41, p.53-59, 2009.

SOUZA, V.T.F. de; PARAGUASSU, A.A.; MOREIRA, E.L.T.; Lesões pulmonares em caninos (achados de necrópsias). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.2, n.2, p.43-47, 2001.

STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A.; WEHREND, A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v.37, p.82-86, 2008.

TAYLOR, G.N.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J.; MAYS, C.W.; ANGUS, W.; MCFARLAND, S. Mammary Neoplasia in a Closed Beagle Colony. **Cancer Research**, v.36, p.2740-2743, august, 1976.

TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K.; Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Tumor de Glândula Mamária em Gatos. IN: **Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina**. São Paulo, Manole, Segunda Edição, p.932-933, 2003.

VIEIRA, D.S.C.; DUFLOTH, R.M.; SCHMITT, F.C.L.; ZEFERINO, L.C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.1, p.42-47, 2008.

VOORWALD, F.A.; COSTA, S.S.; TIOSSO, C. de F.; MUNHOZ, T.D.; TONIOLLO, G.H.; VICENTE, W.R.R. Condrossarcoma primário em glândula mamária de cadelas:

relato de casos. **Veterinária e Zootecnia**, Jaboticabal, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.33-35, 2008.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S.; Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.38, n.1.; p.38-41, 2001.

CAPÍTULO 3

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS INDICATIVAS DE
SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES COM
NEOPLASIAS MAMÁRIAS**

(Laboratory's Alterations indicative of Paraneoplastic
Syndromes in Dogs with Mammary Neoplasias)

Alterações Laboratoriais indicativas de Síndromes Paraneoplásicas em Cães com Neoplasias Mamárias *(Laboratory's Alterations indicative of Paraneoplastic Syndromes in Dogs with Mammary Neoplasias)*

Cristina Rauen Ribas¹ Peterson Triches Dornbusch² Marconi Rodrigues de Faria³
Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk⁴ Silvana Maris Cirio⁵

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Bolsista Capes – CNPq, Médica Veterinária, ribas-cr@bol.com.br;

² Doutor em Clínica e Cirurgia Equina – UFPR; Med. Vet., petriches@gmail.com;

³ Mestre em Semiologia Clínica e Dermatologia de Pequenos Animais – PUCPR; Med. Vet., marconi.farias@pucpr.br;

⁴ Doutor em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais e Equinos – UFPR; Med. Vet., fwouk@ufpr.br;

⁵ Doutora em Anatomia Patológica Veterinária – PUCPR; Med. Vet., silvana.cirio@pucpr.br;

Resumo

As neoplasias de glândulas mamárias são comumente encontradas na rotina da clínica médica de pequenos animais, superadas na incidência apenas por neoplasias de pele. Sua epidemiologia baseia-se principalmente no acometimento de cadelas não castradas ou castradas após váriosaios, na faixa etária geriátrica, sem qualquer predisposição racial. Etiologicamente desenvolve-se a partir da produção de estrógeno e progesterona, em progressão geométrica a cada ciclo estral apresentado durante a vida da cadela. Pode estar correlacionada a alterações paraneoplásicas, como: caquexia, anemias e coagulopatias, as quais raramente são citadas. O objetivo deste estudo foi analisar as alterações laboratoriais, do hemograma, do coagulograma, dos bioquímicos séricos hepáticos, renais e eletrólitos renais (glicemia, ALT, AST, GGT, FA, proteína total, fibrinogênio, albumina, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio sérico, cálcio iônico e fósforo), da hemogasometria e da urinálise, além dos exames radiográficos e ultra-sonográficos de cadelas com neoplasias mamárias, diagnosticadas clinicamente e citologicamente e, confirmadas por meio de exame histopatológico. Neste estudo foram avaliadas 36 cadelas portadoras de neoplasias mamárias. Foram encontradas alterações laboratoriais como: anemia, policitemia vera e distúrbios de coagulação, como a coagulação intravascular disseminada. Conclui-se que alterações laboratoriais compatíveis com síndromes paraneoplásicas são encontradas frequentemente em cadelas portadoras de neoplasias mamárias.

Palavras-chave: bioquímicos. cadelas. coagulograma. hemogasometria. hemograma. neoplasias mamárias. urinálise.

Abstract

The neoplasias of mammary glands are commonly found in the routine of the medical clinic of small animals, overcome in the incidence just for skin neoplasias. Her epidemiology bases mainly on the attack of female dogs no castrated or castrated after several ruts, in the geriatric age group, without any racial predisposition. Etiologically she grows starting from the estrogeno production and progesterone, in geometric progression to each cycle estral presented during the female dog's life. It can be correlated to paraneoplastic alterations, as: caquexia, anemia and coagulopatias, which are rarely mentioned. The objective of this study was to analyze the laboratory's alterations, of the blood count, of the coagulograma, of the biochemical sericos hepatic, renal and renal electrolytes (glicemia, ALT, AST, GGT, FA, total protein, fibrinogenio, albumin, ureia, creatinina, sodium, potassium, calcium serico, ionic calcium and match), of the hemogasometry and of the urinalise, besides the exams radiographic and ultra-sonographic of female dogs with mammary neoplasias, diagnosed clinical and citologically and, confirmed through exam histopathology. In this study they were appraised 36 female dogs bearers of mammary neoplasias. They were found laboratory's alterations as: anemia, policitemia vera and coagulation disturbances, as the coagulation disseminated intravascular. It is ended that laboratory's alterations compatible with paraneoplastic syndromes are frequently found in female dogs bearers of mammary neoplasias.

Key-words: biochemical. blood count. coagulograma. female dogs. hemogasometry. mammary neoplasias. urinalise.

Introdução

A neoplasia mamária ou o câncer de mama, como é denominado na medicina, tem grande importância no estudo oncológico comparativo, já que ocorre com frequência em mulheres e cadelas e, os tumores apresentam relativa semelhança (ARAÚJO et al., 2007; CARVALHO et al., 2008). Sua incidência vem aumentando mundialmente, e no Brasil, no ano de 2006, o carcinoma mamário foi o mais incidente com risco de aproximadamente 52 mulheres acometidas para cada 100.000 avaliadas (NASTRI et al., 2008; VIEIRA et al., 2008).

Na veterinária, o câncer de mama representa uma das mais frequentes neoplasias na espécie canina, afetando principalmente as fêmeas, com uma incidência de 25-50% dos casos, correspondendo à metade das neoplasias múltiplas malignas (DALECK et al., 1998; MORRIS, DOBSON, 2007; QUEIROGA, LOPES, 2002; RIBAS, 2007; PINTO, 2009; SCHAFER et al., 1998; TILLEY, SMITH JR., 2003), podendo alcançar uma incidência de aproximadamente 51% em cadelas e 27-30% em mulheres, segundo Kelsey et al. (1998).

Segundo Schafer et al. (1998), as neoplasias mamárias raramente ocorrem antes dos 25 anos nas mulheres e antes dos 5 anos nas cadelas, sendo mais prevalente depois da menopausa, nas mulheres, e entre 10-11 anos nas cadelas.

A neoplasia mamária é uma neoplasia originária da glândula mamária, composta de ductos epiteliais e alvéolos circunscritos por células mioepiteliais, envoltas por tecido conjuntivo estromal. Etiologicamente, correlacionada à produção de hormônios, como estrógeno, progesterona e hormônio do crescimento, haja vista que animais castrados precocemente, antes do primeiro cio, apresentem baixa incidência tumoral (DE NARDI et al., 2009; LANA et al., 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; SCHAFFER et al., 1998; TILLEY, SMITH JR., 2003).

Ocorre comumente em animais geriátricos, com média de 7 a 12 anos de idade, não castrados ou castrados após vários ciclos estrais, acometendo diferentes raças principalmente Poodles, Daschund, Pastores Alemães, Cocker Spaniels e cães sem raça definida. Raramente acomete os machos, apresentando risco de 1% ou menos em relação às fêmeas, ou de um macho para cada 99 fêmeas (DE NARDI et al., 2009; LANA et al., 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; TAYLOR et al., 1976).

Na medicina, o gene p53 de supressão tumoral é o mais freqüentemente mutado, mas em cães com neoplasias mamárias, esta mutação varia de 15 a 30% (PINTO, 2009). Sabe-se também que, nas mulheres, os tumores variam de tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando tumores pequenos no início da menstruação e na menopausa, e que, nas cadelas, o estrógeno aumenta a proliferação celular dos tumores mamários em maior quantidade comparado a progesterona (FONSECA, DALECK, 2000).

As síndromes paraneoplásicas são alterações clínicas e metabólicas variadas associadas aos processos tumorais primários e/ou metastáticos, encontradas em outros focos anatômicos, e não próximo a eles (RODIGHERI et al, 2008). As alterações paraneoplásicas podem ser específicas dos tumores, como a hipercalcemia correlacionada aos tumores sólidos; ou inespecíficas, como a síndrome da caquexia, a qual ocasiona uma perda energética devido a indução de alterações metabólicas de carboidratos, proteínas e lipídeos, mesmo se o animal mantiver a ingestão energética normal; a síndrome da febre, correlacionada a produção de citocinas: fator de necrose tumoral e interferon; e, alterações hematológicas, como anemia e trombocitopenia (MORRIS, DOBSON, 2007).

O objetivo deste estudo foi analisar as alterações clínicas e laboratoriais, observadas no hemograma, no coagulograma, na bioquímica sérica, na hemogasometria e na urinálise, além dos exames radiográficos e ultra-sonográficos, das cadelas com neoplasias mamárias, diagnosticadas clínico e citologicamente e, confirmadas por meio de exame histopatológico.

Materiais e Métodos

Do total de 70 cães atendidos pelo Serviço de Oncologia Veterinária, no primeiro semestre de 2009, na região metropolitana de Curitiba, foram utilizadas 36 cadelas, de diferentes raças e idades, portadoras de neoplasias mamárias.

Os animais foram divididos quanto ao peso em três grupos: pequeno porte até dez quilos, médio porte de 11 a 25 quilos e, grande porte acima de 25 quilos.

Foi avaliado ainda, o escore corporal em quatro graus: Grau 4 – obeso, Grau 3 – acima do peso, Grau 2 – peso ideal, Grau 1 – caquético ou abaixo do peso (MULLER et al., 2008).

As cadelas foram avaliadas logo após a chegada, encontrando-se em jejum hídrico e alimentar, para realização dos exames clínico e laboratoriais. Avaliaram-se o histórico clínico e oncológico, o tempo de evolução até a consulta, a frequência respiratória (FR), a frequência cardíaca (FC), o estado de hidratação, a coloração de mucosas, o tempo de preenchimento capilar (TPC), os linfonodos superficiais, a temperatura retal (TR), e o estado de alerta, além dos sistemas cardiovasculares, respiratórios, tegumentares, gastrointestinais, urinários, reprodutivos, neurológicos e ortopédicos.

No sistema respiratório, verificou-se presença de secreção nasal, epistaxe, hemoptise, tosse, espirro, cianose, síncope, dor torácica, aumento ou diminuição de sons broncovesiculares, crepitações, sibilos e estridores pulmonares e outras alterações relevantes, como posição ortopnéica.

No sistema tegumentar, averiguou-se as glândulas mamárias acometidas por processos neoplásicos, quanto à localização e aos aspectos tumorais.

Os exames realizados, neste estudo, estão descritos no quadro 1, e foram avaliados conforme os valores de referência citados pelos autores DiBartola (2000), Jain (1993) e Tilley, Smith Jr. (2003), além dos valores de referência utilizados no laboratório de estudo.

Exames Realizados Para a Avaliação dos Cães com Neoplasias Mamárias		
Exames Laboratoriais	Hemograma	Eritrograma
		Leucograma
	Bioquímicos	Glicemia, alanina-aminotransferase ou ALT, aspartato-aminotransferase ou AST, gama-glutamil-transferase ou GGT, fosfatase alcalina ou FA, Proteína Total, Fibrinogênio, Albumina
		Uréia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cálcio sérico, Cálcio ionizado, Fósforo
	Coagulograma	tempo de protrombina ou TP, tempo de tromboplastina parcial ativada ou TTPA, Contagem de Plaquetas, Tempo de Sangramento de Mucosa
	Hemogasometria	
Urinálise		
Exames de Imagem	Radiografia	Torácica (3 incidências) – Pesquisa de Metástase Pulmonar
		De Membros (2 incidências) – Pesquisa de Metástase e/ou Alteração Paraneoplásica *Quando houver edemaciação de membros ou associação de outras massas neoplásicas
	Ultra-sonografia	Abdominal – Pesquisa de Metástase e Avaliação de Outras Alterações em Órgãos Abdominais
Exames Patológicos	Citologia Aspirativa Tumoral	
	Histopatologia Tumoral	

Quadro 1. Exames realizados para a avaliação das cadelas com neoplasias mamárias.

O número de cadelas com neoplasias mamárias avaliadas por exames laboratoriais foi inferior ao número total de animais estudados, apenas em relação aos exames de urinálise, hemogasometria, tempo de sangramento de mucosa e bioquímico sérico fósforo, considerando respectivamente o total de 31, 25, 21 e 19 fêmeas.

A urina foi coletada pelo método de cistocentese em todas as cadelas e analisada por meio do método de três fases: exame físico com cor, aspecto e densidade urinária, exame químico com fita reativa avaliando ph e presença de proteína, bactérias, bilirrubina, cristais, sangue, células de descamação urinária, células de transição da bexiga urinária, células caudada da pelve renal, cilindros, gordura, leucócitos, clusters leucocitários, eritrócitos, corpos cetônicos, células atípicas, glicose, nitritos, muco, exame de sedimento, por sedimentoscopia através da centrifugação de 5 ml de urina a 2500rpm/5 minutos, retirando 4 ml de sobrenadante e homogeneizando, o 1ml restante para a avaliação de 20 µl da homogeneização.

Todas as massas foram avaliadas por meio de exame citológico realizado por técnica de aspiração por agulha fina de insulina, segundo a técnica descrita por BASSO et al., 2008.

O exame histopatológico foi realizado em todas as cadelas, como padrão ouro na determinação do tipo de neoplasia.

O método estatístico compreendeu o teste de análise variâncias ANOVA, com comparação entre os pares de Bonferroni, com significância de $p < 0,05$.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, com protocolo de número, 411.

Resultados

Do total de 70 cães atendidos no ambulatório de oncologia, foram diagnosticados 36 episódios de tumores mamários, o que perfaz uma incidência de 51,43% dos casos. Estes animais eram, todos fêmeas, especialmente das raças: sem raça definida, Daschund e Poodle.

A idade média das cadelas estudadas foi de $9,91 \pm 2,59$ anos, não havendo diferença significativa entre pequeno, médio e grande porte. Animais de pequeno porte representaram 47,62% de malignidade, animais de médio porte representaram 38,1% e de grande porte representaram 14,28%, sendo que a soma dos animais de médio e grande porte resultou em 52,38%. O peso médio foi equivalente a $16,19 \pm 9,83$ kg. As cadelas apresentaram 58% de prevalência para animais acima do peso ou com escore corporal 3 e 31% para fêmeas obesas com escore corporal 4.

Todas as cadelas foram trazidas pelo proprietário à Unidade Hospitalar devido a queixa de presença tumoral em mamas, sendo que 89% delas não eram castradas e 28% apresentavam histórico de utilização de controladores de cio.

De acordo com o exame das mamas, percebe-se que houve acometimento de uma glândula isolada até o acometimento total de ambas as cadeias mamárias. O número médio de mamas afetadas foi de $5,33 \pm 3,14$ mamas por animal, com massas de 0,5 a 16 cm. As glândulas mamárias inguiniais apresentaram o maior índice de envolvimento pelas neoplasias mamárias, seguidas pelas glândulas mamárias abdominais caudais.

A incidência das alterações laboratoriais associadas às neoplasias mamárias foi de 72,22%.

As duas cadelas com caquexia representaram 5,55% dos casos estudados, estando associadas às neoplasias mamárias e metástase pulmonar, sendo que ambas apresentaram anemia e hipoalbuminemia.

Os valores referentes ao eritrograma, leucograma e coagulograma das cadelas com neoplasias mamárias encontram-se na tabela 1, na qual se observa a média e o erro médio padrão do total de animais estudados.

Tabela 1. Eritrograma, Leucograma e Coagulograma das cadelas com neoplasias mamárias, com valores de média e erro médio padrão.

Eritrograma	Neoplasia Mamária	Leucograma	Neoplasia mamária	Coagulograma	Neoplasia mamária
Eritrócitos	6791±233	Leucócitos	18820±2245	TP	7,61±0,46
Hemoglobina	12,61±0,47	Neutrófilos	14680±2241	TTPA	12,38±0,82
Hematócrito	40,83±1,37	Segmentados	14140±2098	Plaqueta	328500±19430
VGM	60,67±0,96	Bastonetes	960,4±271,8	TSM	0,38±0,52
HGM	18,67±0,43	Linfócitos	1896±193,4		
CHGM	30,85±0,49	Monócitos	1035±133,0		
Proteína Plasmática	7,028±0,12	Eosinófilos	785,8±126,8		

*TP = Tempo de Protrombina, TTPA = Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, TSM = Tempo de Sangramento de Mucosa.

As alterações presentes no eritrograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias, estão descritas no gráfico 1.

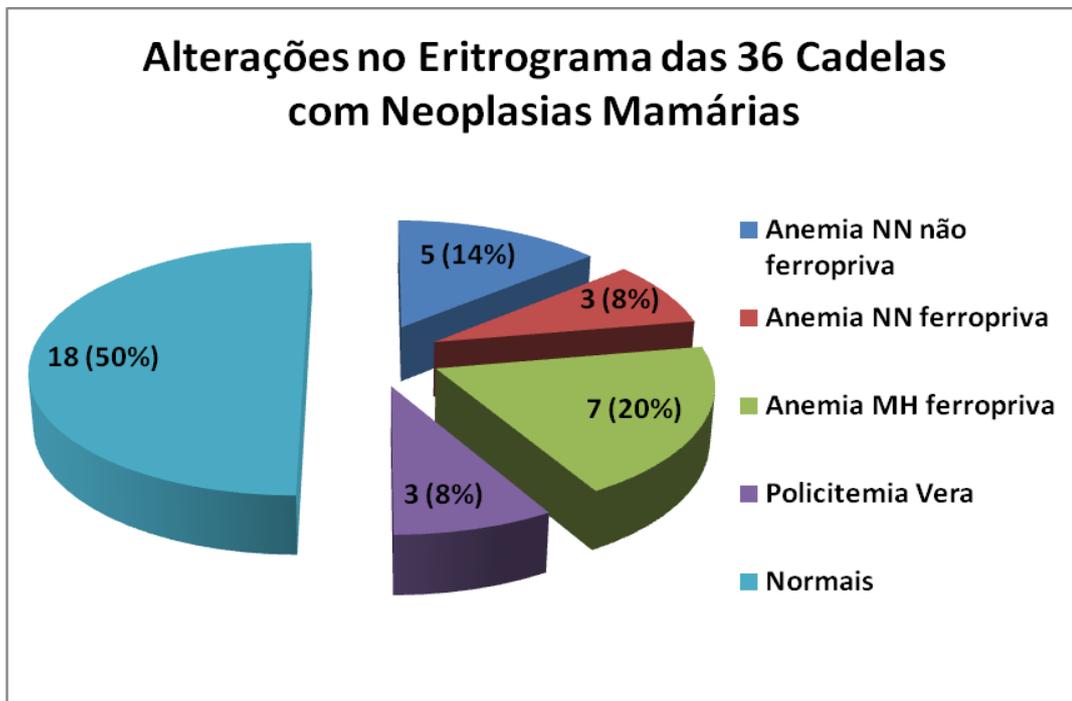


Gráfico 1. Alterações encontradas no eritrograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias, onde NN = normocítica normocrômica e MH = microcítica hipocrômica.

No leucograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias, apenas 6 delas não apresentaram alterações, como visto no gráfico 2. Observa-se, também, que dos 16 casos de neutrofilia, 12 referiam-se à neutrofilia com desvio nuclear de

neutrófilos à esquerda regenerativo e apenas 4 à neutrofilia propriamente dita, outros 10 casos correlacionavam-se ao número de neutrófilos normais ou a um único caso de neutropenia todos associados ao desvio nuclear de neutrófilos à esquerda degenerativo, em se tratando de leucocitose dos 15 casos verificados, 13 eram de leucocitose neutrofílica e destes, 4 representavam leucocitose neutrofílica e eosinofílica, como mostra o gráfico 2.

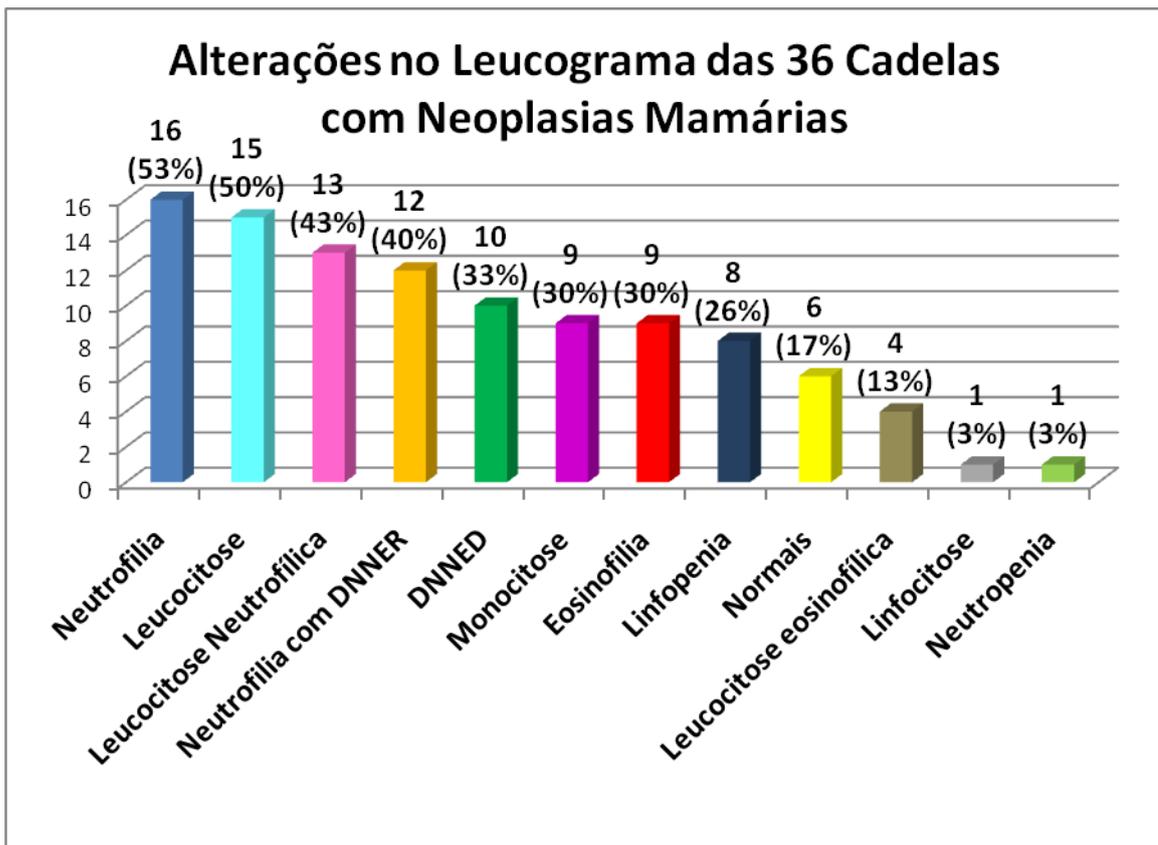


Gráfico 2. Alterações encontradas no leucograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias, onde DNNER = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda regenerativo e DNNED = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda degenerativo.

Os gráficos 3 e 4 mostram que, dos cinco grupos, conforme o estadiamento das cadelas com neoplasias mamárias, só houve significância em relação ao estágio V.

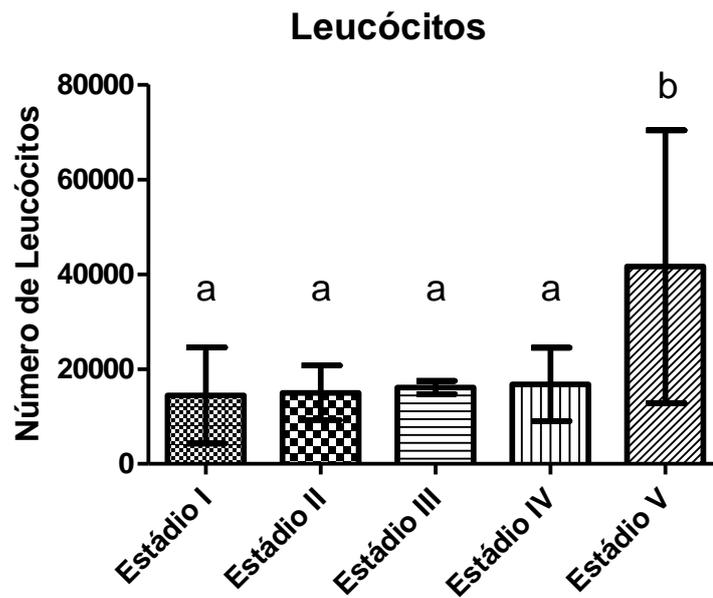


Gráfico 3. O número de leucócitos totais avaliados no leucograma das cadelas com neoplasias mamárias divididas em cinco grupos, conforme o estadiamento, só houve significância em relação ao Estádio V.

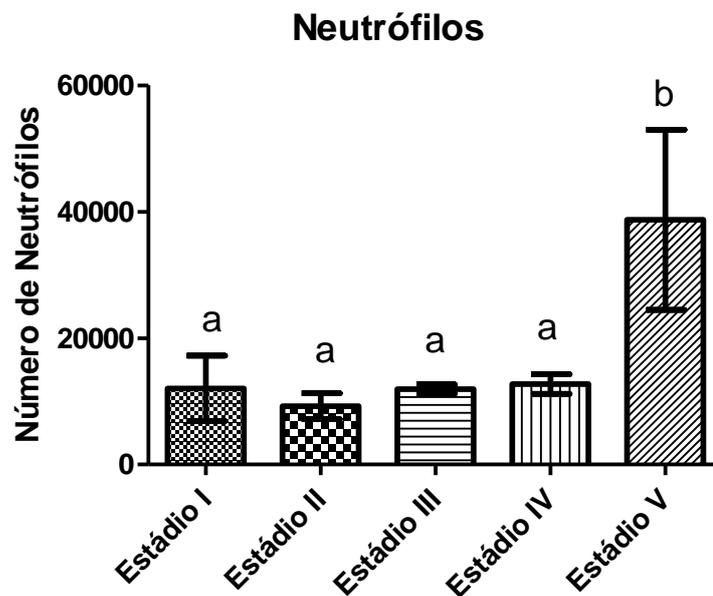


Gráfico 4. O número de neutrófilos avaliados no leucograma das cadelas com neoplasias mamárias divididas em cinco grupos, conforme o estadiamento, só houve significância em relação ao Estádio V.

As alterações do leucograma das cadelas estudadas foram correlacionadas aos tipos histológicos de neoplasias mamárias de maior ocorrência, presentes nos gráficos 5, 6 e 7.

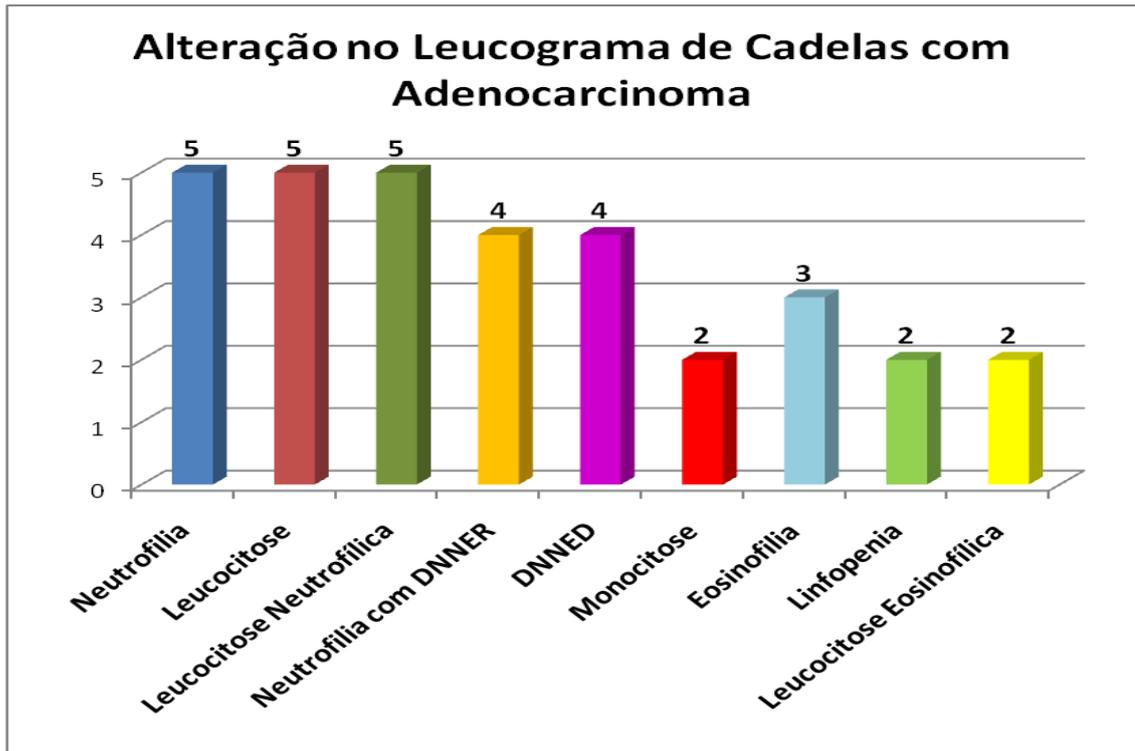


Gráfico 5. Alterações no leucograma das cadelas estudadas com adenocarcinoma mamário, DNNER = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda regenerativo e DNNED = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda degenerativo.

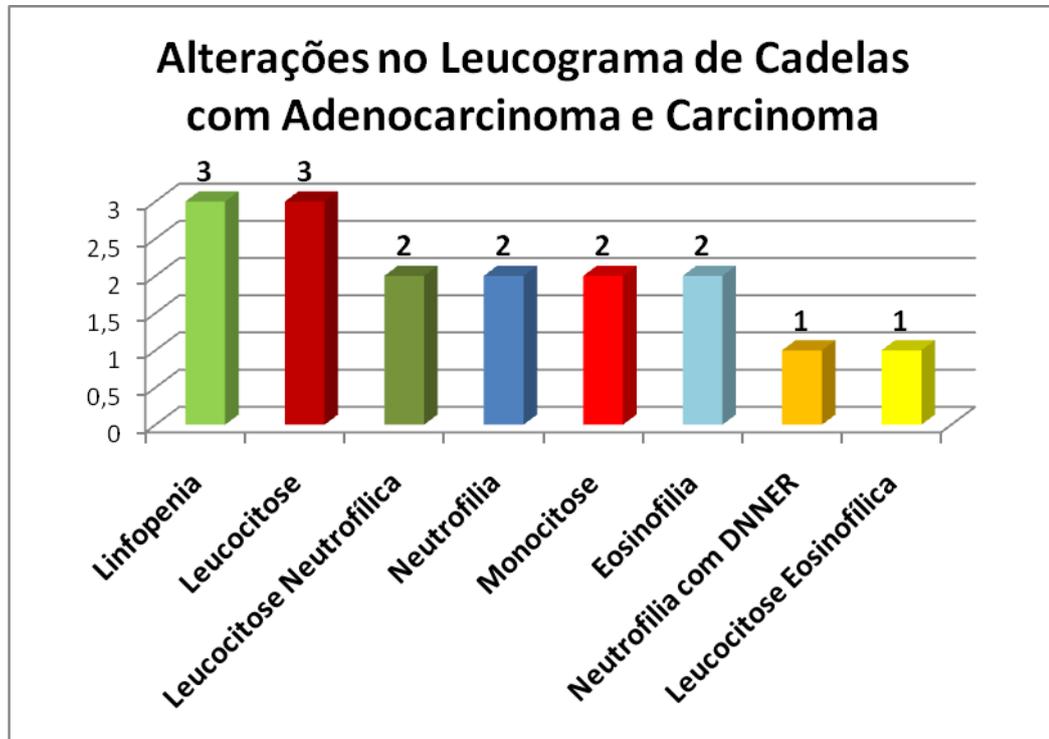


Gráfico 6. Alterações no leucograma das cadelas estudadas com adenocarcinoma e carcinoma mamário, DNNER = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda regenerativo.

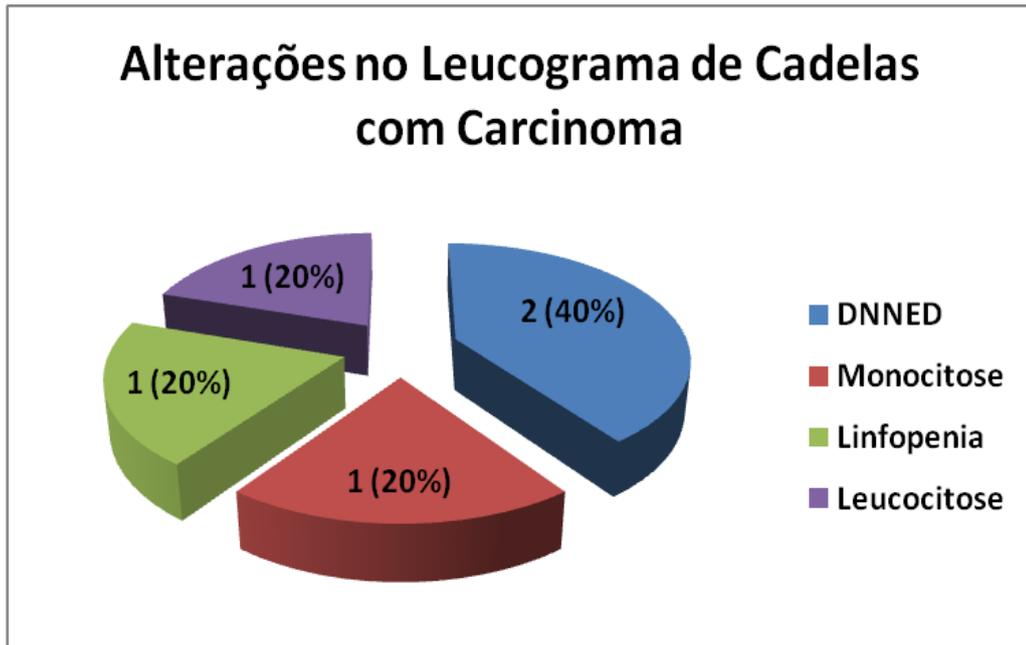


Gráfico 7. Alterações no leucograma das cadelas estudadas com carcinoma mamário, DNNED = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda degenerativo.

As alterações encontradas no leucograma das cadelas estudadas com neoplasias mamárias foram incluídas ao tipo histológico e ao estadiamento tumoral, conforme mostram as tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Alterações do leucograma nas principais neoplasias mamárias estudadas, nas 36 cadelas avaliadas, ADC = adenocarcinoma, TMM = tumor misto mamário, ADN = adenoma, HAS = hemangiossarcoma e HAN = hemangioma.

Alterações no Leucograma (número de cadelas)	Tipo Histológico de Neoplasias Mamárias (número de cadelas)	Estadiamento
Neutrofilia (16)	ADC	Somente (5)
		I
		II
		IV
		IV
		IV
		+ Carcinoma (2)
		IV
		V
		+ TMM (2)
		IV
		V
		+ TMM + Carcinoma (1)
		V
+ Hiperplasia (1)		
II		
+ ADN + Hiperplasia (1)		
II		
+ Carcinoma + HAS + HAN (1)		
IV		
+ HAS + Hiperplasia (1)		
III		
+ TMM + Hiperplasia (1)		
III		
Adenoma (1)		IV
Leucocitose (15)	ADC	Somente (5)
		I
		II
		IV
		IV
		IV
		+ TMM + Hiperplasia (1)
		III
		+ Carcinoma (3)
		II
		IV
		V
		+ TMM (2)
		IV
V		
+ Carcinoma + HAS + HAN (1)		
IV		
+ ADN + Hiperplasia (1)		
II		
+ TMM + Carcinoma (1)		
V		
Carcinoma (1)		V
Leucocitose Neutrófilica (13)	ADC	Somente (5)
		I
		II
		IV
		IV
		IV
		+ TMM + Hiperplasia (1)
		III
		+ Carcinoma (2)
		IV
		V
		+ TMM (2)
		IV
		V
+ Carcinoma + HAS + HAN (1)		
IV		
+ ADN + Hiperplasia (1)		
II		
+ TMM + Carcinoma (1)		
V		
Eosinofilia (9)	ADC	Somente (3)
		II
		IV
		IV
		+ Hiperplasia (2)
		II
		IV
+ Carcinoma (2)		
II		
IV		
+ TMM (1)		
IV		
TMM + Carcinoma (1)		
III		
Leucocitose Eosinofílica (4)	ADC	Somente (2)
		II
		IV
		+ Carcinoma (1)
IV		
+ TMM (1)		
IV		

Tabela 3. Diferentes alterações encontradas no leucograma das 36 cadelas estudadas com neoplasias mamárias, onde ADC = adenocarcinoma, TMM = tumor misto mamário, ADN = adenoma, HAS = hemangiossarcoma, HAN = hemangioma, DNNER = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda regenerativo e DNned = desvio nuclear de neutrófilos à esquerda degenerativo.

Alterações no Leucograma (número de cadelas)	Tipo Histológico de Neoplasias Mamárias (número de cadelas)		Estadiamento
Neutrofilia com DNner (12)	ADC	Somente (4)	I
			II
			IV
			IV
		+ TMM + Hiperplasia (1)	III
		+ TMM (2)	IV
			V
		+ HAS + Hiperplasia (1)	III
		+ Carcinoma + HAS + HAN (1)	IV
		+ TMM + Carcinoma (1)	V
		+ Carcinoma (1)	V
		DNned (10)	ADN (1)
Carcinoma (2)	IV		
			V
ADC	Somente (4)		I
			IV
			IV
			IV
	+ TMM (2)		II
			IV
	+ Hiperplasia (1)		IV
	+ TMM + Hiperplasia (1)	IV	
Monocitose (9)	ADC	Somente (2)	II
			IV
		+ Carcinoma (2)	IV
			V
		+ TMM (1)	IV
		+ TMM + Carcinoma (1)	V
		+ ADN + Hiperplasia (1)	II
		+ Carcinoma + HAS + HAN (1)	IV
	V		
Linfopenia (8)	ADC	Somente (2)	I
			IV
		+ Carcinoma (3)	II
			IV
			V
		+ TMM (1)	V
		+ ADN + Hiperplasia (1)	II
	V		
Linfocitose (1)	ADC + TMM (1)		IV

As alterações do coagulograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias encontram-se no gráfico 8.

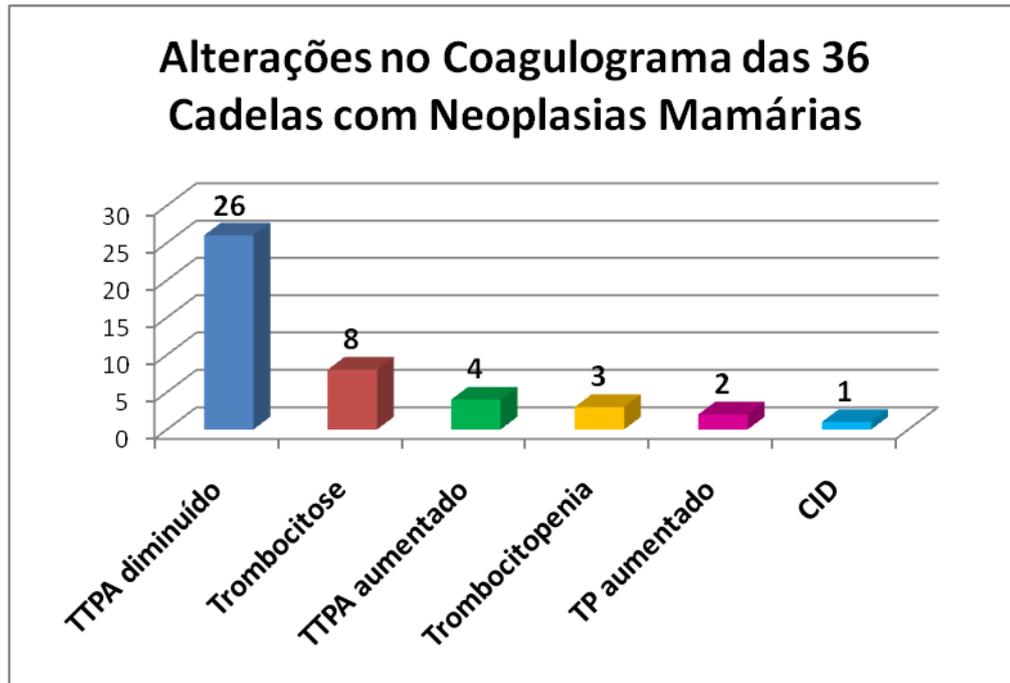


Gráfico 8. Alterações encontradas no coagulograma das 36 cadelas com neoplasias mamárias, onde TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativado, TP = tempo de protrombina e CID = coagulação intravascular disseminada.

As alterações encontradas nos exames bioquímicos séricos das cadelas estudadas com neoplasias mamárias encontram-se na tabela 4 e nos gráficos 9 e 10.

Tabela 4. Tipos de azotemia encontradas nas cadelas com neoplasias mamárias.

Tipos de Azotemia Encontradas		Número de Cadelas	
Tipos de Azotemia	Azotemia Renal Primária	Apenas Azotemia	3
		Glomerulonefrite	2
		Uremia	1
	Azotemia Pré-Renal	4	
	Azotemia Não Diferenciada	1	

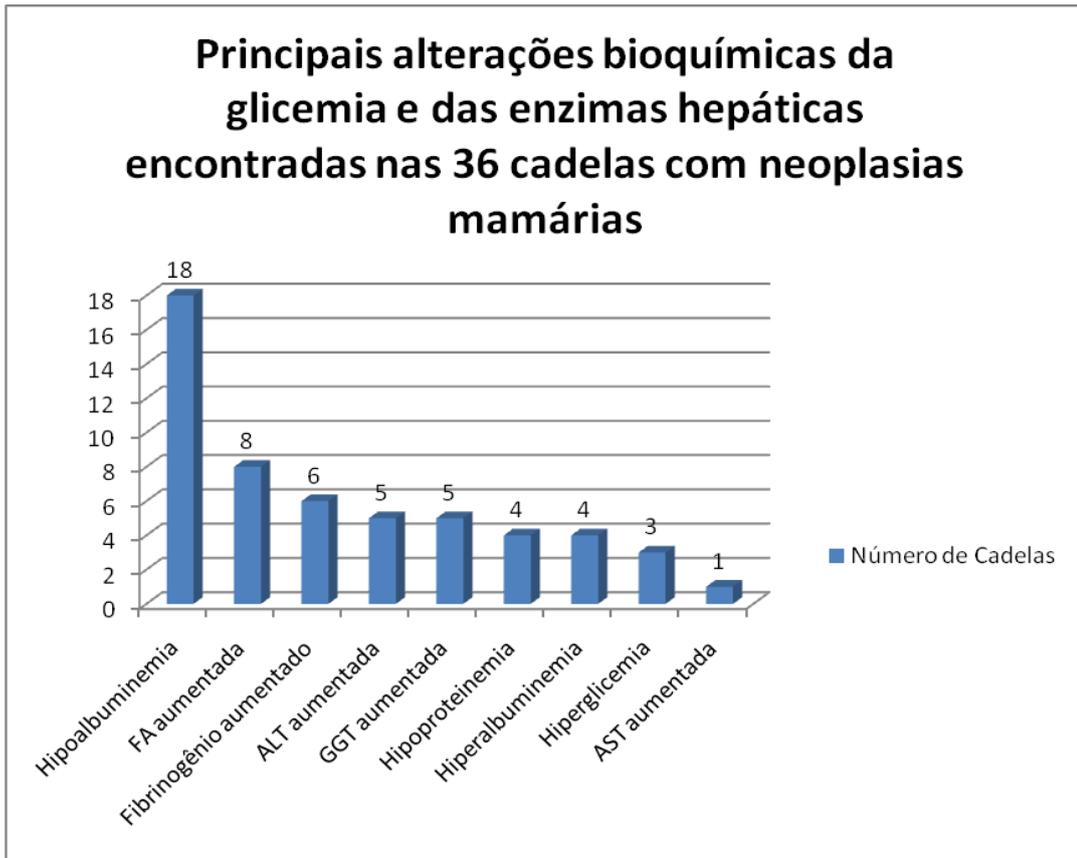


Gráfico 9. Principais alterações bioquímicas da glicemia e das enzimas hepáticas, encontradas nas 36 cadelas com neoplasias mamárias.

Dos cinco casos de aumento da enzima hepática GGT, três deles estavam correlacionados ao desenvolvimento de metástase hepática em associação as neoplasias mamárias.

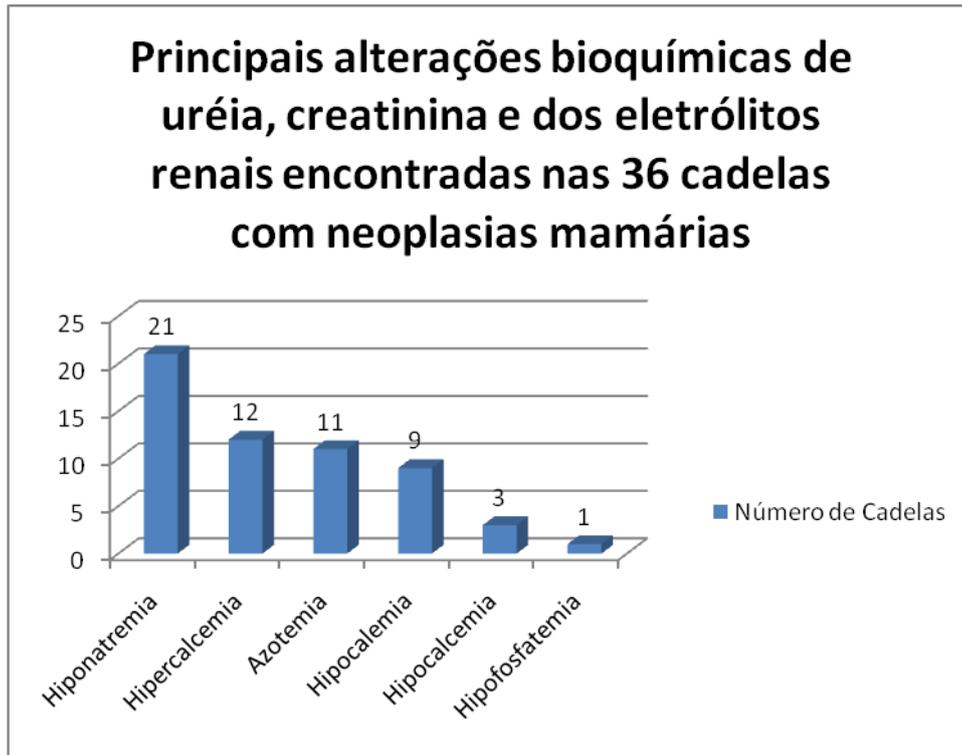


Gráfico 10. Principais alterações bioquímicas de uréia, creatinina e dos eletrólitos renais, encontradas nas 36 cadelas com neoplasias mamárias.

O gráfico 11, demonstra a significância do valor sérico da enzima hepática GGT, das cadelas estudadas com neoplasias mamárias de estágio V.

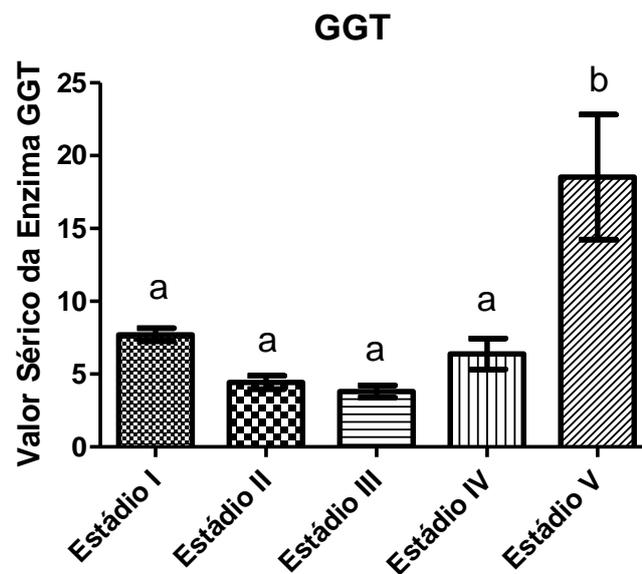


Gráfico 11. O valor sérico da enzima GGT avaliada na bioquímica sérica das cadelas com neoplasias mamárias divididas em cinco grupos, conforme o estadiamento, só houve significância em relação ao Estádio V.

As alterações encontradas no exame de hemogasometria de 25 cadelas estudadas com neoplasias mamárias encontram-se nos gráficos 12 e 13.

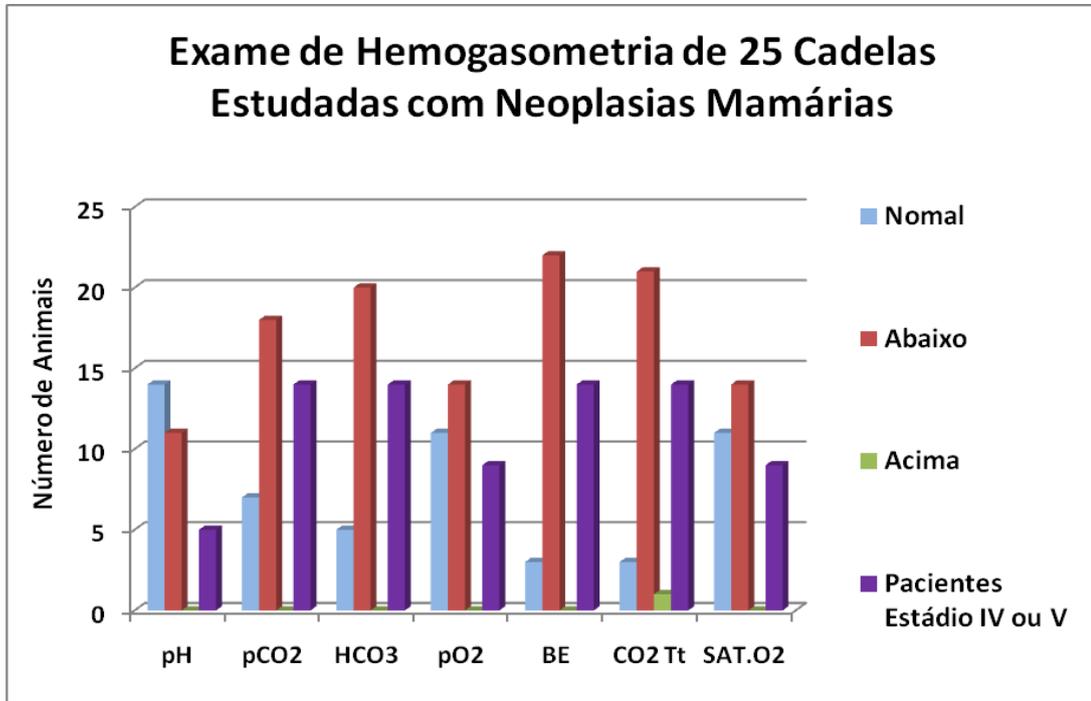


Gráfico 12. Exame de hemogasometria de 25 cadelas estudadas com neoplasias mamárias.

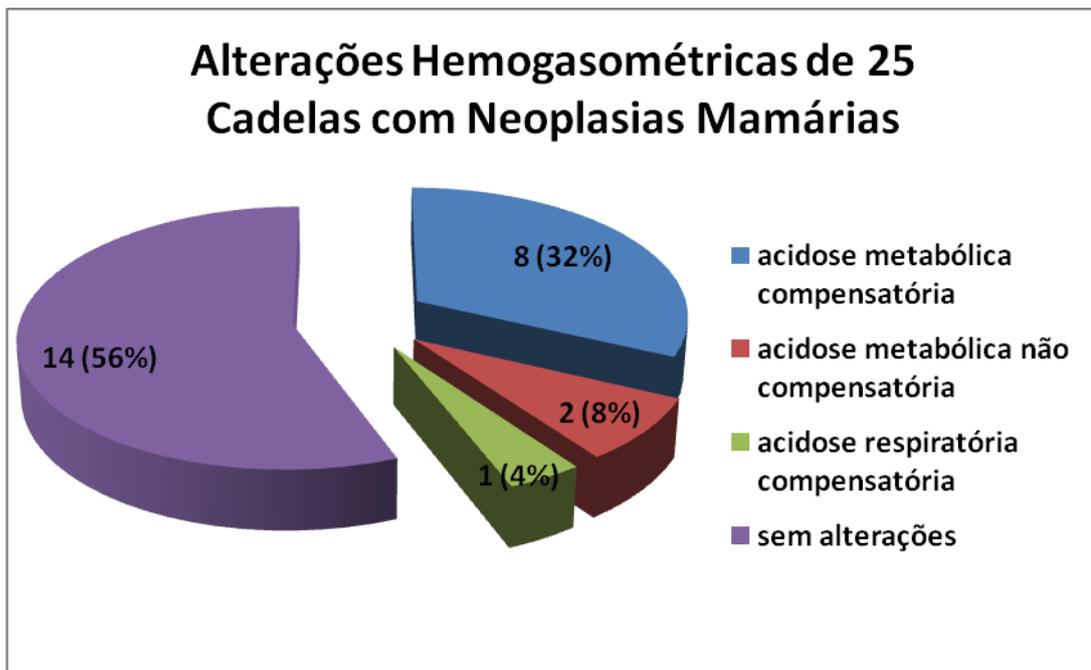


Gráfico 13. Alterações hemogasométricas de 25 cadelas estudadas com neoplasias mamárias.

As fêmeas estudadas com neoplasias mamárias não apresentaram alterações na urinálise.

Ao exame citológico dos tumores mamários, em onze animais, o resultado foi inconclusivo, ou por baixa celularidade, ou por excesso de sangue na lâmina.

A incidência para cada tipo histológico das neoplasias mamárias estudadas foi de 45,16% para o adenocarcinoma mamário, 20,97% para o carcinoma mamário, 11,29% para o tumor misto maligno mamário, 4,84% para o carcinoma inflamatório.

Os resultados diagnósticos das neoplasias mamárias foram classificados e avaliados conforme a maior e a menor ocorrência nas cadelas estudadas e estão demonstradas no gráfico 14.

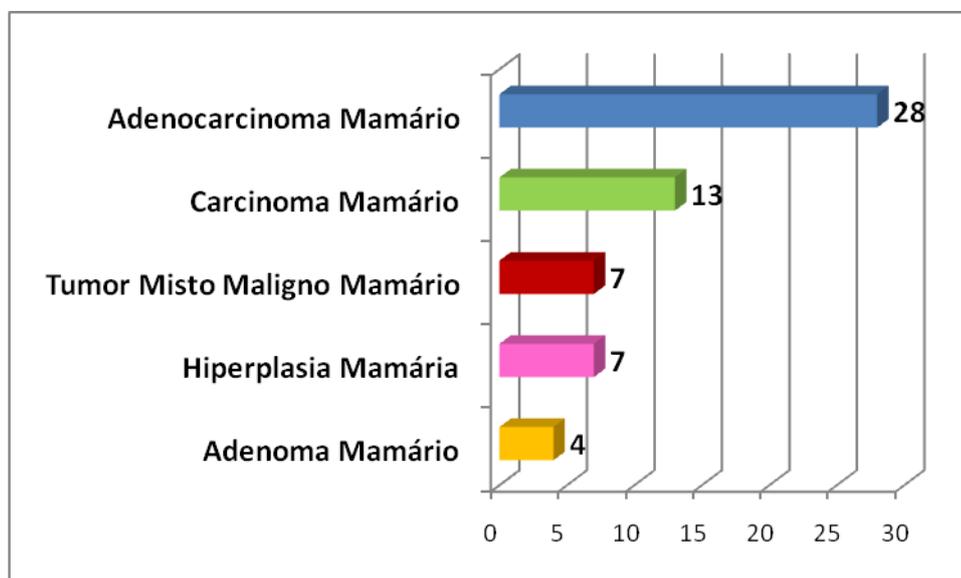


Gráfico 14. Resultados dos exames histopatológicos de 59 tumores mamários de cadelas, retirados cirurgicamente.

Dentre os 113 tumores mamários diagnosticados por meio de exame clínico e citológico, das 36 cadelas estudadas, 59 foram confirmados por exame histopatológico, representando 25 cadelas submetidas à exérese cirúrgica tumoral completa, conforme descrito pela literatura, enquanto os demais 54 tumores corresponderam às 11 fêmeas restantes, cuja média de glândula mamária acometida por tumor foi de aproximadamente 4,9 mamas por animal. A influência exercida por estas 11 cadelas foi em consequência do não retorno dos proprietários de 7 fêmeas para a intervenção cirúrgica, das quais duas apresentaram piometra, duas foram sacrificadas, uma devido ao carcinoma inflamatório mamário e outra secundária à torção vólculo gástrica, uma evoluiu a óbito e, a respeito das outras duas, não se obteve maiores informações. As demais quatro fêmeas foram

submetidas à intervenção cirúrgica de conforto, com base no quadro clínico oncológico avançado, já que três delas foram confirmadas com metástase pulmonar por meio de exame histopatológico e a outra cadela, o proprietário optou por não intervir, apenas aguardar o óbito do animal.

Discussão

Dentre as alterações encontradas no eritrograma destacam-se a anemia normocítica normocrômica, a anemia microcítica hipocrômica e a policitemia vera, as quais conferem com as alterações descritas na literatura associadas às neoplasias mamárias (BERGMAN, 2007; GARCIA-NAVARRO, PACHALY, 1994; JAIN, 1993; KRÜGER, 2007; MANGIERI, 2009; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO, 2009; TILLEY, SMITH, 2003). Contudo, embora as cadelas estudadas com policitemia vera tenham apresentado número de leucócitos totais conforme descrito por Krüger (2007), além de um pequeno aumento de basófilos e eosinófilos concomitante, o autor ressalta que normalmente a eritrocitose esta associada às neoplasias renais, concordando com Bergman (2007), Duarte et al. (2006) e Mangieri (2009), os quais também fazem associações com tumores hepáticos, linfomas e tumor venéreo transmissível.

No leucograma, encontraram-se maiores alterações nas cadelas com neoplasias mamárias estudadas, do que na literatura (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; GARCIA-NAVARRO, PACHALY, 1994; JAIN, 1993; MANGIERI, 2009; PINTO, 2009; TILLEY, SMITH, 2003). Pois a literatura cita apenas casos de leucocitose eosinofílica, freqüentemente associado ao adenocarcinoma mamário segundo Mangieri (2009), e, eosinofilia e basofilia, em que a eosinofilia esta correlacionada ao carcinoma anaplásico de acordo com Pinto (2009). Neste estudo, a eosinofilia estava associada, na grande maioria, ao adenocarcinoma mamário, assim como os casos de leucocitose eosinofílica, discordando de Pinto (2009) e concordando com Mangieri (2009), e com igual ocorrência para a leucocitose eosinofílica em tumores mistos malignos e carcinomas mamários. A neutrofilia encontrada em 16 cadelas avaliadas prevaleceu em associação ao adenocarcinoma mamário, e representou infecção mamária devido à reação piogranulomatosa em apenas cinco destes casos, por meio de confirmação citológica ou histopatológica, tendo quatro deles apresentado casos de leucocitose neutrofílica. A leucocitose neutrofílica foi

associada aos casos isolados de adenocarcinoma mamário ou de adenocarcinoma com tumor misto e/ou carcinoma mamário, não apresentando resultados semelhantes aos citados por Bergman (2007) e Mangieri (2009). Os demais casos de neutrofilia e leucocitose neutrofílica não caracterizaram processos inflamatórios. A monocitose foi encontrada em sua maioria associada à neutrofilia (TILLEY, SMITH, 2003). As demais alterações encontradas neste estudo não foram relatadas por não constituírem achados consistentes.

A avaliação da contagem de plaquetas, em cadelas com neoplasias mamárias, neste estudo, demonstrou que a ocorrência de trombocitose é maior do que, a ocorrência de trombocitopenia. Tal que a trombocitopenia é mais citada na literatura em associação com neoplasias mamárias, com incidência de 38,3%, acima do valor encontrado nesta pesquisa (BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009; MARUYAMA et al., 2004; PINTO, 2009). Neste estudo, estas alterações estavam associadas ao adenocarcinoma mamário, conforme descrito por Garcia-Navarro e Pachaly (1994), Maruyama et al. (2004) e Pinto, (2009). Segundo Pinto (2009), a trombocitose ocorre com frequência nas neoplasias mamárias, e é fácil e rapidamente avaliada pelo tempo de sangramento de mucosa, ao contrário do observado neste estudo, em que o tempo de sangramento de mucosa não foi confiável para diagnóstico de trombocitopatias, já que os valores encontrados mantiveram-se dentro do normal, referenciado nesta unidade de estudo. Das cadelas avaliadas com trombocitose, em seis delas, percebeu-se anemia normocítica normocrômica, podendo haver correlação neoplásica conforme descrito por Tilley e Smith Jr. (2003). Os casos de prolongamento de TP e TTPA, observados neste estudo não atingiram os índices relatados, que são de 69,6% de TTPA prolongado, 45,5% de TP prolongado em cães com tumores malignos, segundo Maruyama et al. (2004). Neste estudo, encontrou-se apenas um caso de coagulação intravascular disseminada, conforme as referências descritas por Garcia-Navarro e Pachaly (1994), Jain (1993), Tilley e Smith Jr. (2003) e o utilizado no laboratório de patologia clínica da unidade do estudo, correlacionado ao carcinoma anaplásico e ao adenocarcinoma mamário, como relatado por Maruyama et al. (2004), ou seja, este animal foi diagnosticado por clínica e laboratório, por meio de petéquias e sangramentos cutâneos anormais e, confirmado por TP e TTPA aumentados, com trombocitopenia. Os casos de TTPA diminuídos podem sugerir uma tendência em aumentar o estado de coagulabilidade sangüínea.

Os bioquímicos séricos são pouco descritos na literatura como alterações paraneoplásicas, e raramente associados às neoplasias mamárias. Neste estudo, diferente do citado por Mangieri (2009) e Pinto (2009), observou-se casos de hiperglicemia associados às neoplasias mamárias, enquanto que não foram observados casos de hipoglicemia. Segundo Bergman (2007), os raros casos de hiperglicemia são considerados síndromes paraneoplásicas e, possui tendência a desaparecer após remoção do tumor primário, o que não pode ser observado nestes animais, já que um deles evoluiu a óbito e os demais não retornaram à Unidade Hospitalar de estudo. O aumento sérico de fibrinogênio encontrado nas cadelas estudadas não é citado em associação com neoplasias mamárias (JAIN, 1993; PINTO, 2009). Mas, segundo Vecina et al. (2006), o fibrinogênio como uma proteína de fase aguda eleva-se no início de qualquer processo inflamatório, que, neste estudo, esteve correlacionado principalmente às neoplasias mamárias de estágio 4. Os casos de hiponatremia encontrados nas cadelas avaliadas com neoplasias mamárias são citados por Bergman (2007) como uma alteração bioquímica renal do câncer, sendo que, apenas quatro cadelas foram associadas a quadros de diarreia. De acordo com Mangieri (2009), em processos neoplásicos, é natural que ocorra um aumento na concentração sérica da enzima fosfatase alcalina, assim como observado nos animais da pesquisa, e ainda, com a elevação dos níveis das enzimas FA, GGT e ALT associadas, constituem-se um indicador clínico-patológico de neoplasia, além de poderem estar correlacionadas à colestase ou a quadros hiperplásicos ou metastáticos hepáticos (TILLEY, SMITH JR., 2003). Os casos de hipoalbuminemia provavelmente estão correlacionados ao crescimento dos processos neoplásicos e/ou a perda sangüínea através dos tumores, enquanto os casos de hipocalcemia devem-se principalmente a ocorrência de vômito e/ou diarreia (TILLEY, SMITH JR., 2003).

Neste estudo, de acordo com os níveis do cálcio sérico e do cálcio iônico utilizados no laboratório de patologia clínico da unidade hospitalar de estudo que é similar ao citado por Mangieri (2009), observou-se que a maioria das cadelas com neoplasias mamárias apresentaram hipercalcemia, e uma pequena parte delas, hipocalcemia, diferente do citado por Lobo e Silva et al. (2005), os quais verificaram que de um total de 17 cadelas com neoplasias mamárias, os níveis de cálcio sérico, geraram uma freqüência de hipocalcemia de 52,94% e de hipercalcemia de 11,76%. Entretanto, caso fosse utilizado o critério de seleção de Lobo e Silva et al. (2005),

com os valores normais do cálcio sérico entre 9,0 e 11,3 mg/dL, encontrar-se-ia 17 casos de hipocalcemia e apenas dois casos de hipercalcemia, ou seja, o resultado obtido neste estudo seria semelhante ao encontrado por estes autores.

O exame de hemogasometria dificilmente é utilizado na rotina hospitalar de pacientes oncológicos, como método complementar de triagem diagnóstica. Com isso, as alterações hemogasométricas encontradas neste estudo, não puderam ser comparadas com a literatura referente a alterações associadas às neoplasias mamárias em cadelas. No entanto, os casos de acidose metabólica não compensatória e compensatória, e acidose respiratória compensatória, observados nas cadelas deste estudo, podem ter ocorrido devido à anemia, ou à diarreia em associação à hiperclorêmia e ainda, aos quadros de azotemia pré-renal e renal primária, associados à normocloremia, estando de acordo com o descrito por Tilley e Smith Jr. (2003).

Conclusão

Segundo a metodologia empregada neste estudo, é possível afirmar que com os exames laboratoriais realizados foi possível identificar diversas alterações nos exames das cadelas com neoplasias mamárias, cuja maioria delas não foi descrita pela literatura. As alterações mais freqüentes foram: neutrofilia, leucocitose, monocitose, eosinofilia, linfopenia, trombocitose, hipoalbuminemia, hiponatremia, aumento sérico de GGT e, acidose metabólica. No entanto, o estudo não foi suficiente para afirmar se tais alterações são ou não alterações paraneoplásicas associadas às neoplasias mamárias, sugerindo então, mais estudos sobre o assunto. No entanto, mostrou que muitos dos exames excluídos da triagem diagnóstica apresentam alterações significativas para o quadro clínico de um paciente com neoplasia mamária.

O exame histopatológico profundo mostrou-se como um método eficaz e seguro no diagnóstico oncológico das neoplasias mamárias, das cadelas estudadas. Porém, o número de animais avaliados não foi suficiente para agrupar as alterações laboratoriais encontradas conforme o tipo histológico das neoplasias. Para isso será necessária avaliação de uma população maior de cães.

Referências

- ARAÚJO, L. H. de L.; et al. Metástase Gástrica de Cancêr de Mama: Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.53, n.3, p.365-368, 2007.
- BASSO, K.M.; VENTURA, R.F.A.; SOUZA, R.C.S. de; MACHADO, W.D.V.; CALDERON, C. Implantação do diagnóstico citopatológico na clínica oncológica de pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, Norte do Paraná, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.9-11, 2008.
- BERGMAN, P.J. Chapter 5: Paraneoplastic Syndromes. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**, Philadelphia, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.77-89, 2007.
- BRITO, M. de F.; SEPPA, G.S.; TEIXEIRA, L.G.; ROCHA, T.G.; FRANÇA, T. do N.; HESS, T. M.; PEIXOTO, P.V. Mammary adenocarcinoma in a mare. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.2, p.556-560, mar-abr, 2008.
- CARVALHO, T.B.; BORGES, A.P.B.; GANNS, C.M.C.; FONTES, E.P.B.; SENA, M.P.T. de; LANG, A. Neoplasia mamária em cadelas: expressão de proteínas de estresse (HSP 72). **Veterinária e Zootecnia**, Viçosa, suplemento ao v.15, n.3,dezembro, p.19-22, 2008.
- DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, Á.E.; MARTINS, M.I.M. Aspectos Clínicos e Cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.28, n.1, p.95-100, 1998.
- DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; FERNANDES, S.C. Capítulo 25: Neoplasias Mamárias. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.372-383, 2009.
- DiBARTOLA, S.P. Capítulo 9: Introduction to Acid-Base Disorders. IN: **Fluid Therapy in Small Animal Practice**, Philadelphia, W.B. Saunders Company, Second edition, p.189-210, 2000.
- DUARTE, R.; NIERO, R.; DORETTO, J.S.; MANZAN, R.M.; KOGIKA, M.M. Eritrocitose associada ao tumor venereo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v.58, n.6, p.1018-1023, 2006.
- FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, Á.E.; DE NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica de cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo Experimental. **ARS Veterinária Jaboticabal**, São Paulo, v.24, n.1, p.001-008, 2008.
- FONSECA, C.S.; DALECK, C.R. Neoplasias Mamárias em Cadelas: Influência Hormonal e Efeitos da Ovário-histerectomia como Terapia Adjuvante. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.30, n.4, p.731-735, 2000.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K.; PACHALY, J.R. Capítulo 3: Anemia. IN: **Manual de Hematologia Veterinária**, São Paulo, Livraria Varela, p.29-35, 1994.

JAIN, N.C. Chapter 2: Comparative Hematology of Common Domestic Animals. IN: **Essentials of Veterinary Hematology**, Philadelphia, Lea & Febiger, p.20, 1993.

KEALY, J. K.; MCALLISTER, H. Capítulo 3: O tórax. IN: **Radiologia e Ultrasonografia do cão e do Gato**. Editora Manole. Barueri: SP, p.178 e 179, 2005.

KELSEY, J.L.; MOORE, A.S.; GLICKMAN, L.T. Epidemiologic Studies of Risk Factors for Cancer in Pet Dogs. **Epidemiologic Reviews**, v.20, n.2., p.204-217, 1998.

KRÜGER, R.D. **Policitemia em cães e gatos**. Porto Alegre, 2007. 57p. Monografia (Especialização em Análises Clínicas Veterinárias), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Chapter 26: Tumors of the Mamary Gland. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Canada, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.619-636, 2007.

LOBO e SILVA, M.A.M.; MANZAN, R.M.; DORETTO, J.S.; TAVARES, A.B.M.M.; CAVALCANTI, J.N. Níveis de Cálcio sérico de cadelas portadoras de tumor de mama. **Boletim de Medicina Veterinária, UNIPINHAL**, Espírito Santo do Pinhal, SP, v.1, n.1, p.33-39, janeiro/dezembro, 2005.

MAGALHÃES, A.M.; RAMADINHA, R.R.; BARROS, C.S.L.; PEIXOTO, P.V. Estudo Comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Santa Maria, v.21, n.1, p.23-32, jan./mar., 2001.

MANGIERI, J. Capítulo 14: Síndromes Paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.238-249, 2009.

MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.66, n.5, p.573-575, 2004.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Capítulo 12: Glândula Mamária. IN: **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p. 185-191, 2007.

MULLER, D.C. de M.; SCHOSSLER, J.E.; PINHEIRO, M. Adaptação do Índice de Massa Corporal Humano para Cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.4, p.1038-1043, julho, 2008.

NASTRI, C.O.; MARTINS, W. de P.; REIS, F.J.C. dos; FERRIANI, R.A.; Câncer de Mama e Disfunção Endotelial. Artigo de Revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.54, n.5, p.467-470, 2008.

PINTO, R.M.M. de O. **Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas**. Lisboa, 2009. 90f. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores Mamários Caninos – Novas Perspectivas. **Sociedade Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Oeiras, p.183-190, outubro, 2002.

RIBAS, C. R. **Estudo Retrospectivo do Carcinoma Espinocelular em Cães e Gatos Atendidos na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia – PUCPR entre o período de junho de 2001 e março de 2007**. São José dos Pinhais, 2007. 84 f. Monografia (Especialização em Oncologia) – Setor de Ciências Agrárias e Ambientais, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

RODIGHERI, S.M.; DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; FERNANDES, S.C.; DE NARDI, A.B.; CESAR, J.R.F.; CASTRO, J.H.T. de Neuropatia Paraneoplásica associada ao Mastocitoma Canino. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.38, n.3, p.819-822, maio-junho, 2008.

SALES, J. P.; PONTES, J.V.; CARVALHO, A.P. Neoplasias primárias do pulmão em canídeos a propósito de três casos submetidos a cirurgia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias (RPCV)**, Lisboa, v.100, n.553-554, p.95-102, 2005.

SCHAFER, K.A.; SCHRADER, K.R.; GRIFFITH, W.C.; MUGGENBRUG, B.A.; TIERNEY, L.A.; LECHNER, J.F.; JANOVITZ, E.B.; HAHN, F.F. A Canine model of familial mammary gland neoplasia. Natural Disease. **Veterinary Pathology**, v.35, n.3, p.168-177, 1998.

TAPIA, G.N.; CARRASCO, G.A.; CAMUS, M.A.; ODDÓ, D.B. Carcinoma in situ dentro de un fibroadenoma de mama. Tres casos clínicos. **Revista Chilena de Cirugía**, v.60, n.5, p.437-441, outubro, 2008.

TAYLOR, G.N.; SHABESTARI, L.; WILLIAMS, J.; MAYS, C.W.; ANGUS, W.; MCFARLAND, S. Mammary Neoplasia in a Closed Beagle Colony. **Cancer Research**, v.36, p.2740-2743, august, 1976.

TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K.; Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Tumor de Glândula Mamária em Gatos. IN: **Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina**. São Paulo, Manole, Segunda Edição, p.932-933, 2003.

VECINA, J.F.; PATRÍCIO, R.F.; CIARLINI, P.C. Importância do fibrinogênio plasmático na identificação de processos inflamatórios em cães. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife/PE, v.9, n.1, p.31-35, janeiro/abril, 2006.

VIEIRA, D.S.C.; DUFLOTH, R.M.; SCHMITT, F.C.L.; ZEFERINO, L.C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.1, p.42-47, 2008.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S.; Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.38, n.1.; p.38-41, 2001.

CAPÍTULO 4

**ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS INDICATIVAS
DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS EM CÃES COM
MASTOCITOMA CUTÂNEO**

(Clinical and Laboratory's Alterations indicative of
Paraneoplastic Syndromes in Dogs with Cutaneous
Mastocitoma)

Alterações Clínicas e Laboratoriais indicativas de Síndromes Paraneoplásicas em Cães com Mastocitoma Cutâneo.

(Clinical and Laboratory's Alterations indicative of Paraneoplastic Syndromes in Dogs with Cutaneous Mastocitoma)

Cristina Rauen Ribas¹ Peterson Triches Dornbusch² Marconi Rodrigues de Faria³
Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk⁴ Silvana Maris Cirio⁵ Jesséa de Fátima
França Loenert⁶

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Bolsista Capes – CNPq, Médica Veterinária, ribas-cr@bol.com.br;

² Doutor em Clínica e Cirurgia Equina – UFPR; Med. Vet., petriches@gmail.com;

³ Mestre em Semiologia Clínica e Dermatologia de Pequenos Animais – PUCPR; Med. Vet., marconi.farias@pucpr.br;

⁴ Doutor em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais e Equinos – UFPR; Med. Vet., fwouk@ufpr.br;

⁵ Doutora em Anatomia Patológica Veterinária – PUCPR; Med. Vet., silvana.cirio@pucpr.br;

⁶ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR; Med. Vet., seia.celo@hotmail.com;

Resumo

O mastocitoma cutâneo é uma das principais neoplasias de pele comumente encontradas em cães, em que 50% dos casos apresentam alto grau de malignidade, enquanto a outra metade é bem diferenciada e de baixo grau histopatológico. Neste estudo foram avaliados 70 cães portadores de diversas neoplasias das quais a incidência de mastocitoma foi observada em 10 cães, ou seja, 14,28%. O mastocitoma canino acomete animais de diferentes faixas etárias, principalmente cães na fase geriátrica, sem predisposição sexual, mas com predisposição racial. As alterações paraneoplásicas associadas ao mastocitoma mais citadas são as alterações clínicas, embora também ocorram alterações laboratoriais. O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de 10 cães acometidos com mastocitoma cutâneo, diagnosticados clínico e citologicamente, e confirmados através de exame histopatológico. Neste estudo, os aspectos epidemiológicos dos cães com mastocitoma citados na literatura foram confirmados, e ainda, verificou-se maior acometimento de cães da raça Boxer e American Pitt Bull Terrier. Foram encontradas alterações clínicas e laboratoriais, em associação ao mastocitoma cutâneo, como: febre, caquexia, eosinofilia, leucocitose eosinofílica, leucocitose neutrofílica, coagulopatias, e especialmente as relacionadas à azotemia pré-renal, hiponatremia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, elevação da enzima hepática ALT, elevação do fibrinogênio plasmático e acidose metabólica. O exame histopatológico compreendeu o método diagnóstico definitivo eficaz e seguro, para os cães com mastocitoma cutâneo.

Palavras-chave: bioquímicos séricos. cães. coagulograma. hemogasometria. hemograma. mastocitoma. urinálise.

Abstract

The cutaneous mast cell tumor is one of the main skin neoplasias commonly found in dogs, in that 50% of the cases present high malice degree, while the other half is well differentiated and of histopathologic low degree. In this study they were appraised 70 dogs bearers of several neoplasias of the which the mast cell tumor incidence was observed in 10 dogs, in other words, 14,28%. The canine mast cell tumor attacks animals of different age groups, mainly dogs in the geriatric phase, without sexual predisposition, but with racial predisposition. The paraneoplastic alterations associated to the mast cell tumor more mentioned are the clinical alterations, although they also happen laboratory's alterations. The objective of this study was to analyze the clinical, epidemic and laboratory's aspects of 10 dogs attacked with cutaneous mast cell tumor, diagnosed clinical and citologically, and confirmed through histopathology exam. In this study, the epidemic aspects of the dogs with mast cell tumor mentioned in the literature were confirmed, and still, larger attack of dogs of the race was verified Boxer and American Pitt Bull Terrier. They were found clinical and laboratory's alterations, in association to the cutaneous mast cell tumor, as: fever, caquexia, eosinophilia, eosinophilic leukocitose, neutrophilic leukocitose, coagulopatias, and especially the related to the pre-renal azotemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, elevation of the hepatic enzyme ALT, elevation of the plasmatic fibrinogene and metabolic acidosis. The histopathologic exam understood the method effective and safe definitive diagnosis, for the dogs with mast cell tumor.

Key-words: biochemical. blood count. coagulogram. dogs. hemogasometry. mast cell tumor. urinalise.

Introdução

O mastocitoma, também denominado de sarcoma mastocitário ou mastocitose quando há acometimento sistêmico, é uma neoplasia originária de mastócitos, células do tecido conjuntivo, de longa vida e origem hematopoiética, as quais contêm histamina e heparina na fase madura (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; DALECK et al., 2009; RECH et al., 2004; SCOTT et al., 1996).

A mastocitose sistêmica apresenta aumento do número da população dos mastócitos na medula óssea, no estômago e no pulmão, sem causa conhecida (DALECK et al., 2009).

Segundo Rossi (2008), o grau de diferenciação dos mastocitomas varia conforme a quantidade e a qualidade de grânulos que os compõem, como heparina, histamina, fator ativador de plaquetas e fator quimiotático. Quando a quantidade de heparina nos mastocitomas é maior, histopatologicamente visualizar-se-á um tumor

bem diferenciado. Porém, quando o tumor é indiferenciado o teor de histamina é que se encontra elevado.

O mastocitoma cutâneo canino é uma das principais neoplasias encontradas na casuística clínica-médica oncológica com 16 a 21% de todas as neoplasias cutâneas em cães, e estimativa máxima de 25%, estando entre 11 a 17% dos tumores malignos (COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; DALECK et al., 2009; DIAS, 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO et al., 2007; RECH et al., 2004; THAMM, VAIL, 2007). Apresenta acometimento focal ou multicêntrico, podendo envolver baço, fígado e intestino (PINTO et al., 2007).

A predisposição racial é descrita em Boxer, Pug, Boston Terrier, Bull Terrier, Staffordshire Bull Terrier, Fox Terrier, Weimaraner, Beagle, Schnauzer, Labrador, Cocker Spaniel, American Pitt Bull Terrier, Shar-pei, Basset Hound, Buldogue, Bullmastiff, Setter Inglês, raças braquicefálicas e cães sem raça definida, sem predisposição sexual (DALECK et al., 2009; DIAS, 2007; MORRIS, DOBSON, 2007; PINTO et al., 2007; RECH et al., 2004; RODIGHERI et al., 2008; ROSSI, 2008).

Alguns autores sugerem que raças predispostas, transmitem seqüências gênicas, e que a associação do fator hereditário e do fator ambiental seja fortemente responsável, pelo desenvolvimento tumoral (DALECK et al., 2009; MACY, 1985; PINTO et al., 2007).

Daleck et al. (2009) e Rossi (2008) relatam que as mutações presentes no gene *c-kit*, cuja atuação nos mastócitos neoplásicos de cães baseiam-se na codificação do domínio justamembrana do receptor tirosina-quinase do fator de células tronco, *stem cell factor* (SCF), causam fosforilação constitutiva do receptor sem que haja a ligação com o SCF, ocasionando um aumento da malignidade dos tumores, conforme o número de duplicações e do crescimento indisciplinado dos mastócitos.

Pode acometer animais de diversas faixas etárias, de 4 meses a 18 anos, mais freqüentemente, cães geriátricos, em torno de 8 anos de idade (DALECK et al., 2009; ROSSI, 2008; THAMM, VAIL, 2007).

Embora muitos autores concordem que a etiologia do mastocitoma é desconhecida, existem várias teorias a respeito de seu desenvolvimento. No entanto, sabe-se apenas que está correlacionado aos sítios de inflamação crônica ou irritação (PINTO et al., 2007; ROSSI, 2008). Segundo Dias (2007), raramente os

mastocitomas são associados à inflamação crônica ou irritativa da pele, não existindo evidências de causas virais.

Mesmo sem evidências, sobre a transmissão horizontal do mastocitoma em cães, há quem descreva que por meio de tecidos, ou extratos tumorais, é transmitido de animal para animal (DALECK et al., 2009).

As síndromes paraneoplásicas são alterações clínicas e metabólicas variadas, associadas aos processos tumorais primários e/ou metastáticos, encontradas em outros focos anatômicos, e não próximo a eles (RODIGHERI et al., 2008). As síndromes paraneoplásicas podem ter efeitos locais ou sistêmicos, devido à degranulação e liberação na circulação de histaminas e outras aminas vasoativas pelas células neoplásicas, de mastocitomas metastáticos ou não metastáticos (MORRIS, DOBSON, 2007; PILLA et al., 2007). Tais efeitos se caracterizam por edema, eritema tumoral e eritema do tecido adjacente ao tumor devido à liberação de histamina e substâncias vasoativas, ulceração gastroduodenal associada apenas aos mecanismos da histamina, causando anorexia, vômito, melena, anemia em casos de perfurações, sendo, por isso, recomendada a realização de exames hematológicos e maior risco de hemorragias em contato com a heparina (MORRIS, DOBSON, 2007; ROSSI, 2008).

O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de 10 cães acometidos com mastocitoma cutâneo, diagnosticados clínico e citologicamente, e confirmados através de exame histopatológico.

Materiais e Métodos

Do total de 70 cães atendidos por um Serviço de Oncologia Veterinária, no primeiro semestre de 2009, na região metropolitana de Curitiba, foram utilizados 10 cães, cinco machos e cinco fêmeas, de diferentes raças e idades, portadores de mastocitoma cutâneo.

Quanto ao peso foram divididos em três grupos: pequeno porte até dez quilos, médio porte de 11 a 25 quilos e, grande porte acima de 25 quilos.

Foi avaliado, ainda, o escore corporal em quatro graus: Grau 4 – obeso, Grau 3 – acima do peso, Grau 2 – peso ideal, Grau 1 – caquético ou abaixo do peso (MULLER et al., 2008).

Os cães foram avaliados logo após a chegada, encontrando-se em jejum hídrico e alimentar, para a realização dos exames clínico e laboratoriais. Avaliaram-se as informações contidas na anamnese, no histórico clínico e oncológico, o tempo de evolução até a consulta, a frequência respiratória (FR), a frequência cardíaca (FC), o estado de hidratação, a coloração de mucosas, o tempo de preenchimento capilar (TPC), os linfonodos superficiais, a temperatura retal (TR), e o estado de alerta, além dos sistemas cardiovasculares, respiratórios, tegumentares, gastrointestinais, urinários, reprodutivos, neurológicos e ortopédicos.

No sistema tegumentar, averiguaram-se os tumores, conforme o quadro 1.

Avaliação dos Tumores do Sistema Tegumentar					
Local de Acometimento Tumoral	Região do Tronco: tórax, axila, abdômen, glândulas mamárias, cauda, região lombar, inguinal, escrotal, peniana, vulvar e perianal				
	Membros torácicos e/ou pélvicos				
	Cabeça e Pescoço: nasal, auricular e cervical				
Apresentação Tumoral	Placa	Nódulo		Tumor	
Tamanho	Diâmetro tumoral				
Presença de	Calor	Eritema	Dor à palpção	Crostas	Exulceração
Presença de Prurido	Leve – esporádico		Moderado – freqüente		Intenso – contínuo
Consistência da Massa	Firme		Flutuante		Variável
Presença de Exsudação	Sanguinolenta		Purulenta		Sanguino-purulenta
Abrangência Tumoral	Epidermal	Epidermo-dermal	Dermo-subcutânea		Subcutânea
Acometimento de Linfonodos	Submandibulares	Pré-escapulares	Axilares	Inguinais	Poplíteos

Quadro 1. Avaliação dos tumores do sistema tegumentar, dos cães estudados.

Os exames laboratoriais realizados neste estudo estão descritos no quadro 2 e foram avaliados conforme os valores de referência citados pelos autores DiBartola (2000), Jain (1993) e Tilley, Smith Jr. (2003), além dos valores utilizados como referência no laboratório de estudo.

Exames Laboratoriais e Patológicos Realizados Para a Avaliação dos Cães com Mastocitoma		
Exames Laboratoriais	Eritrograma	
	Leucograma	
	Bioquímicos	Glicemia, alanina-aminotransferase ou ALT, aspartato-aminotransferase ou AST, gama-glutamil-transferase ou GGT, fosfatase alcalina ou FA, Proteína Total, Fibrinogênio, Albumina
		Uréia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cálcio sérico, Cálcio ionizado, Fósforo
	Coagulograma	tempo de protrombina ou TP, tempo de tromboplastina parcial ativada ou TTPA, Contagem de Plaquetas, Tempo de Sangramento de Mucosa
	Hemogasometria	
Urinálise		
Exames de Imagem	Radiografia	Torácica (3 incidências) – Pesquisa de Metástase Pulmonar
		De Membros (2 incidências) – Pesquisa de Metástase e/ou Alteração Paraneoplásica *Quando houver edemaciação de membros ou associação de outras massas neoplásicas
	Ultra-sonografia	Abdominal – Pesquisa de Metástase e Avaliação de Outras Alterações em Órgãos Abdominais
Exames Patológicos	Citologia Aspirativa Tumoral	
	Histopatologia Tumoral	

Quadro 2. Exames laboratoriais e patológicos dos cães com mastocitoma estudados.

A urina foi coletada pelo método de cistocentese em todos os cães e analisada através do método de três fases: exame físico com cor, aspecto e densidade urinária, exame químico com fita reativa avaliando, ph e presença de proteína, bactérias, bilirrubina, cristais, sangue, células de descamação urinária, células de transição da bexiga urinária, células caudada da pelve renal, cilindros, gordura, leucócitos, clusters leucocitários, eritrócitos, corpos cetônicos, células atípicas, glicose, nitritos, muco e espermatozóides, exame de sedimento por sedimentoscopia através da centrifugação de 5 ml de urina a 2500rpm/5 minutos, retirando 4 ml de sobrenadante e homogeneizando o 1ml restante para a avaliação de 20 µl da homogeneização.

Todas as massas foram avaliadas por meio de exame citológico realizado por técnica de aspiração por agulha fina de insulina, segundo a técnica descrita por Basso² et al. (2008), Basso¹ et al. (2008) e Torres Neto et al. (2008).

O exame histopatológico foi realizado em todos os animais, como método diagnóstico definitivo, conforme recomendado por Brito et al. (2008).

A classificação do mastocitoma em grau I, II e III, seguiu o modelo utilizado por COSTA-CASAGRANDE et al. (2008), Pinto et al. (2007) e Torres Neto et al. (2008) o qual definiu como grau I – mastocitoma pobremente diferenciado ou

compreendendo mastócitos maduros neoplásicos ou bem diferenciados, grau II – mastocitoma de diferenciação intermediária ou constituído por mastócitos moderadamente diferenciados, e grau III – mastocitoma bem diferenciado ou composto por mastócitos pobremente diferenciados, anaplásicos ou imaturos (RECH et al., 2004).

O estadiamento dos animais estudados com mastocitoma seguiu a classificação literária, segundo Daleck et al. (2009); Morris, Dobson (2007) e Thamm, Vail (2007), conforme descrito no quadro abaixo.

Estadiamento		Apresentação Tumoral	
Estádios	0	T ₀ , H ₁ , N ₀	T ₀ : tumor único incompletamente excisado da derme H ₁ : identificado histologicamente N ₀ : sem acometimento de linfonodos regionais *com ou sem sinais de doença sistêmica
	1	T ₁ , H ₀ , N ₀	T ₁ : tumor único confinado à derme N ₀ : sem envolvimento dos linfonodos regionais *com ou sem sinais de doença sistêmica
	2	T ₂ , N ₁	T ₂ : tumor único confinado à derme N ₁ : com envolvimento de linfonodo regional *com ou sem sinais de doença sistêmica
	3	T ₃ , N ₀ ou N ₁	T ₃ : tumor dérmico múltiplo ou tumor amplamente infiltrado N ₀ ou N ₁ *com ou sem sinais de doença sistêmica
	4	T _x , M ₁ ou R ₁	T _x : qualquer tumor M ₁ ou R ₁ : metástase distante ou recorrência tumoral com metástase *incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea

Quadro 3. Classificação do estadiamento clínico dos mastocitomas dos cães estudados, segundo a literatura.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais, protocolo número, 411.

Resultados

O mastocitoma cutâneo representou a segunda neoplasia de maior incidência nos cães estudados, compreendendo 10 animais (14,28%).

Os cães acometidos possuíam diferentes raças e cor de pelagem, conforme o gráfico 1.

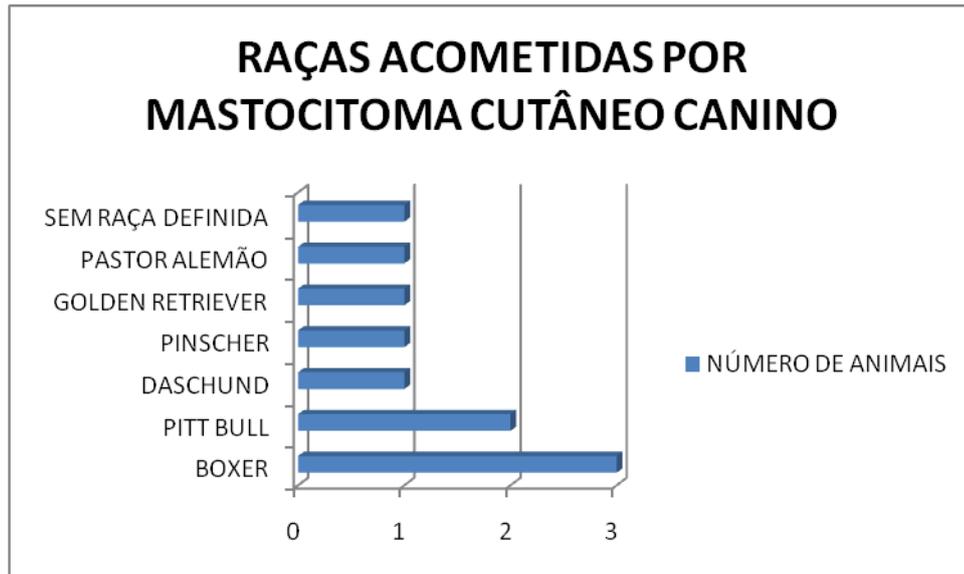


Gráfico 1. Raças de 10 cães acometidos por mastocitoma cutâneo, avaliados neste estudo.

A idade média dos cães estudados foi de $6,83 \pm 3,02$ anos, sendo a média dos machos equivalente a $7,6 \pm 1,67$ anos, variando entre 5 a 9 anos, e, a média das fêmeas, equivalente a $6,06 \pm 4,03$ anos, variando entre 1,3 a 11 anos.

O peso médio foi de $21,93 \pm 10,90$ kg, sendo considerados três cães de pequeno porte, dois cães de médio porte e cinco cães de grande porte.

Nove dos animais com mastocitoma foram trazidos pelo proprietário à Unidade Hospitalar devido à queixa de presença tumoral, com tempo médio de evolução, até a consulta, equivalente a $5,95 \pm 7,75$ meses e média do escore corporal igual a $2,68 \pm 0,65$, para machos e fêmeas.

Nove dos animais apresentavam histórico de exposição ao frio, ao calor, à pressão e/ou fricção de lesões ou da pele íntegra.

As demais informações da anamnese dos cães com mastocitoma cutâneo encontram-se nos gráficos 3 e 4.

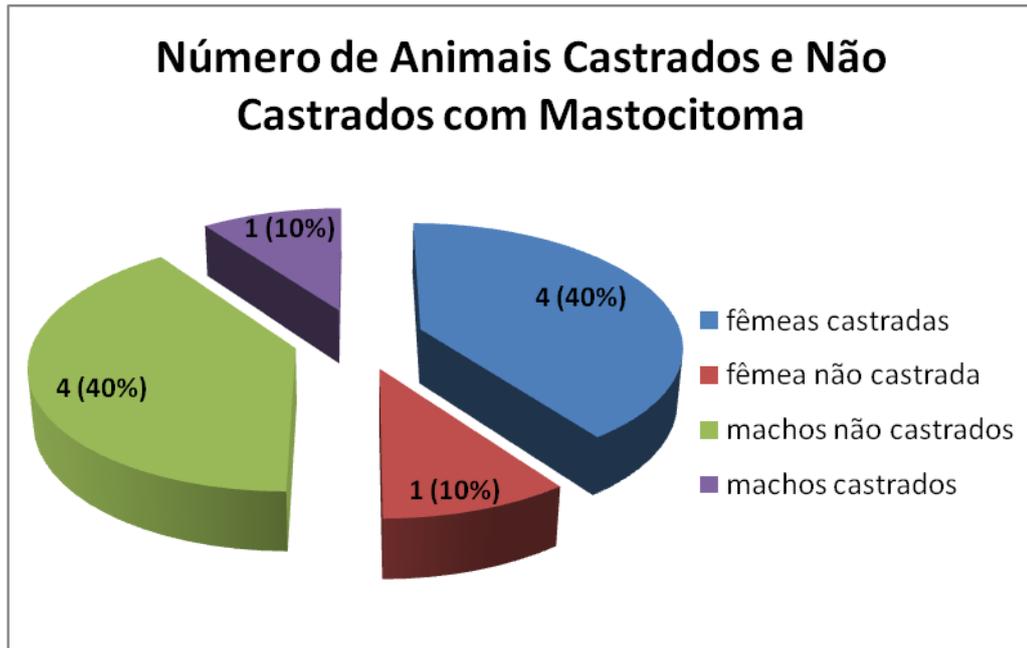


Gráfico 3. Número de animais castrados e não castrados com mastocitoma, do total de 10 cães.

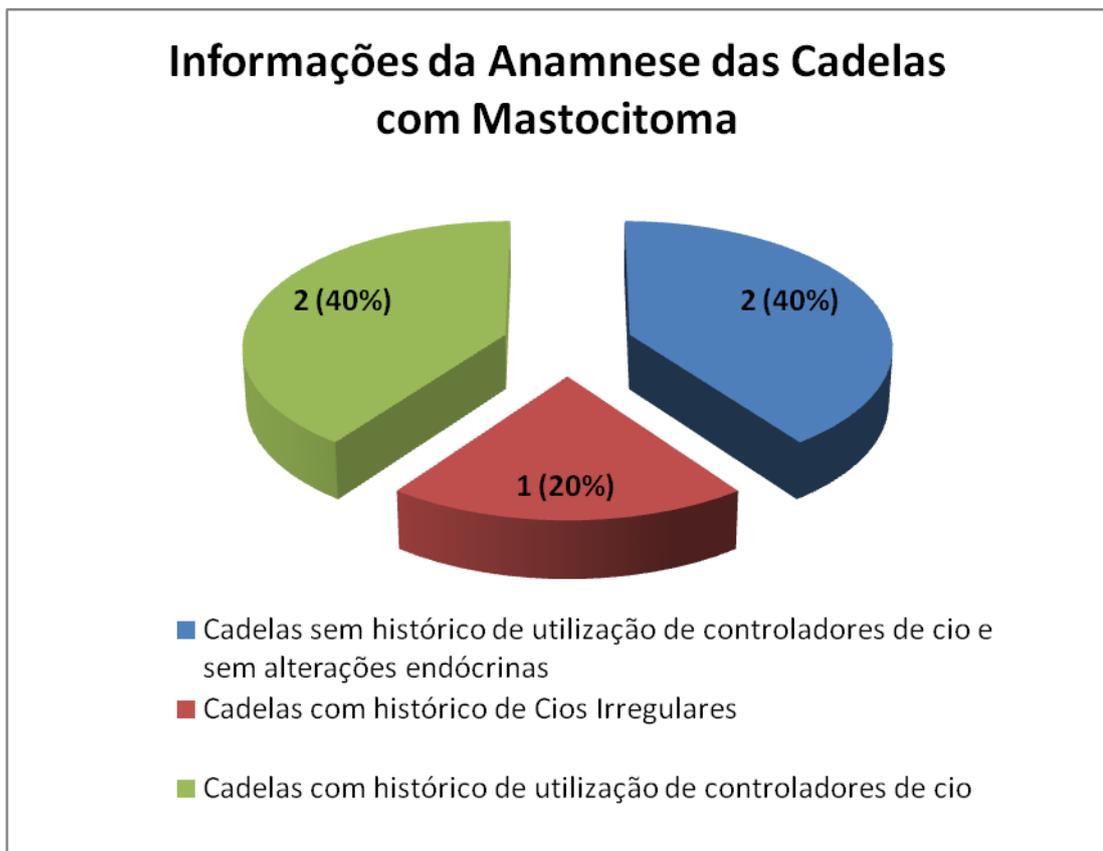


Gráfico 4. Informações da anamnese das 5 cadelas com mastocitoma estudadas.

Todos os animais avaliados tinham histórico de exposição solar (Gráfico 5).

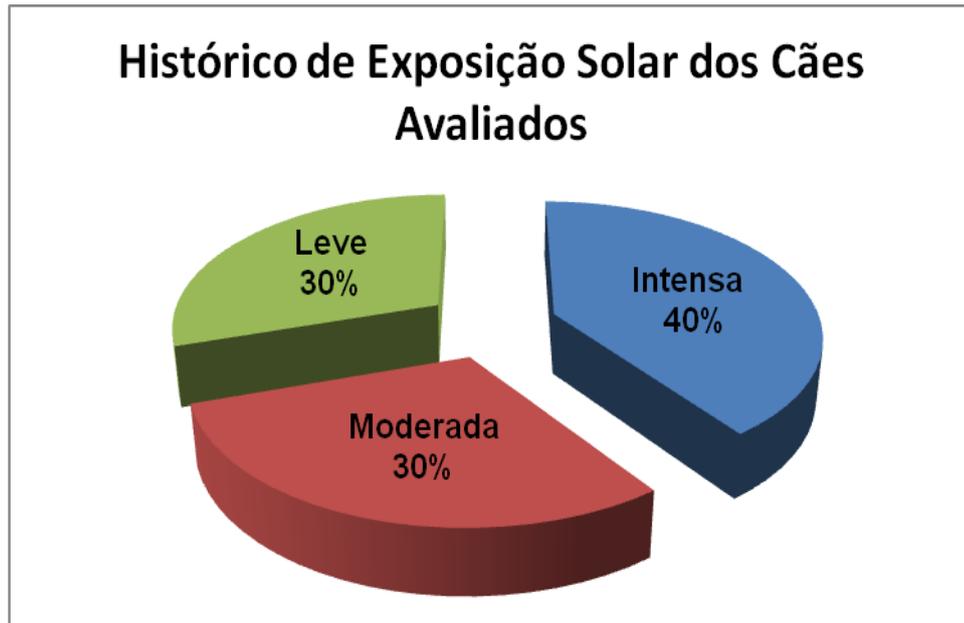


Gráfico 5. Histórico de exposição solar referente aos 10 cães com mastocitoma cutâneo.

O histórico dos animais com mastocitoma cutâneo encontra-se no quadro 4.

Histórico dos Animais com Mastocitoma Cutâneo		
Sinais Presentes, Habitat, Tratamentos		Número de Animais
Apatia		5
Cansaço Fácil		
Claudicação	Membros Pélvicos Direito	4
Diarréia	Com Perda de Peso	2
	Sem Perda de Peso	1
Vômito	Com Perda de Peso e Anorexia	1
	Sem Perda de Peso	1
Habitat	Cidade	6
	Sítios, Chácaras	4
Desverminados		4
Vacinação		

Quadro 4. Alterações presentes no histórico dos cães com mastocitoma, estudados.

As alterações encontradas no exame físico estão demonstradas na tabela 1 e na tabela 2, é possível observar que quatro mastocitomas se desenvolveram em áreas de rarefação pilosa, com tamanho tumoral médio de $3,74 \pm 2,85$ cm, sendo sete deles com formato tumoral irregular, seis nodulares, cinco tumorais e dois em placa.

Tabela 1. Alterações presentes no exame físico dos 10 cães estudados com mastocitoma cutâneo.

Alterações no Exame Físico	Número de Animais Acometidos
Linfoadenomegalia Regional ao Foco Tumoral	5
Taquipnéia	5
Mucosa Congesta	2
Hipertermia	2
Hipotermia	1
Aumento do Tempo de Preenchimento Capilar	1

A região do tronco, perineal e genital representou 46,17%, os membros torácicos e/ou pélvicos representaram 46,14%, e a região da cabeça representou apenas 7,69%, do total de cães estudados com mastocitoma.

Ao analisar por região de tronco anterior ao íleo, obtem-se 30,76%, do posterior ao íleo, obtem-se 69,21%, sendo que 38,45% equivalem aos membros pélvicos, 7,69% equivalem aos membros torácicos, 7,69% a cabeça e 7,69%, a região inguinal.

Tabela 2. Regiões de acometimento do mastocitoma, nos 10 cães estudados.

Regiões De Acometimentos	Número De Acometimentos	Porcentagem (%)
Escroto	3	23,1
Esterno	1	7,69
Calcâneo de MPD.	1	7,69
Coxa Lateral de MPE.	1	7,69
Art. Tíbio Társica de MPD.	1	7,69
Art. Tíbio Társica de MPE.	1	7,69
Carpo de MTD.	1	7,69
Facial em Bordo Labial Superior E.	1	7,69
Patela de MPE.	1	7,69
Porção Medial da Cauda	1	7,69
Mama Inguinal D.	1	7,69
TOTAL	13	100

As alterações encontradas no sistema tegumentar encontram-se no quadro 5.

Alterações Encontradas nos Processos Neoplásicos do Sistema Tegumentar		
Alterações		Número de Animais
Abrangência	Epidermo-dermal	6
	Dermo-subcutânea	5
	Subcutânea	2
Eritema		7
Consistência	Firme	6
	Flutuante	7
Calor		6
Dor		5
Esxudação	Sanguinolenta	2
	Sanguinopurulenta	2
Exulceração		3
Prurido	Moderado	2
	Intenso	1
Crosta		1

Quadro 5. Alterações do sistema tegumentar dos 10 cães com mastocitoma.

Nos sistemas cardiorrespiratório, geniturinário, locomotor, neurológico e digestório não foram observadas alterações significativas.

O sinal de Darier, marcado por eritema e formação de pápulas, após a manipulação clínica tumoral, foi encontrado em quatro cães com mastocitoma subcutâneo estudados.

Dos 10 cães avaliados com mastocitoma, duas fêmeas apresentaram hipertermia, sendo ambas com mastocitoma Grau II, e um macho apresentou hipotermia, este também com mastocitoma Grau II.

A febre e a caquexia estavam presentes em dois cães com mastocitoma, representando 20% dos casos estudados.

Os 10 cães estudados com mastocitoma cutâneo não apresentaram alterações no eritrograma.

As alterações do leucograma dos cães estudados encontram-se no gráfico 6.

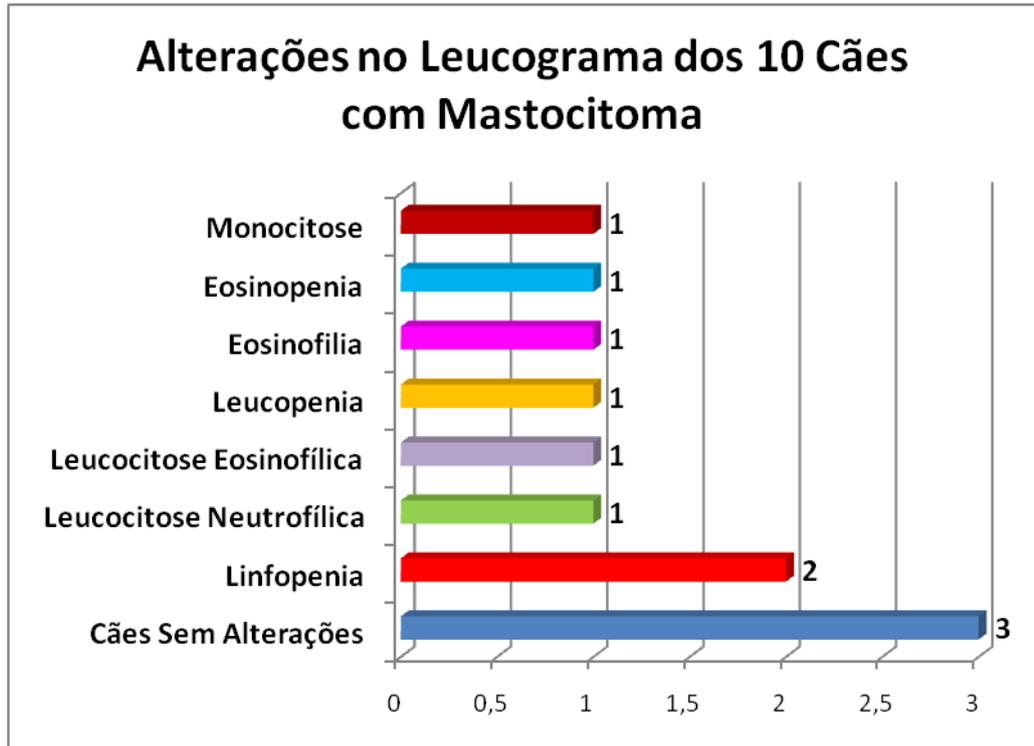


Gráfico 6. Alterações encontradas no exame de leucograma dos 10 cães com mastocitoma.

No coagulograma dos cães com mastocitoma, não houve alterações nos mecanismos de coagulação, apenas alterações isoladas como mostra o gráfico 7.

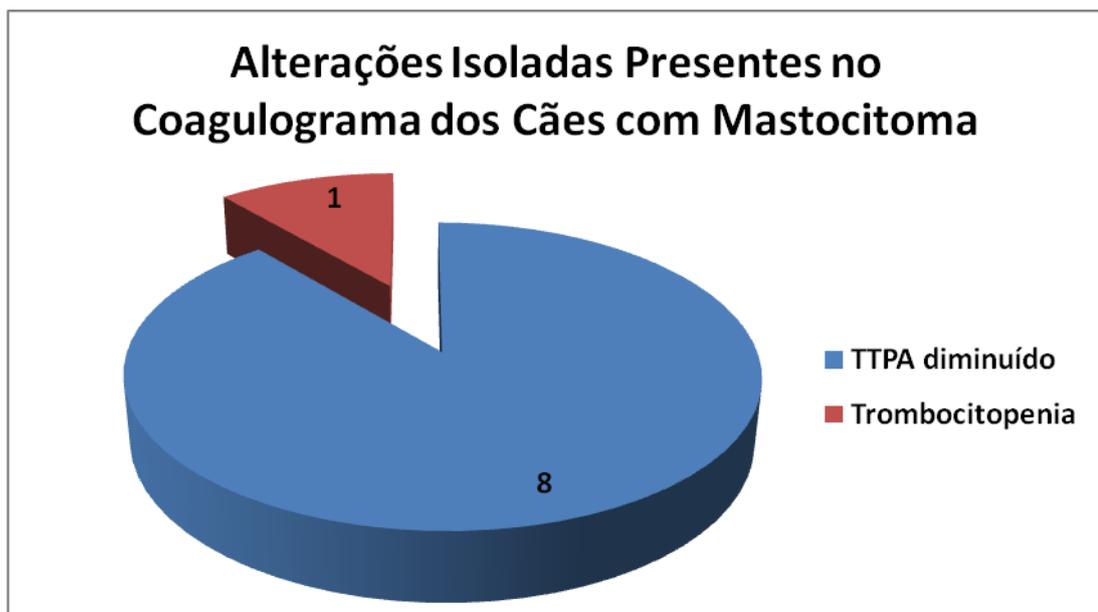


Gráfico 7. Alterações presentes no coagulograma dos 10 cães com mastocitoma, onde TTPA = Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.

Os 10 cães estudados com mastocitoma cutâneo não apresentaram alterações bioquímicas séricas, na glicemia, nas enzimas hepáticas AST e GGT, na proteína total, na creatinina e no fósforo, mas, as demais alterações bioquímicas dos cães com mastocitoma estão presentes nos gráficos 8 e 9.

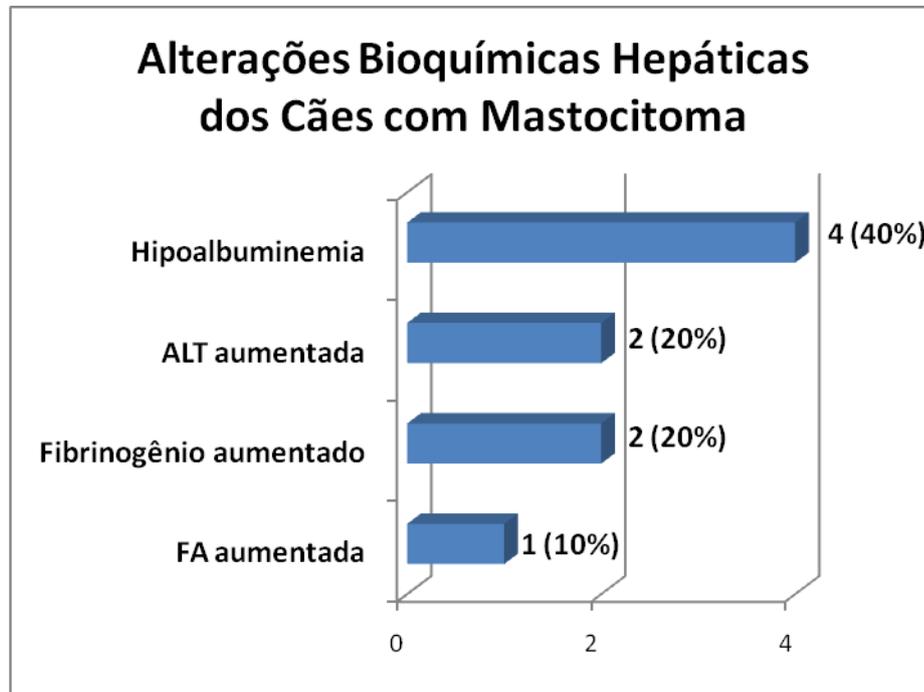


Gráfico 8. Principais alterações bioquímicas hepáticas, encontradas nos 10 cães com mastocitoma.

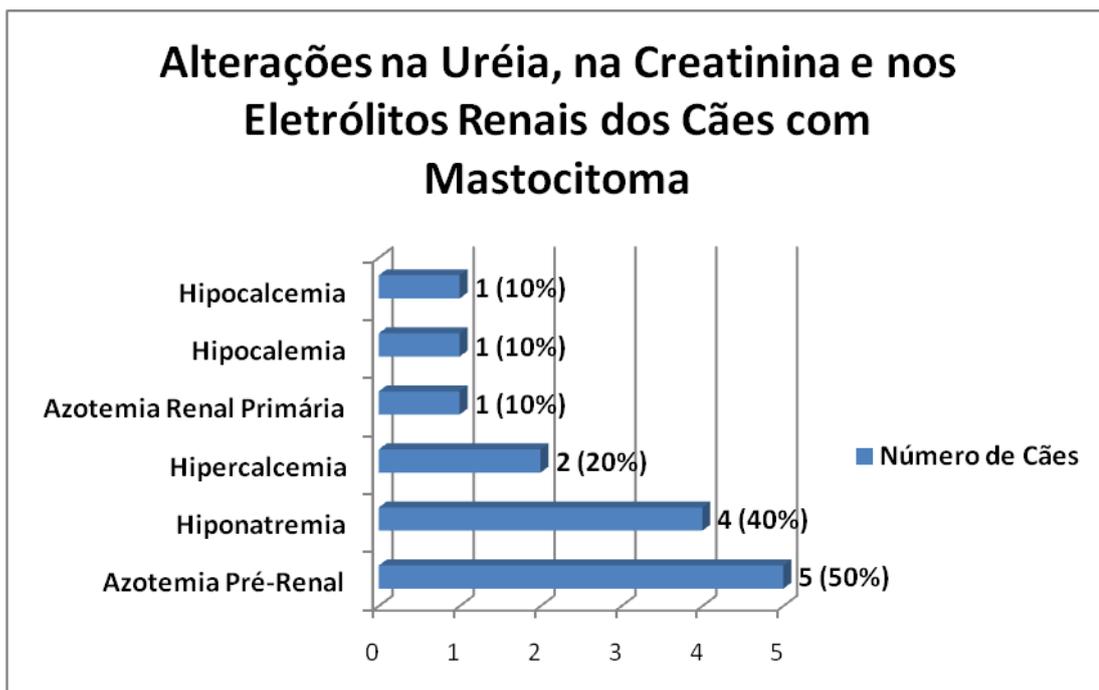


Gráfico 9. Principais alterações bioquímicas da uréia, creatinina e dos eletrólitos renais, encontradas nos 10 cães com mastocitoma.

As alterações hemogasométricas de 5 cães com mastocitoma foram descritas no gráfico 10.

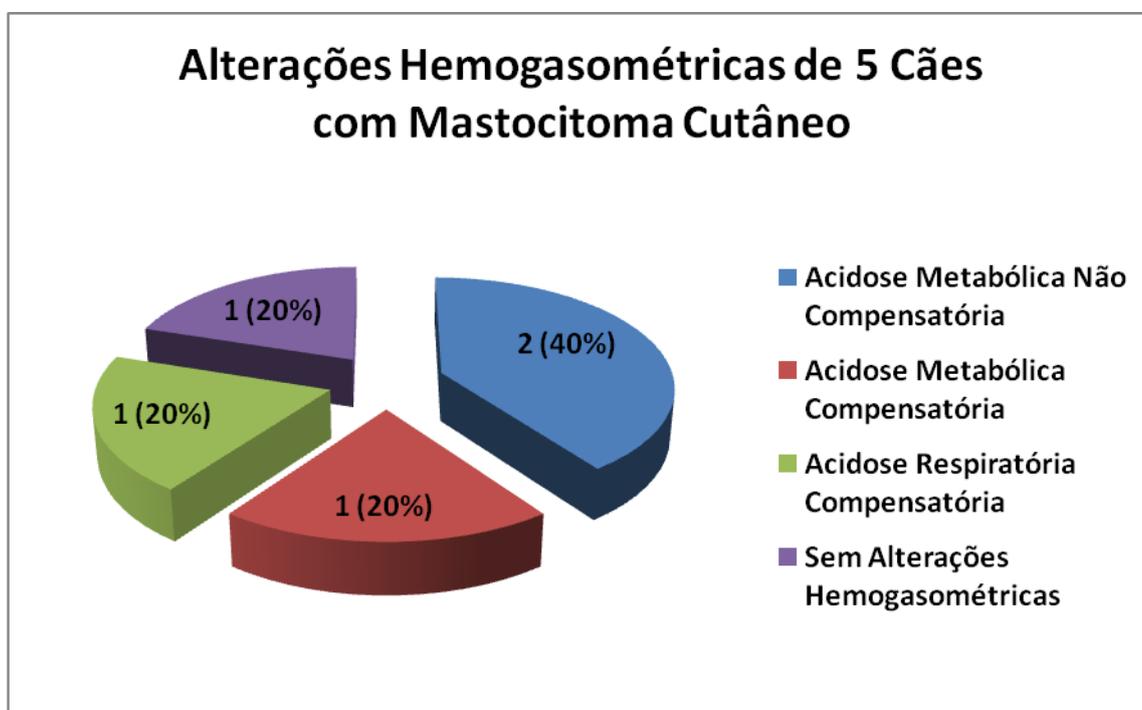


Gráfico 10. Alterações Hemogasométricas de 5 cães com Mastocitoma Cutâneo.

Ao exame de urinálise não foram encontradas alterações significativas nos cães com mastocitoma.

Ao exame radiográfico, nenhum dos animais apresentou metástase pulmonar, massa ou nódulo pulmonar. Até mesmo aqueles que foram submetidos a exames radiográficos de tórax com duas incidências, em clínicas particulares.

Ao exame ultra-sonográfico, verificou-se que um animal apresentou focos de metástase em linfonodo regional e em linfonodo distante ao tumor, enquanto outro apresentou metástase somente em linfonodo regional.

O estudo comparativo entre a classificação citológica e histopatológica está demonstrado na tabela 3, na qual se observa que 60% dos casos apresentaram semelhantes resultados quanto ao grau do mastocitoma.

Tabela 3. Comparativo patológico dos exames citológicos e histopatológicos dos 10 cães com mastocitoma devidamente estadiados.

Canino	Estadiamento	Citologia		Histopatologia	
1	3	Mastocitoma	GRAU I	Mastocitoma	GRAU II
2	0	Mastocitoma	GRAU II	Mastocitoma	GRAU II
3	1	Mastocitoma	GRAU I	Mastocitoma	GRAU I
4	4	Mastocitoma	GRAU II	Mastocitoma	GRAU II
5	2	Mastocitoma	GRAU III	Mastocitoma	GRAU III
6	4	Mastocitoma	GRAU I	Mastocitoma	GRAU III
7	1	Lipoma e mastocitoma	GRAU I	Lipoma e mastocitoma	GRAU III
8	1	Mastocitoma	GRAU I	Mastocitoma	GRAU I
9	1	Mastocitoma	GRAU II	Mastocitoma	GRAU II
10	3	Mastocitoma	GRAU III	Mastocitoma	GRAU II

Grau, Alterações Laboratoriais e Estadiamento dos 10 Cães Com Mastocitoma			
Graus (I-III)	Número de Animais	Alterações Laboratoriais (Número de Cães)	Estadiamento
I	2	Linfopenia, Hipocalcemia, Hiponatremia, TTPA diminuído, Acidose Metabólica Não Compensatória	1
		ALT aumentada, Hipoalbuminemia, Azotemia Pré-Renal, TTPA diminuído, Acidose Metabólica Compensatória	
II	4	Linfopenia, Leucopenia, ALT aumentada, Hipoalbuminemia, Acidose Respiratória Compensatória	0
		Sem Alterações Presentes	1
		Neutrofilia com DNNER, Monocitose, Leucocitose, Leucocitose neutrofílica, Fibrinogênio aumentado, Azotemia Pré-Renal, TTPA diminuído	3
		DNNED, Eosinofilia, FA aumentada, Hipoalbuminemia, Azotemia Pré-Renal, TTPA diminuído	
III	4	Eosinopenia, Hiponatremia, Hipocalemia, Azotemia Renal Primária, TTPA diminuído, Acidose Metabólica Não Compensatória	2
		DNNED, Eosinofilia, Leucocitose, Leucocitose eosinofílica, Hipercalcemia, Hipoalbuminemia, Azotemia Pré-Renal, TTPA diminuído	3
		DNNED, Hiponatremia, Trombocitopenia, TTPA diminuído	4
		Hipercalcemia, Hiponatremia, Fibrinogênio aumentado, TTPA diminuído, Azotemia Pré-Renal	

Quadro 6. Grau, alterações laboratoriais e estadiamento dos 10 cães estudados com mastocitoma.

Após a exérese do mastocitoma cutâneo, três cães apresentaram deiscência de suturas como complicações cicatriciais, dois deles da raça American Pitt Bull Terrier e um da raça Boxer, ambos com acometimento do mastocitoma em região escrotal.

Discussão

Neste estudo, a incidência do mastocitoma cutâneo foi semelhante ao descrito por Daleck et al. (2009), Dias (2007), Morris e Dobson (2007), Pinto et al. (2007) e Rech et al. (2004), provavelmente devido à facilidade de identificação do problema por parte do proprietário.

As raças de cães com mastocitoma cutâneo encontradas neste estudo foram similares as citadas por Daleck et al. (2009), Morris e Dobson (2007), Rech et al. (2004), Rossi (2008), Scott et al. (1996), Thamm e Vail (2007). Porém, com número de acometimento diferente, sendo que a principal raça encontrada nesta pesquisa foi a raça Boxer, conforme descrito por Dias (2007) e, Thamm e Vail (2007), apresentando maior predisposição em relação aos demais autores, seguida pela raça American Pitt Bull Terrier, em ascensão de acometimento e recentemente relatada, a qual, neste estudo, representou uma ocorrência 50 vezes maior do que a citada pelos autores, provavelmente devido ao maior número de criatórios desta raça na região do estudo. Na raça mestiça, cujo risco é considerado como sendo o maior segundo estes autores, observou-se uma freqüência homogênea comparada as demais raças encontradas no estudo, mesmo abrangendo a maioria da casuística da unidade estudada. Além disso, neste estudo, encontrou-se um animal da raça Boxer com mastocitoma grau III e estadiamento 4, com prognóstico reservado e desfavorável, ao contrário do descrito por Thamm e Vail (2007) que afirmam que cães da raça Boxer normalmente desenvolvem mastocitomas de graus histopatológicos baixos ou intermediários, com um prognóstico mais favorável.

Segundo Daleck et al. (2009), Dias (2007), Furlani et al. (2008), Morris, Dobson (2007), Rech et al. (2004), Rossi (2008), Scott et al. (1996) e Thamm, Vail (2007), o mastocitoma acomete predominantemente animais geriátricos, sem predisposição sexual aparente, em média com 8-9 anos de idade, embora também possa ser observado em animais com até três semanas de idade, variando de três meses a 19 anos. Neste estudo, observou-se uma média de idade menor que a média referenciada. Entretanto, a idade de acometimento dos cães encontra-se dentro do padrão de normalidade, podendo sugerir uma pequena precocidade no acometimento das fêmeas, e, ainda, maior predisposição de fêmeas castradas em relação aos machos castrados. Assim como encontrado neste estudo, Costa-Casagrande et al. (2008), descreve maior ocorrência do mastocitoma nas fêmeas,

revelando ainda maior predisposição das fêmeas castradas e dos machos não castrados, enquanto, Takahashi et al. (2000), afirma que a predisposição sexual é maior em machos.

Segundo Tilley e Smith Jr. (2003), normalmente os proprietários apontam a presença de tumores, localizados em pele ou tecido subcutâneo, em pequenos animais, com o tempo de evolução até a consulta variando de dias a meses, conforme o encontrado neste estudo. Os tumores podem apresentar diversas aparências clínicas, assemelhando-se a inúmeras lesões cutâneas, neoplásicas ou não neoplásicas (DIAS, 2007), assim como observado neste estudo.

Os dados citados por Tilley e Smith Jr. (2003), mostram que apenas os felinos apresentam queixas na anamnese, de anorexia e vômito, sendo compatíveis com tumores esplênicos ou gastrointestinais, diferente do encontrado neste estudo, o qual observou três cães com queixa de perda de peso e diarreia, dois cães com queixa de vômito e um com queixa de anorexia, sendo que ambos apresentavam apenas mastocitoma cutâneo. Vale ressaltar, ainda, o estudo de Morris e Dobson (2007), que comentam que devido à liberação de histamina, pode ocorrer ulceração gastroduodenal, e, conseqüentemente, sinais de anorexia, vômito, melena, anemia e perfurações.

Ao exame físico, foi observada a presença de tumores de diversos tamanhos, cuja variação neste estudo girou em torno de 1 cm a 12 cm, concordando com Tilley e Smith Jr. (2003) e Daleck et al. (2009).

Neste estudo, verificou-se que dos cinco animais com linfadenomegalia, apenas dois representaram metástase regional ao foco tumoral, na confirmação citopatológica, assim como citado por Tilley e Smith Jr. (2003), os quais ressaltam a importância da avaliação citológica para diferenciar metástase regional de linfonodo reativo.

As lesões dérmicas ocasionadas pelo mastocitoma podem ser compostas por lesões nodulares únicas, ou lesões múltiplas. Segundo Daleck et al. (2009) as lesões múltiplas, de duas a três, representam uma incidência de aproximadamente 11-14%. Neste estudo, os cães com lesões múltiplas, compreenderam o dobro do descrito por Daleck et al. (2009), e conseqüentemente menor ocorrência dos cães com lesões nodulares únicas.

As regiões de acometimento do mastocitoma cutâneo, encontradas nos cães estudados, foram análogas as citadas por Bostock (1973), Cohen et al. (1974),

Daleck et al. (2009), Furlani et al. (2008), Hottendorf e Nielsen (1967), Thamm e Vail (2007) e, Tilley e Smith Jr (2003). Entretanto, o valor encontrado nesta pesquisa referente ao tronco anterior ao íleo e ao tronco posterior ao íleo foi menor e maior do que o citado por Cohen et al. (1974) e Hottendorf e Nielsen (1967), e o resultado obtido para a localização em membros torácicos e/ou pélvicos foi maior do que o citado por Bostock (1973), Furlani et al. (2008) e Thamm e Vail (2007). Neste estudo, dos quatro cães acometidos por mastocitoma em região escrotal ou bordo labial, três deles desenvolveram mastocitoma grau III, sendo que dois foram classificados em estágio 4, conforme descrito por Gerritsen et al. (1998), Furlani et al. (2008) e Thamm e Vail (2007), os quais apontam maior agressividade tumoral, quando o mastocitoma acomete regiões labiais, inguinais, prepuciais, escrotais e mucocutâneas, e, conseqüentemente, menor tempo de sobrevida para o paciente. Além disso, neste estudo, verificou-se maior ocorrência do mastocitoma em áreas de rarefação pilosa, pelagem escura, pêlo curto e pele branca ou albina, sugerindo mimetização do carcinoma espinocelular que, segundo Scott et al. (1996), se desenvolve devido à exposição solar.

Os casos de deiscência de sutura observados neste estudo foram representados por mastocitomas cutâneos malignos, em região escrotal, que conforme Daleck et al. (2009), ocorre através da liberação de enzimas proteolíticas e aminas vasoativas, pelos mastócitos e seus efeitos locais, os quais proporcionam a ligação da histamina local com receptores H1 e H2 dos macrófagos, resultando em liberação do fator fibroblástico e deiscência da linha de sutura. E que, segundo Lemarié et al. (1995) e Rech (2003), representa a terceira conseqüência mais comum do mastocitoma, após as úlceras gastroduodenais e as coagulopatias.

A caquexia do câncer é citada por Bergman (2007) e Carciofi, Brunetto (2009), com incidência menor que 25%, podendo estar associada a diversos tipos de neoplasias, e descrita por Silva (2006) como uma alteração envolvendo quadros neoplásicos avançados com incidência de 80% dos casos, assim como encontrado neste estudo.

A alteração hematológica, referente ao eritrograma, mais citada em associação ao mastocitoma canino é a anemia, induzida pela perda sangüínea em casos de ulceração gastrointestinal, ou, ainda, secundária ao hiperesplenismo (CARVALHO et al., 2004; DALECK et al., 2009; MOLINA-GARRIDO et al., 2008; MORRIS, DOBSON, 2007; RECH, 2003; TILLEY, SMITH JR, 2003). No entanto, não

foram encontradas alterações no eritrograma associadas ao mastocitoma cutâneo, nos cães estudados.

As alterações hematológicas, referentes ao leucograma, mais citadas em associação ao mastocitoma canino são: a eosinofilia e a leucocitose eosinofílica. A eosinofilia, normalmente associada à mastocitomas metastáticos difusos, devido a produção de fatores quimiotáticos e interleucina-5 pelos mastócitos (BERGMAN, 2007; CARVALHO et al., 2004; DALECK et al., 2009; DUARTE et al., 2006; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009; MOLINA-GARRIDO et al., 2008; MORRIS, DOBSON, 2007). Neste estudo, as alterações observadas foram relatadas pela literatura. Entretanto, um dos cães fora acometido por mastocitoma não-metastático, de estágio 1, e ainda, outro cão estudado apresentou leucocitose neutrofílica, que, segundo Tilley e Smith Jr. (2003) deve estar correlacionada à indução corticosteróide da terapia com prednisona. A leucocitose neutrofílica, normalmente é citada em associação a linfomas, carcinomas renais, carcinomas de glândulas salivares, tumores pulmonares primários, fibrossarcomas e fibrossarcomas metastáticos, e não ao mastocitoma (BERGMAN, 2007; DALECK et al., 2009; MANGIERI, 2009; MORRIS, DOBSON, 2007).

Os mastocitomas freqüentemente associam-se aos distúrbios de coagulação. Porém, raramente ocorrem coagulopatias sistêmicas com alterações nos mecanismos de coagulação (LEMARIÉ et al., 1995; RECH, 2003). No coagulograma, a trombocitopenia pode ocorrer em associação a neoplasias de grande tamanho, independente do tipo histológico da neoplasia (BERGMAN, 2007; FARO et al., 2008; MANGIERI, 2009). Neste estudo, um cão com mastocitoma escrotal de grau III e estágio 4, apresentou tumor de aproximadamente 12 cm de diâmetro, além de quadro de efusão pleural e metástase oral, cujo coagulograma demonstrou trombocitopenia sem sinais de alterações nos mecanismos da coagulação, conforme os valores de TP, TTPA e plaquetas, mas sugerindo coagulação intravascular disseminada pela clínica do animal. A literatura associa a coagulação intravascular disseminada aos tumores malignos com incidência de 10% (ANDERSON et al., 1999; BERGMAN, 2007; MANGIERI, 2009; MARUYAMA et al., 2004), conforme o encontrado neste estudo. Além disso, a coagulação intravascular disseminada, associada ao desenvolvimento tumoral pode ser caracterizada por sangramento persistente e de difícil controle, na avaliação citológica aspirativa do mastocitoma com agulha fina (O'KEEFE, 1990), assim como visualizado no cão estudado. Os

casos de TTPA diminuídos podem sugerir uma tendência em aumentar o estado de coagulabilidade sangüínea.

No exame bioquímico sérico, segundo Molina-Garrido et al. (2008), as alterações comumente encontradas, no homem, associadas ao mastocitoma são elevação das enzimas hepáticas e hipoalbuminemia, conforme encontrado nos cães deste estudo. A hipoalbuminemia em pequenos animais ocorre devido à perda renal por vasculopatia glomerular ou por crescimento tumoral (MANGIERI, 2009; TILLEY, SMITH JR., 2003). O aumento da enzima hepática FA e ALT associados, constituem um indicador clínico-patológico de processos neoplásicos hiperplásicos ou simplesmente um indicativo de colestase (TILLEY, SMITH JR., 2003). A hipercalcemia ocorre baseada em diferentes mecanismos de formação, podendo estar correlacionada a várias neoplasias assim como descrito por Mangieri (2009). No entanto neste estudo não foi possível classificar a via de produção da hipercalcemia, apenas observou-se a sua presença. A hipocalcemia é um tanto quanto rara, normalmente associada ao carcinoma hepático ou pancreático. Porém também pode estar associada a quadros de lise tumoral, provavelmente como ocorreu em um cão estudado (MANGIERI, 2009). Além disso, os casos de hiponatremia observados neste estudo podem estar associados à fase inicial da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, citado por Bergman (2007), haja vista que apenas um animal apresentou correlação aos quadros de diarreia. O fibrinogênio, como uma proteína de fase aguda, eleva-se no início de qualquer processo inflamatório, assim como verificado neste estudo (VECINA et al., 2006).

No exame de hemogasometria, os casos de acidose metabólica não compensatória e compensatória, e acidose respiratória compensatória, neste estudo, podem ter ocorrido devido à diarreia em associação à hiperclóremia e, aos quadros de azotemia pré-renal e renal primária, associados à normocloremia, estando de acordo com o descrito por Tilley e Smith Jr. (2003).

A citologia aspirativa, compreendeu um método diagnóstico de triagem, capaz de diagnosticar casos de mastocitoma cutâneo, primário e metastáticos, principalmente em linfonodos regionais, de forma rápida e segura, com eficácia de 100% e acurácia de 60% em relação à classificação histológica dos graus do mastocitoma.

A classificação do mastocitoma em graus histológicos e em estádios tem finalidade prognóstica, uma vez que, em cães, os graus histológicos apresentam correlação com o tempo de sobrevivência do animal e o estadiamento auxilia na escolha terapêutica mais apropriada (PATNAIK, 1984; RECH, 2003; ROGERS, 1993). O tempo de sobrevivência dos pacientes com mastocitoma, grau I são duas vezes maior que o dos pacientes, grau II, e até seis vezes maiores que o dos pacientes, grau III, sendo os tumores anaplásicos os de maior potencial metastático (PATNAIK, 1984). Entretanto, esta classificação histológica não permite a estimativa do comportamento biológico em todos os casos (FURLANI et al., 2008). Por isso, neste estudo, cruzaram-se os dados obtidos na classificação histológica com os dados do estadiamento dos pacientes, visando aumentar a confiabilidade dos resultados.

Conclusão

Através deste estudo foi possível detectar alterações laboratoriais em cães com mastocitoma, especialmente as relacionadas a azotemia pré-renal, hiponatremia, hipocalcemia, hipoalbuminemia e acidose metabólica. Além disso, detectou-se em alguns animais a elevação das enzimas ALT e do fibrinogênio plasmático. No entanto, o estudo não foi suficiente para afirmar se tais alterações são ou não alterações paraneoplásicas associadas ao mastocitoma cutâneo, sugerindo mais estudos sobre o assunto.

O exame histopatológico compreendeu o método diagnóstico definitivo eficaz e seguro para os cães com mastocitoma. Porém, o número de animais avaliados não foi suficiente para agrupar as alterações laboratoriais encontradas conforme o grau de classificação histopatológico do mastocitoma cutâneo. Para isso será necessária avaliação de uma população maior de cães.

Referências

ANDERSON, G.M.; LANE, I.; FISCHER, J.; LOPEZ, A. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. **Canadian Veterinary Journal**, v.40, p.341-342, may, 1999.

BASSO¹, K.M.; REIS FILHO, N.deP.; SOUZA, R.C.S. de; CALDERON, C. Demonstração do comportamento biológico agressivo em um caso de mastocitoma com graduação citológica III. **Veterinária e Zootecnia**, Norte do Paraná, suplemento ao v.15, n.3, p.23-24, dezembro, 2008.

BASSO², K.M.; VENTURA, R.F.A.; SOUZA, R.C.S. de; MACHADO, W.D.V.; CALDERON, C. Implantação do diagnóstico citopatológico na clínica oncológica de pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, Norte do Paraná, suplemento ao v.15, n.3, dezembro, p.9-11, 2008.

BERGMAN, P.J. Chapter 5: Paraneoplastic Syndromes. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**, Philadelphia, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.77-89, 2007.

BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.14, p.27-40, 1973.

BRITO, M. de F.; SEPPA, G.S.; TEIXEIRA, L.G.; ROCHA, T.G.; FRANÇA, T. do N.; HESS, T.M.; PEIXOTO, P.V. Mammary adenocarcinoma in a maré. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.2, p.556-560, mar-abr, 2008.

CARCIOFI, A. C.; BRUNETTO, M.A. Capítulo 38: Alterações Metabólicas e Manejo Nutricional do Paciente com Câncer. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.572-595, 2009.

CARVALHO, S.; MACHADO, S.; HERNANDEZ, T.; CLETO, E.; LIMA, M.; COIMBRA, E.; SELORES, M. Mastocitose cutânea difusa – que abordagem? A propósito de um caso clínico. **Nascer e Crescer. Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, Porto, v.13, n.1, p. 39-45, 2004.

COHEN, D.; REIF, J.S.; BRODEY, R.S.; KEISER, S. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. **Cancer Research**, v.34, p. 2859-2868, 1974.

COSTA-CASAGRANDE, T.A.; ELIAS, D.S.; MELO, S.R.; MATERA, J.M. Estudo Retrospectivo do Mastocitoma Canino no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.3, p.176-183, 2008.

DALECK, C.R.; ROCHA, N.S.; FURLANI, J.M.; CESAR, J.R.F. Capítulo 16: Mastocitoma. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.282-292, 2009.

DIAS, M.F. **Estudo da Aplicabilidade de Critérios Morfológicos e Morfométricos para a Graduação de Mastocitomas Cutâneos em Caninos**. Pelotas, 2007. Universidade Federal de Pelotas – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária na área de Patologia Animal, Setor de Oncologia, Universidade Federal de Pelotas.

DiBARTOLA, S.P. Capítulo 9: Introduction to Acid-Base Disorders. IN: **Fluid Therapy in Small Animal Practice**, Philadelphia, W.B. Saunders Company, Second edition, p.189-210, 2000.

DUARTE, R.; NIERO, R.; DORETTO, J.S.; MANZAN, R.M.; KOGIKA, M.M. Eritrocitose associada ao tumor venéreo transmissível em cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v.58, n.6, p.1018-1023, 2006.

FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, Á.E.; DE NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica de cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo Experimental. **ARS Veterinária Jaboticabal**, São Paulo, v.24, n.1, p.001-008, 2008.

FURLANI, J.M.; DALECK, C.R.; VICENTI, F.A.M.; DE NARDI, A.B.; PEREIRA, G.T.; SANTANA, A.E.; EURIDES, D.; DA SILVA, L.A.F. Mastocitoma Canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**, Jaboticabal, v.9, n.1, p.242-250, jan./mar., 2008.

GERRITSEN, R.J.; TESKE, E.; KRAUS, J.S.; RUTTERMAN, G.R. Multiagent chemotherapy for mast cell tumors in the dog. **Veterinary Quality**, v.20, p.28-31, 1998.

HOTTENDORF, G. H.; NIELSEN, S. W. Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. **Zentralblatt fur Veterinarmedizin – Reihe A**, v. 14, p. 272-281, 1967.

JAIN, N.C. Chapter 2: Comparative Hematology of Common Domestic Animals. IN: **Essentials of Veterinary Hematology**, Philadelphia, Lea & Febiger, p.20, 1993.

LEMARIÉ, J.R.; LEMARIÉ, L.S.; HEDLUND, S.C. Mast cell tumors: Clinical management. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.17, n.9, p1085-1101, 1995.

MACY, D.W. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, England, v.15, n.4, p.783-803, july, 1985.

MANGIERI, J. Capítulo 14: Síndromes Paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p.238-249, 2009.

MARUYAMA, H.; MIURA, T.; SAKAI, M.; KOIE, H.; YAMAYA, Y.; SHIBUYA, H.; SATO, T.; WATARI, T.; TAKEUCHI, A.; TOKURIKI, M.; HASEGAWA, A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.66, n.5, p.573-575, 2004.

MOLINA-GARRIDO, M.J.; GUILLÉN-PONCE, C.; MOLINA, M.A.; MOLINA, M.J.; GUIRADO-RISUEÑO, M. Mastocitosis sistémica. Revisión sistemática. **Anales de Medicina Interna (Madrid)**, v.25, n.3, p.134-140, 2008.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Capítulo 4: Pele. IN: **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, ROCA, Primeira edição, p. 58-60, 2007.

MULLER, D.C. de M.; SCHOSSLER, J.E.; PINHEIRO, M. Adaptação do Índice de Massa Corporal Humano para Cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.4, p.1038-1043, julho, 2008.

O'KEEFE, D.A. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.1105-1115, 1990.

PATNAIK, A.K.; EHLER, W.J.; MACEWEN, E.G. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v.21, p.469-474, 1984.

PILLA, C.S.; FERREIRA, K.C.R. da S.; BECKER, P.; OLIVEIRA, R.T. de; OLIVEIRA, L.O. de **Mastocitoma Sistêmico em Cão: Relato de Caso**. São Leopoldo, 2007. Unisinos de Iniciação Científica – Curso de Medicina Veterinária, Setor de Oncologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PINTO, J.P.; TEIXEIRA, L.B.C.; SANTOS JÚNIOR, A.R. dos Estudo Histopatológico e Histoquímico de Mastocitomas na região de Espírito Santo do Pinhal. **Revista Acadêmica**, Curitiba, v.5, n.3, p.265-276, jul./set., 2007.

RECH, R.R. **Mastócitos em Condições Normais e Patológicas com Ênfase em Mastocitomas de Cães**. Santa Maria, 2003. 104f. Dissertação de Mestrado (Patologia Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria.

RECH, R.R.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; SALLIS, E.S.V.; RAFFI, M.B.; GARMATZ, S.L. Mastocitoma cutâneo canino. Estudo de 45 casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Santa Maria, v.56, n.4, p.441-448, 2004.

RODIGHERI, S.M.; DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; FERNANDES, S.C.; DE NARDI, A.B.; CESAR, J.R.F.; CASTRO, J.H.T. de Neuropatia Paraneoplásica associada ao Mastocitoma Canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.38, n.3, p.819-822, maio-junho, 2008.

ROGERS, K.S. Common question about diagnosing and treating canine mast cell tumors. **Veterinary Medicine**, v.88, p.246-250, 1993.

ROSSI, K.S. Mastocitoma Subcutâneo em Cão – Relato de Caso. Florianópolis, 2008. **Monografia**. Trabalho de conclusão do curso de especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais – Universidade Castelo Branco. 27f.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Capítulo 19: Tumores Neoplásicos e Não-Neoplásicos. IN:___**Dermatologia de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro, Interlivros, Quinta edição, p. 928, 936 e 988-995, 1996.

SILVA, J.R.S. da **Mastectomia em Cadelas - Variações da Técnica Segundo a drenagem Linfática da Cadeia Mamária - Revisão de Literatura**. Rio de Janeiro, 2006. 45f. Monografia (Pós-Graduação “Latu-sensu” em Clínica Cirúrgica em Pequenos Animais) – Universidade Castelo Branco.

TAKAHASHI, T., KADOSAWA, T., NAGASE, M., MATSUNAGA, S., MACHIZUKI, M., NISHIMURA, R., SASAKI, N. Visceral Mast Cell Tumors in Dogs: 10 cases (1982-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.16, n.1, p. 26-30. 2000.

THAMM, D.H.; VAIL, D.M. Chapter 19: Mast Cell Tumors. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Canada, Saunders Elsevier, Quarta edição, p.402-424, 2007.

TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K.; Seção de Doenças e Síndromes Clínicas: Mastocitoma. IN:___**Consulta Veterinária em 5 minutos espécies canina e felina**. São Paulo, Manole, Segunda Edição, p.936-937, 2003.

TORRES NETO, R.; VIDALE, M.M.; RAHAL, S.C.; AMORIM, R.L. Avaliação do Índice Mitótico e Número de Células BI e Multinucleadas dos Mastocitomas Cutâneos Caninos no Exame Citopatológico. **Veterinária e Zootecnia**, suplemento ao v.15, n.3, p.25-28, dez., 2008.

VECINA, J.F.; PATRÍCIO, R.F.; CIARLINI, P.C. Importância do fibrinogênio plasmático na identificação de processos inflamatórios em cães. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife/PE, v.9, n.1, p.31-35, janeiro/abril, 2006.